

Langen, den 04.01.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

Zeitraum: 27.12.2020 bis 31.12.2020

Das Paul-Ehrlich-Institut berichtet über 34 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem mRNA Impfstoff Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) zum Schutz vor COVID-19, die es im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.12.2020 aus Deutschland erhielt. Es wurden 90 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel 2,7 Reaktionen pro Meldung). In sechs Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 0,25 pro 1.000 Impfungen, für schwerwiegende 0,046 pro 1.000 Impfungen.

Einleitung

Impfungen mit wirksamen und verträglichen Impfstoffen sind eine effektive Maßnahme, die Corona-Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen. Seit dem 22.12.2020 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.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die es in den ersten fünf Tagen der Impfkampagne aus Deutschland erhalten hat, zusammen.

Methodik

Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung mit Comirnaty 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 der Patientin bzw. des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker (AMK) sowie die Arzneimittelkommission der Ärzte (AKdÄ), dem Zulassungsinhaber über die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie direkt von Ärztinnen und Ärzten und Impfungen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal www.nebenwirkungen.bund.de/ 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. D.h. auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung sind bedeutsam (Link zum WHO Manual <https://web.archive.org/web/20181019084617/http://gysi-aeft-tools.org/new>).

Ausgewertet wurden Meldungen vom Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2020, 12:00 Uhr.

Darüber hinaus führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillig Teilnehmende sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bzgl. der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. 12 Monate nach jeder Impfung bzgl. des Schutzes vor der Erkrankung befragt werden. Eine statistische Zwischenauswertung der SafeVac 2.0-App-Befragung erfolgt nach Studienprotokoll, wenn mehr als 3.000 Personen verwertbare Angaben zum gleichen Impfstoff bis zu vier Wochen nach abgeschlossenem Impfschema gemacht haben. Mit dieser Fallzahl besteht eine 95-prozentige Wahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum auch seltene unerwünschte Reaktionen zu beobachten.

Übersicht

In den ersten fünf Tagen der Impfkampagne zum Schutz vor COVID-19 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut direkt insgesamt 34 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen. Es wurden 90 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel 2,7 Reaktionen pro Meldung). In sechs Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet. Im gleichen Zeitraum wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 131.626 Personen geimpft. Eine Übersicht über die Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Melderate

Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 0,25 pro 1.000 Impfungen, für schwerwiegende 0,046 pro 1.000 Impfungen.

Altersverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 48,5 Jahre alt (Minimum 21 Jahre, Maximum 88 Jahre). 24 Meldungen betrafen Personen unter 60 Jahre, drei Meldungen Personen im Alter von 60 bis 79 Jahre und sieben Personen waren 80 Jahre alt oder älter.

Ausgang der gemeldeten Reaktionen

In fünf Fällen wurde über 13 Reaktionen berichtet, die wieder abgeklungen waren. In weiteren fünf Fällen waren die 12 Reaktionen gebessert. Bei den übrigen Fällen hielten die Beschwerden noch an, oder der Ausgang der Beschwerden war unbekannt.

Schwerwiegende Reaktionen

Sechs Meldungen wurden wegen eines Krankenhausaufenthalts oder weil sie als medizinisch bedeutsam beurteilt wurden als schwerwiegend gekennzeichnet. Ein 81 Jahre alter Patient** mit koronarer Herzerkrankung und nicht näher spezifizierter Leukodystrophie erlitt in der Nacht nach der Impfung einen ischämischen Schlaganfall. Weitere Informationen sind vom meldenden Arzt* angefordert worden, daher kann derzeit der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung noch nicht abschließend beurteilt werden. Ein 87 Jahre alter Patient verschlechterte sich gesundheitlich nach der Impfung und wurde ins Krankenhaus eingeliefert, wo allerdings mittels PCR eine SARS-CoV-2 Infektion festgestellt wurde, die wahrscheinlich die Symptome nach der Impfung erklärt. Ein 81 Jahre alter Patient entwickelte zwei Tage nach der Impfung eine generalisierte Urtikaria (siehe Verdachtsmeldung einer Anaphylaxie). Nach der Impfung entwickelte ein 82 Jahre alter Patient eine ausgeprägte Muskelschwäche. Wegen fehlender

Informationen ist der Fall nicht zu beurteilen. Bei einem 88 Jahre alten Patienten trat am Tag nach der Impfung eine periphere Fazialisparese auf. In unterschiedlichem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung wurden im Rahmen der klinischen Prüfung vor der Zulassung Fälle einer Fazialisparese mit unklarer Kausalität zur Impfung mit Comirnaty berichtet. Wenn hypothetisch von einem immunologischen Pathomechanismus der Auslösung einer Fazialisparese nach Comirnaty-Impfung ausgegangen wird, so erscheint der ursächliche Zusammenhang der Meldung einen Tag nach der Impfung aufgrund des sehr kurzen Zeitfensters eher unwahrscheinlich zu sein. Ein weiterer Impfling wurde vorsorglich mit Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und Schwächegefühl nach einer Überdosierung des Impfstoffes ins Krankenhaus aufgenommen. Weitere Informationen zum Verlauf und Ausgang der Reaktionen werden erwartet.

Häufigste unerwünschte Reaktionen

Reaktionen, die mehr als einmal berichtet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Tabelle 1: Unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty, die mehr als einmal berichtet wurden

Kopfschmerzen	12
Unabsichtliche Überdosierung	8
Asthenie	5
Lokale Reaktion	4
Schmerz in einer Extremität	4
Schwindelgefühl	4
Schmerzen an der Impfstelle	4
Schüttelfrost	3
Ermüdung	3
Schmerz	3
Gliederbeschwerden	2
Dyspnoe	2
Hypästhesie	2
Myalgie	2
Schwellung	2
Lymphadenopathie	2
Parästhesie	2
Schmerzen Unterbauch	2
Übelkeit	2

Zusammenfassung der Verdachtsmeldungen auf Anaphylaxie oder entsprechender charakteristischer Symptome nach COVID-19-Impfung

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 (1) hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Im Berichtszeitraum gingen drei Verdachtsmeldungen ein. Keine der drei Meldungen entspricht nach dem derzeitigen Informationsstand der Definition einer Anaphylaxie. Die drei Fälle sind im Folgenden kurz beschrieben. Ein am 27.12.2020 geimpfter 81-jähriger Mann entwickelte am 29.12.2020, also zwei Tage nach Impfung, eine generalisierte Urtikaria, begleitet von Stridor und Diarrhoe. Er wurde stationär aufgenommen. Der späte Symptombeginn spricht nicht für eine Anaphylaxie auf die Impfung, die eine Sofortreaktion darstellt. Eine am 28.12.2020 geimpfte junge Frau erlitt ca. 15 Minuten nach Impfung starke Schmerzen am Arm sowie Kopfschmerzen, Atemnot und eine Synkope, zusätzlich erhöhten Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz. In diesem Fall stehen weitere Informationen noch aus. Die bisher gemeldete Symptomkombination entspricht nicht der Definition einer Anaphylaxie. Eine am 29.12.2020 geimpfte 62-jährige Frau spürte ca. 90 Minuten nach Impfung ein kribbelndes Gefühl am Gaumen, an den Händen sowie an einem Oberschenkel. Zudem fühlte sie sich benommen. Die Symptome dauerten ca. 1-2 Minuten an, wobei sich die kurze Zeit der Benommenheit sowie das kribbelnde Gefühl am Gaumen zweimal nach jeweils ca. 15-20 Minuten Symptomfreiheit wiederholten. Die Symptomkombination und der zeitliche Verlauf (kein rasches Voranschreiten der Symptome) weisen auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin, entsprechen aber nicht der Definition einer Anaphylaxie, bei der rasches Voranschreiten der Symptome charakteristisch ist.

Erhebung mit der SafeVac-App

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 2.518 Personen teil (2 % der geimpften Personen). Sie 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. 1.437 Personen waren 18 bis 44 Jahre alt, 963 Personen waren 45 bis 64 Jahre alt, 57 Personen 65 bis 75 Jahre alt und 61 Personen waren älter als 75 Jahre.

Bislang am häufigsten berichtet wurden Schmerzen (n= 1411 Reaktionen) und Schwellung (n= 203 Reaktionen) an der Injektionsstelle, Ermüdung (n=371

Reaktionen), Kopfschmerzen (n=313 Reaktionen) und Muskelschmerzen (n= 246 Reaktionen).

Fazit und Zusammenfassung

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

Die bisher gemeldeten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden. Die Meldungen stehen im Einklang mit der Information der Fach- und Gebrauchsinformation. Über weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem wird das Paul-Ehrlich-Institut regelmäßig berichten.

Literatur

(1) Rüggeberg et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5675–84.

* Im Folgenden steht die Bezeichnung Arzt auch für die weibliche Form Ärztin.

** Im Folgenden steht die Bezeichnung Patient auch für die weibliche Form Patientin.