

Langen, den 28.01.2021

## SICHERHEITSBERICHT

### Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19

**Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach  
Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am  
27.12.2020 bis zum 24.01.2021**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 1232 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und COVID-19 Vaccine Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 24.01.2021 aus Deutschland. Bis zum 24.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 1.783.118 Impfungen durchgeführt. Es wurden 3.404 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel 2,8 Reaktionen pro Meldung). 1.211 Fälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 17 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff von Moderna und in vier Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. In 182 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet, in 181 Fälle nach Impfung mit Comirnaty und in einem Fall nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 0,7 pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende 0,1 pro 1.000 Impfdosen gesamt. Die Melderaten für die Meldungen nach Impfung mit Comirnaty betragen 0,7 auf 1.000 Impfungen und bei den schwerwiegenden Fällen 0,1 auf 1.000 Impfungen. Die Melderaten bei Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff von Moderna betragen 0,8 Meldungen bei 1.000 Impfungen.



## **Einleitung**

Impfungen mit wirksamen und verträglichen COVID-19 Impfstoffen sind eine effektive Maßnahme, die Corona-Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen. Seit dem 22. Dezember 2020 ist in der Europäischen Union und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Ländern hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der Impfstoff von Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) wurde am 06.01.2021 ebenfalls in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 24.01.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde sowohl mit dem Impfstoff Comirnaty (BioNTech) als auch mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

## **Zusammenfassung und Fazit**

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden. Gerade bei Impfung hochbetagter und pflegebedürftiger Menschen ist es nicht unerwartet, wenn Erkrankungen auch zeitnah zur Impfung berichtet werden.

Die bisher gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden.

Für den COVID-19-Impfstoff von Moderna, für den die Impfkampagne erst kürzlich begonnen hat, wurden bisher wenige Fälle gemeldet.

Das Risiko für einen schweren oder auch tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion nimmt mit steigendem Alter rapide zu. Sehr alte Menschen sind am meisten gefährdet, an der Infektion zu versterben. In einem Kontext, in dem das

SARS-CoV-2-Virus weltweit verbreitet ist, ist es wichtig, dass ältere Menschen so gut wie möglich vor einer Infektion geschützt sind. Wenn ältere Menschen oder Menschen mit schweren Vorerkrankungen und einem erhöhten Sterberisiko geimpft werden, dann wird es eine gewisse Anzahl von zufälligen Todesfällen geben, die kurz nach der Impfung auftreten, ohne aber kausal mit der Impfung assoziiert zu sein. Nach Berechnungen des Paul-Ehrlich-Instituts sind die bis 24.01.2021 gemeldeten Todesfälle mit unklarer Ursache nicht häufiger als die erwartete Anzahl von Todesfällen.

Nach derzeitigen Erkenntnissen ist eine anaphylaktische Reaktion eine sehr seltene Nebenwirkung nach Impfung mit Comirnaty und dem COVID-19-Impfstoff von Moderna. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung sollte immer eine angemessene medizinische Überwachung und Versorgung in Impfzentren und bei den mobilen Teams zur Verfügung stehen. Laut Fachinformationen beider Impfstoffe stellt eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen in der Fachinformation genannten Bestandteile eine Kontraindikation für die Impfung dar. Personen, die eine Anaphylaxie nach der ersten Impfdosis entwickelt haben, sollten keine zweite Dosis erhalten.

Zwar ist der Pathomechanismus der anaphylaktischen Reaktionen nach Comirnaty und nach dem COVID-19-Impfstoff von Moderna derzeit nicht bekannt. Als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen kommen jedoch die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel, und besonders das darin enthaltene PEG, in Betracht. Pathomechanistisch könnten potenziell präexistierende Anti-PEG-IgM und/oder -IgG (theoretisch denkbar auch IgE) bei Impfungen vorhanden sein (Sensibilisierung z.B. über Medikamente oder Kosmetika). Denkbar ist auch, dass die Reaktionen durch Lipidpartikel und Komplementaktivierung unspezifisch (nicht Immunglobulin vermittelt) ausgelöst werden.<sup>8</sup>

Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anbetracht der Seltenheit der Reaktionen ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts kein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen für Personen mit bekannten Erkrankungen aus dem atopisch-allergischen Formenkreis (z. B. Asthma, Neurodermitis und allergischer Schnupfen mit Bindehautentzündung (Rhinokonjunktivitis) einschließlich Heuschnupfen und Hausstaubmilbenallergie) bei Impfung mit Comirnaty oder dem COVID-19-Impfstoff von Moderna abzuleiten.

Die Meldungen stehen im Einklang mit den Informationen in den Fach- und Gebrauchsinformationen.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten und regelmäßig berichten.

## **Darstellung der Meldungen**

### **Übersicht**

Bis zum 24.01.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 1.232 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland. Es wurden 3.404 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel 2,8 Reaktionen pro Meldung). In 182 Fällen wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet. Im zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit Comirnaty wurden 1.211 Fälle gemeldet, davon wurden 181 Meldungen als schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna wurden 17 Fälle berichtet, davon war ein Fall schwerwiegend. Bei vier Fällen wurde nicht spezifiziert, welcher Impfstoff verabreicht wurde. Bis zum 24.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 1.783.118 Impfungen durchgeführt. Es wurden 1.762.767 Impfungen mit Comirnaty durchgeführt, wovon 1.534.004 Erstimpfungen mit Comirnaty waren. 228.763 Personen erhielten auch schon die zweite Impfung. 20.351 Personen wurden mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft. (Stand 25.01.2021\*).

Eine Übersicht über die Häufigkeit der Meldungen ist in Tab. 1 dargestellt.

Bei der Darstellung der Fälle können sich in allen Bereichen durch weitere Informationen Änderungen zu den Klassifizierungen und Bewertungen im Vergleich zu den älteren Berichten ergeben.

\*Das RKI gibt an, dass es vorkommen kann, dass Meldungen einzelner Bundesländer vervollständigt oder korrigiert werden. Nachträgliche Änderungen können zu Abweichungen der angegebenen Zahlen führen.

### **Melderate**

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 0,7 Fälle auf 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,10 auf 1.000

Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 0,7 auf 1.000 Impfungen für alle Fälle und 0,10 auf 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff von Moderna betrug die Melderate 0,8 Fälle auf 1.000 Impfungen gesamt und basierend auf einem Fall einer schwerwiegenden Reaktion 0,05 auf 1.000 Impfungen bei den schwerwiegenden Fällen. Wegen der vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna ist die Berichtsrate als vorläufiger Wert zu betrachten.

Eine Differenzierung der Nebenwirkungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in einem Großteil der Fälle die Angabe hierzu fehlt.

### **Altersverteilung**

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 49,9 Jahre alt (Minimum 16 Jahre, Maximum 100 Jahre, Median 44 Jahre). Das Durchschnittsalter der Personen, die nicht schwerwiegende Reaktionen hatten, betrug 43,6 Jahre und (Median 43 Jahre) die Personen, die schwerwiegende unerwünschte Reaktionen entwickelten, waren im Durchschnitt 72,2 Jahre alt (Median 82 Jahre). 822 Meldungen betrafen Personen unter 60 Jahren, 83 Meldungen Personen im Alter von 60 bis 79 Jahre. 206 Personen, über die Meldungen eingingen, waren 80 Jahre alt oder älter. Bei 121 Personen war das Alter nicht bekannt.

### **Ausgang der Reaktionen**

1240 unerwünschte Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder abgeklungen und 639 unerwünschte Reaktionen hatten sich gebessert. 893 unerwünschte Reaktionen wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 487 unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. Bei einer unerwünschten Reaktion wurde angegeben, dass sie zu einem bleibenden Schaden geführt hatte. In diesem Fall war ein Juckreiz aufgetreten und es wurde berichtet, dass es durch Kratzen zu einer Narbenbildung an der Haut gekommen war. 69 geimpfte Personen verstarben im unterschiedlichen zeitlichen Zusammenhang nach der Impfung. Im Zusammenhang mit diesen Meldungen wurden 143 unerwünschte Reaktionen angegeben, die zum Tod geführt hätten.

## Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 182 Fällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Die Personen wurden entweder im Krankenhaus behandelt oder die Reaktionen wurden als medizinisch bedeutsam eingeordnet. 181 dieser Fälle traten nach Impfung mit Comirnaty auf und ein schwerwiegender Fall nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff bpm Moderna. In 69 dieser Fälle sind die Personen gestorben. Alle Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft wurden.

### *Todesfälle*

Dem PEI wurden 69 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 56 bis 100 Jahren (40 Frauen, 26 Männer) gemeldet. In drei Fällen, die vom Zulassungsinhaber gemeldet wurden, war das Geschlecht nicht angegeben. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde bis 18 Tagen nach Impfung mit Comirnaty. Eine Person verstarb nach der zweiten Impfung. Der Median des Alters betrug 87 Jahre, das mittlere Alter 84,6 Jahre. Elf geimpfte Patienten verstarben im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Alle Patienten hatten einen inkompletten Impfschutz, da die COVID-19-Erkrankung nach der ersten Impfung erfolgte. Das Zeitintervall zwischen der Impfung und dem Tod auf Grund der COVID-19-Erkrankung betrug maximal elf Tage. 21 Patienten mit multiplen Vorerkrankungen sind an einer Verschlechterung ihrer Grunderkrankung gestorben. Bei acht Patienten führte eine andere Infektionskrankheit zum Tod. Bei allen anderen Patienten bestanden mehrere schwerwiegende Vorerkrankungen wie z.B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren, allerdings stehen in einzelnen Fällen noch weitere Informationen aus. In 25 Fällen war die Todesursache als unbekannt angegeben worden. 23 dieser Personen verstarben in einem zeitlichen Abstand von wenigen Stunden bis 18 Tage nach der Impfung; bei zwei Personen ist der zeitliche Abstand unbekannt.

Bis zum Stichtag 24.01.2021 wurden gemäß Impfquotenmonitoring des Robert Koch-Instituts (Stand: 25.01.2021) kumulativ 1.070.111 Impfdosen an Personen, die auf Grund Ihres Alters geimpft wurden, sowie an Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner verabreicht. Bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 98,8 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 65 Jahren und älter sind innerhalb von 18 Tagen 52,1 Fälle von plötzlichem Tod (I46.1 nach ICD-10) oder Tod mit unbekannter Ursache (R96–

R99 nach ICD-10) zu erwarten. Berücksichtigt man die 23 berichteten Fälle mit unklarer Todesursache und bekanntem Zeitintervall (s. oben), beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio (SMR) 0,44; 95%-Konfidenzintervall 0,28–0,66;  $p = 1,0$ ). Das bedeutet, dass die beobachtete Zahl die erwartete nicht übersteigt.

Da bisher nur sehr allgemeine Daten zur Impfquote vorliegen, können derzeit lediglich grobe Kalkulationen der Zahl der erwarteten Todesfälle in den relevanten Altersgruppen durchgeführt werden.

### *Andere schwerwiegende Reaktionen*

In 182 Fällen wurden schwerwiegende Reaktionen gemeldet, davon 181 Fälle nach Impfung mit Comirnaty und ein Fall nach Gabe des COVID-19-Impfstoffes von Moderna.

69 Meldungen betrafen Todesfälle, die oben beschrieben sind. Im Folgende werden die verbleibenden 113 schwerwiegenden Meldungen zusammenfassend aufgeführt.

In sechs von 113 schwerwiegenden Fällen nach Impfung mit Comirnaty wurde eine COVID-19-Infektion zwei bis elf Tage nach der ersten Impfung festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt kann noch von keiner Schutzwirkung der Impfung ausgegangen werden. In zwei weiteren Fällen, die in der EMA-Datenbank identifiziert wurden, wurde ein positiver SARS-CoV2-Test wenige Tage nach der ersten Impfung berichtet.

In 38 Fällen traten potenziell allergische Symptome auf. Die anaphylaktischen Reaktionen werden nachfolgend beschrieben. Die Fälle wurden als vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung bewertet. Ebenfalls vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang wurden weitere zwölf Meldungen bewertet. In diesen Fällen wurden Beschwerden wie Fieber, Diarrhoe, Schwindelgefühl mit Erythem an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein berichtet, die aufgrund einer Krankenhauseinweisung als schwerwiegend nach dem Arzneimittelgesetz klassifiziert wurden.

Bei vier Personen wurde die sechsfache Dosis appliziert, die Impfungen wurden vorsorglich hospitalisiert, sodass die Kriterien einer schwerwiegenden Reaktion formal gegeben sind. Die Patienten entwickelten bekannte systemische Reaktionen wie z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung und Unwohlsein

sowie auch Beschwerden an der Injektionsstelle. In einem Fall sind die Beschwerden komplett abgeklungen und bei drei Personen sind sie gebessert. In einem weiteren Fall wurde die falsche Lösung zur Verdünnung verwendet, es wurden aber keine Reaktionen berichtet. Bei einer Patientin traten starke Schmerzen auf, die auf die Injektionstechnik zurückgeführt wurden

In dem schwerwiegenden Fall nach Gabe des COVID-19-Impfstoffes von Moderna wurde über ein nephrotisches Syndrom und Minimal-Change-Glomerulonephritis mit Ödem und Dyspnoe berichtet. Bei dem Patienten waren anamnestisch ein nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz sowie weitere Erkrankungen bekannt. Die Beschwerden werden wahrscheinlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein.

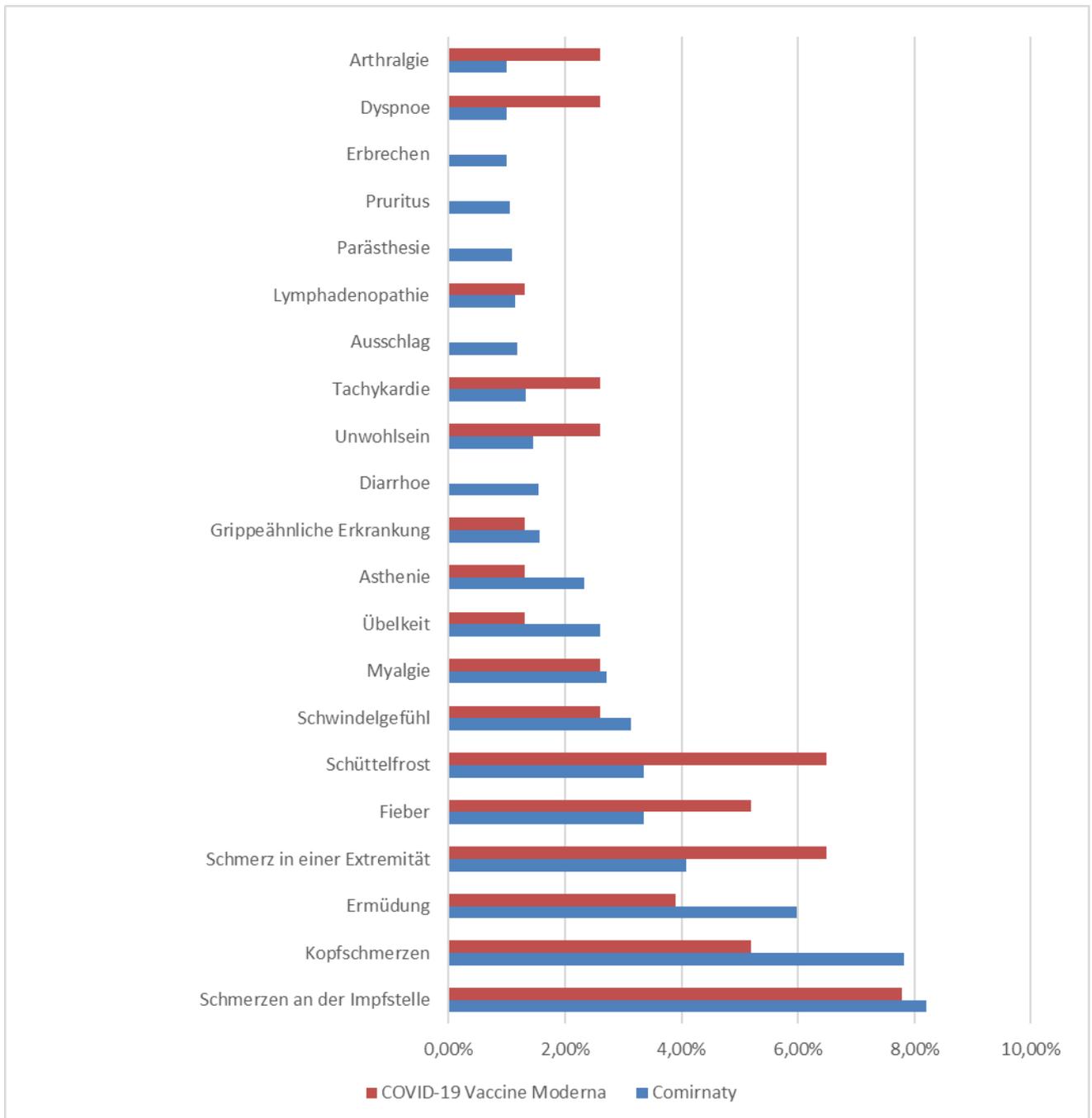
Drei Patienten entwickelten bakterielle Infektionen (Sepsis n=2, Pneumonie n=1), die nicht ursächlich auf die Impfung zurückzuführen sind. Bei einem weiteren Patienten wurde über einen Abszess berichtet.

In zwölf Fällen wurden Beschwerden berichtet, die als Verschlechterung der Grunderkrankung unabhängig von der Impfung gewertet wurden. In drei Fällen wurden Beschwerden berichtet, die psychogener Natur waren, wie z.B. Hyperventilation oder orthostatische Dysregulation.

Die übrigen 30 Meldungen waren aufgrund fehlender Informationen beispielsweise zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und differenzialdiagnostischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Meldung nicht beurteilbar. Das Paul-Ehrlich-Institut versucht, weitere Informationen zu erhalten.

### **Häufigste unerwünschte Reaktionen**

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach der prozentualen Häufigkeit der Meldungen im Vergleich zur Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen in Abbildung 1 aufgeführt.



**Abb. 1: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer) und COVID-19 Vaccine Moderna 27.12.2020 – 25.01.2021; prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen).**

## **Fazialisparese**

Vereinzelte Fälle einer (idiopathischen) Fazialisparese (Bell'-Parese) wurden in den klinischen Prüfungen beider mRNA-Impfstoffe berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist fraglich. Eine Fazialisparese führt zu einer Lähmung der Gesichtsmuskulatur. Die Ursache ist unbekannt. Die Prognose der idiopathischen Fazialisparese ist insgesamt gut, bei der ganz überwiegenden Zahl der betroffenen Patienten erfolgt innerhalb von Wochen eine vollständige Rückbildung der Lähmungserscheinung.

Kumulativ wurden dem Paul-Ehrlich-Institut vier Fälle einer Fazialisparese innerhalb von einem bis elf Tagen nach Comirnaty-Impfung gemeldet. Ein Fall einer Gesichtsparese und Hypoakusis wurde anonym über das Web-Meldeportal gemeldet mit nur minimalen Informationen. Es kann daher nicht geklärt werden, ob es sich um eine Fazialisparese handelt oder nicht. Die Erkrankungsrate (Inzidenz) von der idiopathischen Fazialisparese (Bell-Parese) beträgt nach Literaturangaben etwa 23 pro 100.000 Personen pro Jahr.<sup>4</sup> Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl einer Fazialisparese nach Comirnaty ist deutlich geringer als die erwartete Zahl. Ein Risikosignal für den Impfstoff ist auf Basis der Daten nicht zu sehen.

## **Anaphylaktische Reaktionen**

Bis zum 24.01.2020 wurden kumulativ 35 Fälle einer anaphylaktischen Reaktion berichtet, die vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration (BC) Level 1-4 bewertet wurden. Das mittlere Alter dieser 35 Fälle war 43,1 Jahre. Dabei ist ein Fall bei einer 48 Jahre alten Frau ein mögliches Duplikat (Level 4-Meldung an das PEI; weitere Informationen werden derzeit eingeholt), Level 2-Meldung des Zulassungsinhabers an die Datenbank bei der EMA). Betroffen waren fünf Männer und 30 (bzw. 29) Frauen.

34 (bzw. 33) Meldungen bezogen sich auf die erste Dosis des Impfstoffes Comirnaty und ein Fall (BC Level 4) auf den COVID-19 Impfstoff von Moderna. Erste Symptome traten bei 16 Personen innerhalb von 0 bis 15 Minuten und bei 23 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten nach Impfung auf. In fünf Fällen wurden keine exakten Zeitangaben gemacht. Zwölf Meldungen entsprechen dem BC Level 1, zehn Meldungen dem BC Level 2 und 13 Meldungen dem BC

Level 4, da bisher keine vollständigen Informationen zu Symptomen mitgeteilt wurden.

Für die 22 Meldungen, die der B-Fallddefinition des Levels 1 bzw. 2 entsprachen, sind Hauptsymptome, Dauer der Symptome, Behandlung, Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen sowie wichtige anamnestische Angaben in der Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Übersicht Anaphylaxien nach Comirnaty Impfung, die dem Level 1 oder 2 der Brighton Collaboration-Fallddefinition entsprechen (n=22)**

BC Level	Alter	Ge- schlecht	Hauptsymptome <sup>a</sup>	Intervall Impfung- Symptome	Adrenalin- Behand- lung	Wieder herge- stellt	Dauer Sym- ptome <sup>b</sup>	Anamnese Allergien	HCP An- gabe
Level 1	40	w	Generalisierte Urtikaria mit Juckreiz, Hypotonie, Tachykardie, Bewusstseins-eintrübung, Tachypnoe	2–3 Min.	nein	ja	3 h	nein	ja
Level 1	71	m	Angioödem, Generalisierte Urtikaria, Tachykardie, Schwellung der Lippen, Schwierigkeiten beim Atmen, Zyanose, Übelkeit	wenige Minuten	nein	ja	1 h	nein	ja
Level 1	25	w	Generalisierte Urtikaria, Schwellung Zunge u. s Rachen	10 Min.	nein	ja	1,5 h	InsA	ja
Level 1	33	w	Generalisierte Urtikaria, Angioödem, Hypotonie, Schwellung Zunge u. Rachen	10 Min.	nein	ja	1,5 h	NA	ja
Level 1	40	w	Quincke Ödem, Hypotonie, Tachykardie, Engegefühl im Hals	10–15 Min.	nein	ja	35 Min.	V.a. MA	ja
Level 1	94	w	Angioödem, Bewusstseins-eintrübung, Lippen-, Zungen- und Rachenschwellung, Zyanose	15 Min.	nein	ja	30–60 Min.	nein	ja
Level 1	36	w	Generalisiertes Erythem, Tachykardie, Schwellung Zunge u. Kehle, Schwierigkeiten beim Atmen	20 Min.	nein	ja	< 1 d	MA, NA, InhA, InSA, An	ja
Level 1	33	w	Generalisierter Juckreiz mit Hautausschlag, Lippenschwellung, Globusgefühl	1 h	nein	ja	30 Min.	k.A.	ja
Level 1	40	m	Gesichtsödem, Generalisierte Urtikaria mit Juckreiz, Hypotonie, Übelkeit	1 h	nein	ja	2 h	nein	ja
Level 1	43	w	Angioödem, Tachykardie, Bronchospasmus, Schwellung Zunge und Rachens	1 h	nein	ja	2 d	MA, NA	ja
Level 1	60	m	Generalisierte Urtikaria, Hypotonie, Bewusstseins-eintrübung,	< 3 h	i.m. + inh.	nein	anhaltend	nein	ja

BC Level	Alter	Ge- schlecht	Hauptsymptome <sup>a</sup>	Intervall Impfung- Symptome	Adrenalin- Behand- lung	Wieder herge- stellt	Dauer Sym- ptome <sup>b</sup>	Anamnese Allergien	HCP An- gabe
			Schwellung Lippen u. Kehle, Bronchospasmus						
Level 1	30	w	Generalisiertes Erythem, Tachykardie, Rekapillariserungszeit > 3s, Tachypnoe, Anstoßende Atmung, Engegefühl im Hals	11 h	nein	ja	4–5 d	V.a. MA, An	ja
Level 2	55	w	Generalisiertes kribbelndes Gefühl, Tachykardie, Bewusstseinsintrübung, Lippen- und Zungenschwellung, Luftnot	7 Min.	i.m.	ja	1 h	MA	ja
Level 2	32	w	Generalisiertes kribbelndes Gefühl, Unkompensierter Schock, Engegefühl im Hals, Dyspnoe, Tachypnoe, Übelkeit	wenige Minuten	nein	k.A.	nach 6 h gebessert	nein	ja
Level 2	43	w	Generalisierter Juckreiz, Hypotonie, Bronchospasmus, Tachypnoe, Übelkeit	10–15 Min.	i.m.	ja	30 Min.	MA, InhA, An	ja
Level 2	36	w	Ausbreitende Hautrötung, Luftnot, Globusgefühl	15 Min.	i.v. + i.m.	ja	1,5 h	SA	ja
Level 2	26	w	Ödematöse Schwellung Hände und Gesicht, Tachykardie, Bewusstseinsintrübung, Tachypnoe, Übelkeit	20 Min.	k.A.	ja	2–3 d	MA, InhA, As	ja
Level 2	48	w	Generalisiertes Erythem, Tachykardie, Dyspnoe	20 Min.	nein	k.A.	k.A.	MA	ja
Level 2	40	w	Generalisiertes Erythem, Engegefühl im Hals, Tachypnoe, Übelkeit	30 Min.	nein	ja	2 h	MA, NA	ja
Level 2	35	w	Tachykardie, Bewusstseinsintrübung, Laryngospasmus, Stridor, Luftnot	50 Min.	inh.	ja	15 Min.	MA	ja
Level 2	45	w	Generalisierte Urtikaria, Reizhusten, Dyspnoe	1 h	k.A.	k.A.	k.A.	As	ja
Level 2	19	w	Generalisierte Urtikaria mit Juckreiz, Gesichtssödem, Rote und juckende Augen, Niesen, Übelkeit	< 10 h <sup>c</sup>	nein	ja	3 d	SA, An	ja

Erläuterungen zu den Abkürzungen: An (Anaphylaxie), As (Allergisches Asthma), HCP (Health Care Professional, Angehöriger eines Gesundheitsberufes), i.m. (intramuskulär), inh. (inhalativ), InhA (Inhalationsallergie auf Pollen oder Milben), InsA (Insektengiftallergie), i.v. (intravenös), k.A. (keine Angabe), m (männlich), MA (Medikamentenallergie), NA (Nahrungsmittelallergie), SA (sonstige Allergie), V.a. (Verdacht auf), w (weiblich),<sup>a</sup> Selektierte Hauptsymptome, aufgeführt in der Reihenfolge dermatologisch, kardiologisch, respiratorisch, gastrointestinal, <sup>b</sup> Zeit bis die letzten anaphylaktischen Symptome verschwunden waren; bei langer Dauer meist die dermatologischen Symptome, <sup>c</sup> Der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns ist nicht klar definierbar

Der Impfstoff Comirnaty wird seit dem 07.12.2020, beginnend mit U.K. und dann USA, inzwischen in zahlreichen Ländern weltweit eingesetzt. Einen Tag nach Impfstart wurden in U.K. zwei allergische Reaktionen gemeldet, bei denen es sich wahrscheinlich um Anaphylaxien handelte.<sup>5</sup> Weitere einzelne Fälle wurden aus den USA berichtet.<sup>5</sup> Die obersten Gesundheitsbehörden in den USA veröffentlichten einen Bericht über alle Verdachtsmeldungen von anaphylaktischen Reaktionen nach Comirnaty-Impfung, die in den ersten zehn Tagen nach Impfstart (vom 14. bis 23.12.2020) eingegangen sind.<sup>6</sup> Im genannten Zeitraum wurden in den USA 1.893.360 erste Dosen geimpft und es wurden 21 anaphylaktische Reaktionen der Level 1 und 2 gemeldet. Dies entspricht einer Rate von etwa elf gemeldeten Fällen pro eine Million verabreichte Dosen. Bis zum 24.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 1.554.335 Personen Erstimpfungen mit Comirnaty durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum wurden 22 Fälle nach Comirnaty-Erstimpfung gemeldet, die vom Paul-Ehrlich-Institut gemäß der Brighton Collaboration-Falldefinition mit dem Level 1 und 2 der diagnostischen Sicherheit bewertet wurden. Dies entspricht einer Melderate von etwa 14 Fällen pro eine Million Erstimpfungen. Im Vergleich der Melderaten zwischen USA und Deutschland ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass die Rate in den USA 14 Tage nach dem Beobachtungszeitraum veröffentlicht wurde und dementsprechend mehr Zeit zur Verfügung stand, weitere Informationen zu unklaren Fällen einzuholen. Rückblickend (mit dem Stand der aktuellen Bewertung) wurden am Paul-Ehrlich-Institut bis zum 15.01.2021 19 Fälle mit Level 1 oder 2 gemeldet, bezogen auf etwa eine Million zum 15.01.2021 geimpfte Erstdosen.

In den USA wurde kürzlich auch über anaphylaktische Reaktionen nach Gabe des COVID-19-Impfstoffes von Moderna berichtet. Im Zeitraum vom 21.12.20 bis zum 10.01.2021 wurden insgesamt 4.042.396 Erstimpfungen des Moderna-Impfstoffes geimpft und zehn anaphylaktische Reaktion mit BC Level 1–3 identifiziert. Das entspricht einer Berichtsrate von 2,5 Fällen auf eine Million Erstdosen.<sup>7</sup>

Für Deutschland lässt sich basierend auf einem Fall mit Level 4 derzeit die Meldehäufigkeit für den COVID-19-Impfstoff von Moderna nicht zuverlässig angeben.

Ebenso wie in den Fällen einer Anaphylaxie, die dem Paul-Ehrlich-Institut berichtet wurden, waren in den USA nach beiden mRNA-Impfstoffen ganz überwiegend Frauen betroffen, allerdings wurden in den USA auch mehrheitlich Frauen geimpft. Der überwiegende Teil der betroffenen Patienten in den USA

(81 % für Cominaty, 90 % für Moderna) und in Deutschland (77 %) gab ein breites Spektrum verschiedenster allergischer Reaktionen/Erkrankungen in der Vorgeschichte an. Der Anteil von Frauen an allen Verdachtsmeldungen des Paul-Ehrlich-Instituts in der Altersgruppe 18-60 Jahre ist mit 76 % ebenfalls sehr hoch. Im Rahmen der derzeitigen Angaben zum Impfquotenmonitorings erhält das Paul-Ehrlich-Institut sehr stark aggregierte Daten, sodass keine weitere Risikostratifizierung der Daten erfolgen kann. Zu beachten ist ferner, dass aufgrund von Meldeverzögerungen der Anzahl geimpfter Dosen als auch der Anzahl anaphylaktischer Reaktionen die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts derzeit mit Unsicherheit behaftet sind. Wie bei den US-Daten befinden sich auch am Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Reaktionen noch in Klärung und konnten in die Berechnung nicht einbezogen werden.

Bezüglich eines möglichen Pathomechanismus ist bisher unklar, ob eine spezifische Komponente der Impfstoffe für anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen verantwortlich sein könnte.

Als auslösende Agenzien für Hyperempfindlichkeitsreaktionen kommen die in den Impfstoffen enthaltenen Lipidnanopartikel (LNP), und besonders das darin enthaltene PEG (Polyethylenglykol), in Betracht.<sup>5,8</sup> Die PEG-Ketten (mit einem Molekulargewicht von etwa 2000 g/mol, „PEG-2000“) an der Oberfläche der Impfstoff-LNP bilden eine Hydrathülle um die Partikel, die Löslichkeit und Stabilität vermittelt.

Pseudoallergische (nicht IgE-vermittelte) Reaktionen (sog. CARPA, complement activation-related pseudoallergy) sind im Zusammenhang mit Liposomen (den LNP ähnliche Lipidvesikel) in Arzneimitteln beschrieben. (Literatur siehe [8]). Als klinische Symptome dieser nicht IgE-vermittelten Hypersensitivität werden Dyspnoe, Tachypnoe, Hypo- und Hypertension kurz nach der intravenösen Verabreichung von Liposomen-haltigen Medikamenten genannt. Bei PEGylierten Partikeln könnten sie auch auf der Bindung von präexistierenden Anti-PEG-Antikörpern mit nachfolgender Komplementaktivierung beruhen.

Eine mögliche Sensibilisierung auf PEG bei Impfungen durch vorige Anwendung von Kosmetika oder Medikamenten (z.B. Macrogol-haltige Laxanzien), die PEG enthalten, ist ebenfalls denkbar. Allergische Reaktionen nach Verwendung von PEG als Hilfsstoff in einer Vielzahl von Produkten sind beschrieben, es wird auch als „verstecktes“ Allergen bezeichnet. Über die Prävalenz von Anti-PEG-Antikörpern in der Bevölkerung ist wenig bekannt, zum Teil berichten Autoren über hohe Anteile in bestimmten Gruppen (Literatur siehe [8]).

### **Erhebung mit der SafeVac 2.0-App**

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 28.071 Personen teil. Dies waren 1,6 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 1.783.118 Impfungen, wobei schon 228.763 Zweitimpfungen verabreicht wurden. Diese Daten tragen dazu bei, dass die Verträglichkeit der Impfung über die klinischen Prüfungen vor der Zulassung hinaus in der breiten Anwendung noch besser beurteilt werden kann. 25.105 Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 1.725 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 181 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 1.060 Personen waren älter als 80 Jahre.

Bislang am häufigsten berichtet wurden Schmerzen (n=18.064 Reaktionen) und Schwellung (n=3.659 Reaktionen) an der Injektionsstelle, Ermüdung (n=8.285 Reaktionen), Kopfschmerzen (n=6.874 Reaktionen) und Muskelschmerzen (n=5.431 Reaktionen).

## Anhang

### **Methodik**

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d.h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, dem Zulassungsinhaber über die Datenbank der EMA sowie direkt von Ärztinnen und Ärzten sowie Impfingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Institut ([www.pei.de/db-uaw](http://www.pei.de/db-uaw)) oder die EudraVigilance-Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beitragen kann, das Meldeaufkommen zu erhöhen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden Doppelmeldungen (die gleiche Meldung aus verschiedenen Meldequellen) zu einem Fall, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält, zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst alle Meldungen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammen. Im Sinne der frühzeitigen Erkennung von möglicherweise neuen Risikosignalen ist es wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen. Dies bedeutet, dass auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung bedeutsam sind (Link zum WHO-Manual <https://web.archive.org/web/20181019084617/http://gvti-aeft-tools.org/new>).

Ausgewertet wurden alle Spontanmeldungen, die seit Beginn der Impfkampagne bis zum 24.01.2021 eingingen. Das Paul-Ehrlich-Institut holt in einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus den unterschiedlichen Meldequellen zu Meldungen weitere Daten. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Fälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Alle Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration<sup>1</sup> hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte “observed-to-expected (O/E)” Analyse durch. Dabei wird die Häufigkeit der dem Paul-Ehrlich-Institut nach Impfung gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den statistisch zufälligen und zu erwartenden Häufigkeiten in einer vergleichbaren (nicht geimpften) Bevölkerung unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster verglichen. Ergibt sich eine signifikant höhere Melderate für ein Ereignis nach Impfung als es statistisch zufällig in einer vergleichbaren Population zu erwarten wäre, geht das Paul-Ehrlich-Institut von einem Risikosignal aus, das dann durch weitere, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte.<sup>2,3</sup>

Zusätzlich führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bezüglich der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. sechs und zwölf Monate nach den Impfungen im Hinblick auf den Schutzes vor der Erkrankung befragt werden. Eine statistische Zwischenauswertung der SafeVac 2.0-App-Befragung erfolgt nach Studienprotokoll, wenn >3.000 Personen verwertbare Angaben bis zu vier Wochen nach abgeschlossenem Impfschema zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Fallzahl besteht eine 95-prozentige Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum auch seltene unerwünschte Reaktionen zu beobachten. Der Grund für die Zwischenanalyse ist auch, dass die Angaben der Teilnehmerinnen und Teilnehmer möglichst unbeeinflusst von einer kontinuierlichen Berichterstattung erfolgen soll.

## Literatur:

- (1) Rüggeberg et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;5675–5684
- (2) Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*
- (3) Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
- (4) Victor M, Martin J. Disorders of the cranial nerves. In: Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994: 2347-2352
- (5) Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med*. 30.12.2020: NEJMr2035343. doi: 10.1056/NEJMr2035343. Vorab online publiziert.
- (6) CDC COVID-19 Response Team, and Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine – United States, December 14–23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 06.01.2021
- (7) MMWR: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021, Early release Vol 10, 2021
- (8) Stellungnahme des PEI zur Corona-Impfung von Allergikern  
[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6)