Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut

Langen, den 10.06.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.05.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 79.106 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), COVID-19-Impfstoff Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.), den Vektor-Impfstoffen Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca; AstraZeneca AB) und COVID-19-Impfstoff Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.05.2021. Bis zum 31.05.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 50.541.084 Impfungen durchgeführt, davon 36.865.276 Impfungen mit Comirnaty, 3.972.764 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 9.230.103 Impfungen mit Vaxzevria und 472.941 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. 34.735 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 8.319 Verdachtsfälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 34.870 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 733 Meldungen zu dem COVID-19-Impfstoff Janssen. In 449 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,6 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,2 pro 1.000 Impfdosen gesamt.

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 22.12.2020 ist in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Staaten hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der COVID-19-Impfstoff Moderna wurde am 06.01.2021 ebenfalls in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar begonnen. Bei den Impfstoffen Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna handelt es sich um RNA-Impfstoffe. Der Impfstoff Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar begonnen. Bei Vaxzevria handelt es sich um einen Vektorimpfstoff. Seit dem 11.03.2021 ist der COVID-19-Impfstoff Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff. Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Ende April 2021 begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.05.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde mit den Impfstoffen Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna sowie Vaxzevria und in geringerem Ausmaß mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

Ein neues Syndrom, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist und das mit Blutungen einhergehen kann, wird sehr selten als schwerwiegende Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen beobachtet, wobei die Thrombosen oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen wie beispielsweise zerebrale Hirnvenen oder Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen auftreten. Andere Fälle imponieren durch tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und akute arterielle Thrombosen. Bei mehreren der betroffenen Patientinnen und Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor-4 (PF-4) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden Tests nachgewiesen.[1-5] Dieses

Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).[6]

Die meisten bisher berichteten TTS-Fälle traten innerhalb von drei Wochen nach Impfung auf. Bislang konnten keine spezifischen Risikofaktoren für die Entstehung von TTS identifiziert werden. TTS ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in einigen Fällen tödlich verlief. Daher ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung wichtig. Entsprechende Informationen werden auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung gestellt (www.pei.de). Zweizeitige Ereignisse eines TTS, d.h. ein weiteres thrombotisches Ereignis mit Thrombozytopenie nach initialer Erholung eines ersten TTS-Ereignisses, sind nicht auszuschließen. Wie lange PF-4-Antikörper bei Patienten mit TTS nachweisbar sind, ist derzeit nicht bekannt.

Medizinisches Fachpersonal sollte auf erste Anzeichen und Symptome einer Thrombose und/oder Thrombozytopenie achten. Die Geimpften sollten informiert werden, sofort eine Ärztin bzw. einen Arzt aufzusuchen, wenn sie wenige Tage nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, Schmerzen im Bein oder anhaltende Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln. Außerdem sollten alle Personen, die nach der Impfung neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Krampfanfälle aufweisen oder bei denen nach einigen Tagen auf der Haut Blutergüsse (Petechien) außerhalb der Injektionsstelle der Impfung auftreten, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen.

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. Ebenso sollten Personen, bei denen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, unverzüglich auf eine Thrombozytopenie untersucht werden. Wichtig ist, dass bei Patientinnen und Patienten mit Thrombose und normalen Thrombozytenzahlen oder Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie ohne nachweisbare Thrombose nach Impfung ein frühes Stadium des TTS vorliegen kann. Daher sind in diesen Fällen wiederholte Untersuchungen auf TTS u.U. erforderlich. Daten zu dem Zeitintervall bis zum Auftreten eines TTS nach der zweiten Impfung liegen zurzeit nur in sehr begrenztem Umfang vor. Dem Paul-Ehrlich-Institut ist ein Fall TTS nach zweiter Impfung mit Vaxzevria mit einer ungewöhnlich kurzen Latenzzeit von weniger als einem Tag berichtet worden. Ob TTS nach der zweiten Impfung eventuell mit kürzerem Abstand zur Impfung auftritt, kann aktuell noch nicht abschließend

beurteilt werden. Hier sollte aufmerksam auf Beschwerden, die auf ein TTS hindeuten können, geachtet werden.

TTS erfordert ein spezialisiertes klinisches Management. Eine leitliniengerechte Standardtherapie gibt es bislang nicht. In jedem Fall sollten Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) konsultiert werden. Verschiedenste Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Behandlung und Therapie des neuen Syndroms publiziert, darunter die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), die Britische Gesellschaft für Hämatologie sowie die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie.[7-9]

Ähnliche Fälle eines TTS wie nach Vaxzevria wurden auch in den USA nach Impfung mit dem Adenovirusvektorimpfstoff von Janssen berichtet.[10] Daher wurde neben einem Warnhinweis TTS auch als Nebenwirkung für diesen Impfstoff in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Nachdem erste TTS-Fälle aus Deutschland, Norwegen, Dänemark und Großbritannien nach Vaxzevria publiziert wurden, hat die Brighton Collaboration eine vorläufige Falldefinition dieses neuen Syndroms veröffentlicht,[11] die insbesondere für die Anwendung in epidemiologischen Studien gedacht ist. Danach ist TTS definiert als Auftreten einer venösen oder arteriellen Thrombose und dem Auftreten einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 150 G/L). Voraussetzung ist, dass eine vorhergehende Heparinexposition ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich dazu haben verschiedene Fachgesellschaften zusätzlich den Nachweis von PF-4-Antikörpern mittels geeignetem ELISA gefordert. Einzelfälle einer Blutung mit Thrombozytopenie, positivem PF-4-Antikörpern und positivem aktivierten Plättchenaktivierungstest weisen auf ein mögliches hämorrhagisches TTS ohne Thrombose hin, was in der vorläufigen BC-Falldefinition nicht erfasst wird.

Bei TTS nach Vaxzevria handelt es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung, wenngleich zu beachten ist, dass aus der Melderate keine Häufigkeit berechnet werden kann. Die Häufigkeit des Risikos kann lediglich in Studien ermittelt werden. In einer dänisch-norwegischen populationsbasierten Registerstudie wurden erhöhte Raten für venöse Thromboembolien innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung mit Vaxzevria bei geimpften Personen (80,1 % und 77,6 % Geimpfte waren Frauen in Dänemark bzw. Norwegen) im Alter von 18 bis 65 Jahren festgestellt. Insgesamt wurden 11 zusätzliche Thrombosen pro 100.000 Impfungen gefunden, dies beinhaltete 2,5 zusätzliche Sinusvenenthrombosen pro

100.000 Impfdosen Vaxzevria.[12] Nach den Meldungen an das Paul-Ehrich-Institut sind aktuell Frauen und Männer aller Altersgruppen von TTS betroffen.

Die sehr seltene, gleichwohl schwerwiegende Nebenwirkung eines TTS ist stets im Kontext des nachgewiesenen Nutzens der Impfung, nämlich Schutz vor schweren und tödlichen COVID-19-Erkrankungen, zu sehen. Wie in einer Analyse der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) gezeigt wurde, steigt der individuelle Nutzen der Impfung mit steigendem Alter und steigenden Infektionszahlen.[13]

Auf Basis der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am 01.04.2021 empfohlen, den Impfstoff Vaxzevria für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden, sowohl für die Erst- wie auch für die Zweitimpfung. Die Anwendung von Vaxzevria für eine erste oder zweite Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt aber nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich. Bislang liegen keine ausreichenden Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung vor. Hinsichtlich der zweiten Impfstoffdosis für jüngere Personen, die bereits eine erste Dosis Vaxzevria erhalten haben, empfiehlt die STIKO, bei Personen im Alter < 60 Jahren anstelle der zweiten Vaxzevria-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs zwölf Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen. Die Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen wird entsprechend für Personen ab einem Alter von 60 Jahren empfohlen.[14]

Im Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria wurden Fälle einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP)/ Thrombozytopenie mit und ohne Blutungen berichtet, darunter auch vereinzelte Fälle mit fulminanten Hirnblutungen. Thrombozytopenie ist als Nebenwirkung in der Produktinformation genannt.

Es sind mehr Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach Vaxzevria gemeldet worden, als aufgrund der Anzahl geimpfter Personen zufällig erwartet wurde. Ob es sich um ein neues Risikosignal handeln könnte, wird weiter vom Paul-Ehrlich-Institut untersucht.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit beiden mRNA-Impfstoffen sowie nach Impfung mit Vaxzevria berichtet.[15,16] Das Paul-Ehrlich-Institut hat gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands einen

Algorithmus entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt (www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210409-was-bei-positiver-allergieanamnese-impfung-covid-19-beachten.html).

In den vergangenen Wochen erhielt das Paul-Ehrlich-Institut zunehmend Meldungen über den Verdacht einer Myokarditis oder Perimyokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen, insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Die berichteten Fälle traten in Übereinstimmung mit anderen, internationalen Daten überwiegend bei männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen ab 16 Jahren auf. Sofern der Verlauf der Erkrankung ausreichend dokumentiert wurde, sprachen die Patientinnen und Patienten, die zur medizinischen Versorgung vorgestellt wurden, zumeist gut auf Medikamente und Ruhe an und zeigten rasche Besserung der Symptome. Erste Symptome der Erkrankung zeigten sich typischerweise innerhalb weniger Tage nach mRNA-COVID-19-Impfung.

In mehreren Fällen sind derzeit die klinischen Informationen zur Diagnose, Differenzialdiagnosen, zum Verlauf der Erkrankung sowie zu Begleiterkrankungen und Begleitmedikation unvollständig. Das Paul-Ehrlich-Institut bemüht sich um weitere Informationen. Zur umfassenden Bewertung der Meldungen ist wichtig, andere mögliche Ursachen für Myokarditis und Perimyokarditis auszuschließen, insbesondere sollten infektiologische (einschließlich Infektion mit SARS-CoV-2) oder rheumatische Ursachen abgeklärt werden.

Eine Myokarditis und Perikarditis sollte bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen mit akuten Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. In dieser jüngeren Population ist es weniger wahrscheinlich, dass koronare Ereignisse für die Symptome ursächlich sind. Patientinnen und Patienten sollten nach COVID-19-Impfanamnese sowie nach anderen relevanten Faktoren befragt werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut und die EU-Schwesterbehörden untersuchen Berichte über Myokarditis und Perimyokarditis nach einer mRNA-COVID-19-Impfung. Das Paul-Ehrlich-Institut wird außerdem weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem insbesondere Meldungen über Thrombose mit Thrombozytopenie, Thrombozytopenie, Blutungen und GBS intensiv monitorieren, kontinuierlich auswerten und berichten.

VERIMPFTE COVID-19-IMPFSTOFFE

In Tabelle 1 sind die bis zum 31.05.2021 in Deutschland verimpften Dosen COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe nach den Angaben des Robert Koch-Instituts aufgeführt. 15.009.970 Menschen sind bereits vollständig geimpft.

Tabelle 1: Bis zum 31.05.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich).

Impfstoff	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis
Comirnaty	36.865.276	24.120.063	12.745.213
COVID-19-Impfstoff Moderna	3.972.764	2.880.517	1.092.247
Vaxzevria	9.230.103	8.530.534	699.569
COVID-19- Impfstoff Janssen*	472.941	472.941	
GESAMT	50.541.084	36.004.055	14.537.029

*Bei dem COVID-19-Impfstoff Janssen besteht das Impfschema aus einer Dosis, daher werden die mit diesem Impfstoff geimpften Personen als vollständig geimpft gezählt.

VERDACHTSFALLMELDUNGEN UND MELDERATEN VON NEBENWIRKUNGEN UND IMPFKOMPLIKATIONEN

Bis zum 31.05.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 79.106 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,6 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 pro 1.000 Impfdosen.

In Tabelle 2 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 31.05.2021 in Deutschland für die verschiedenen, bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.05.2021

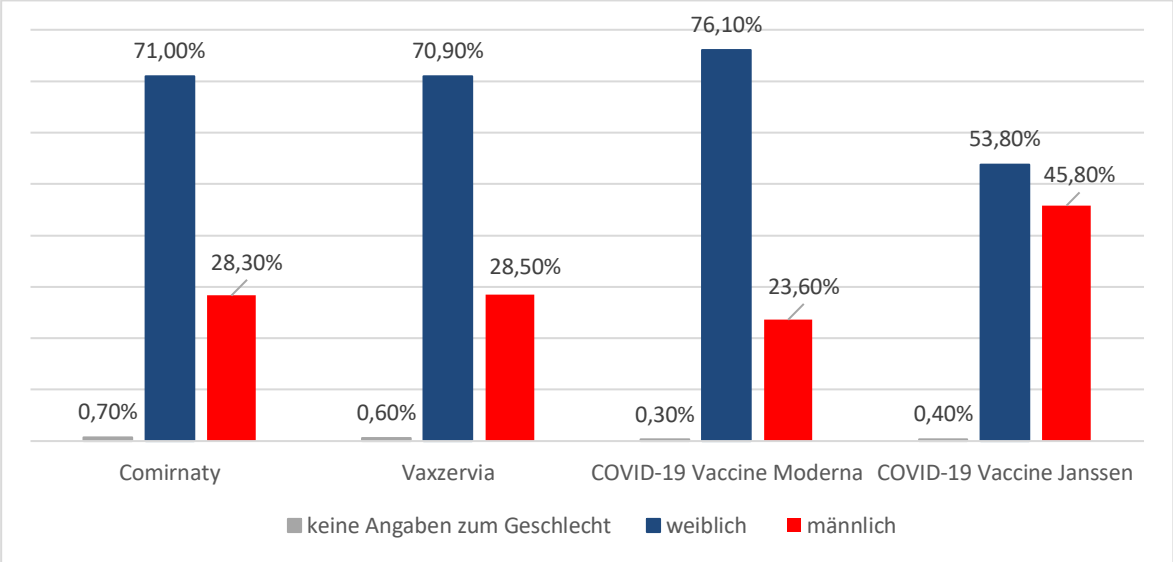
Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	Schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	34.735	4.283 (12,3%)	0,9	0,1
COVID-19-Impfstoff Moderna	8.319	380 (4,6 %)	2,1	0,1
Vaxzevria	34.870	3.329 (9,5 %)	3,8	0,4
COVID-19-Impfstoff Janssen	733	14 (1,9 %)	1,6	0,03
Impfstoff unbekannt	449	128 (28,5 %)		
GESAMT	79.106	8134 (10,3%)	1,6	0,2

Eine Differenzierung der Verdachtsfallmeldungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt.

GESCHLECHTERVERTEILUNG DER VERDACHTSFALLMELDUNGEN

In Abbildung 1 ist die prozentuale Geschlechterverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Abbildung 1: Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen



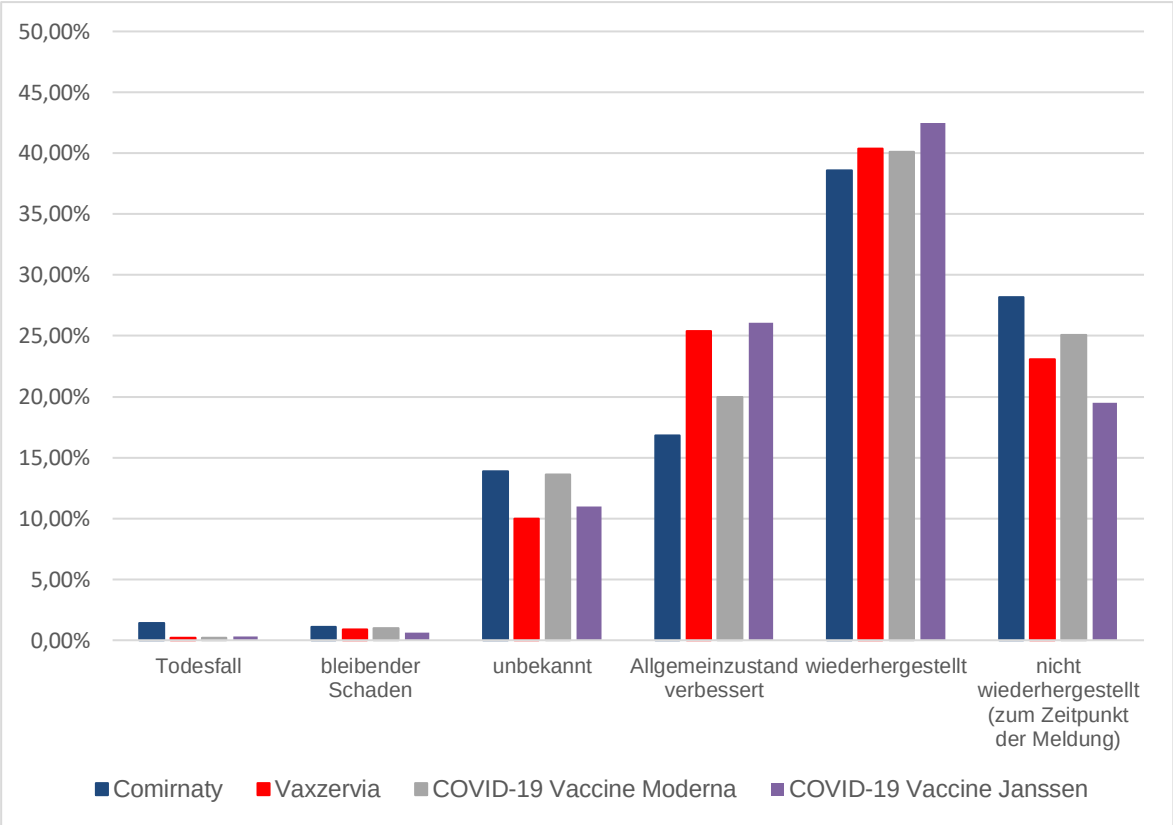
Etwa drei Viertel der Meldungen betreffen Frauen, was vermutlich auf den höheren Frauenanteil bei den Impfungen zurückzuführen ist.

AUSGANG DER GEMELDETEN REAKTIONEN

In Abbildung 2 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

39,5 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 21,0 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 25,5 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 12,2 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 1,1 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten). In 1,0 % der Verdachtsfälle wurde über einen bleibenden Schaden in Bezug auf unterschiedliche Erkrankungen berichtet (z. B. Myokardinfarkt, Netzhautablösung, Narbe nach Kratzen an der Injektionsstelle).

Abbildung 2: Ausgang der gemeldeten Reaktionen, dargestellt für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe

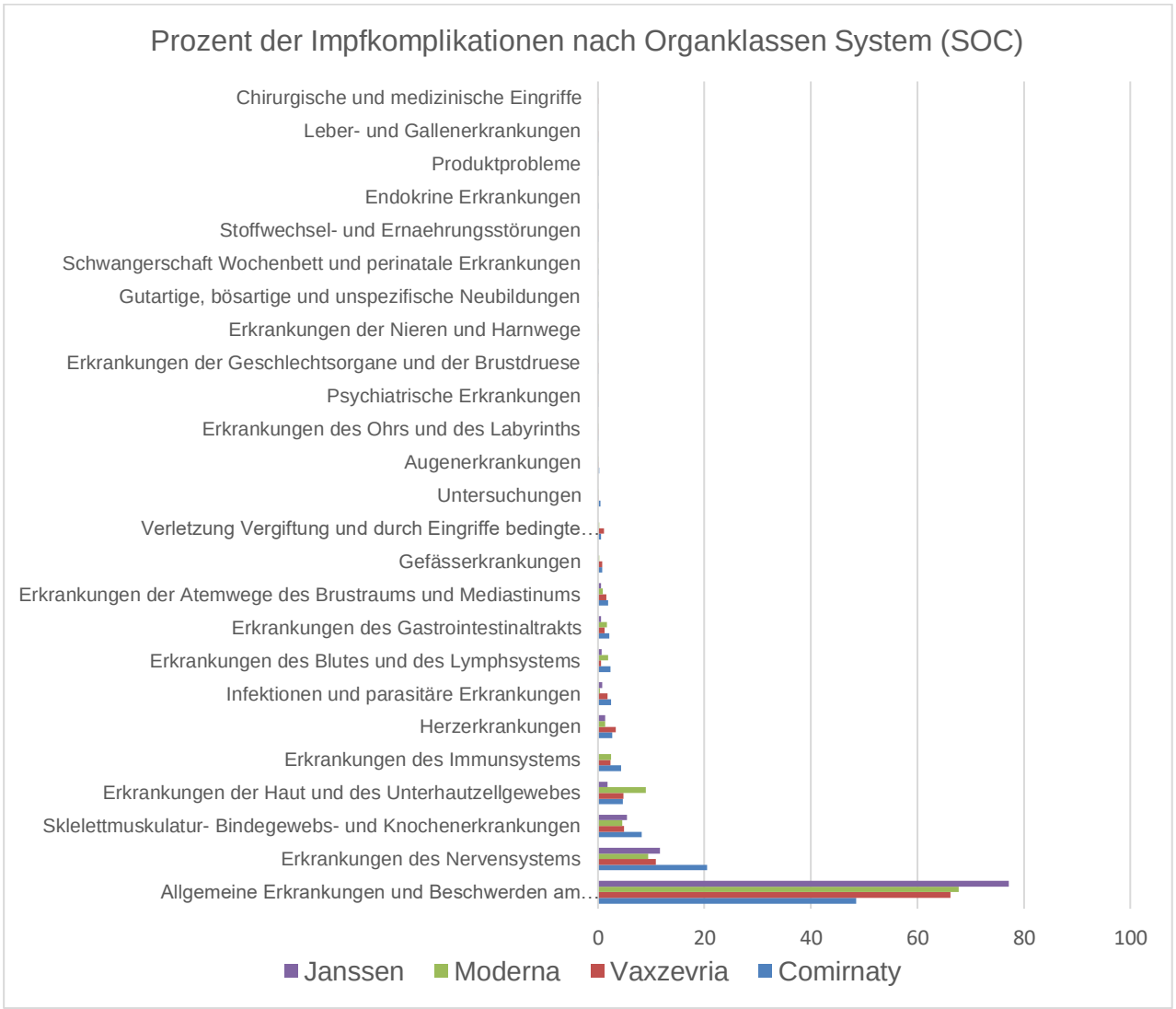


HÄUFIG GEMELDETE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

Die gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach Organklassen entsprechend der MedDRA-Klassifikation in Abbildung 3 dargestellt.

Für alle Impfstoffe wurden am häufigsten Reaktionen gemeldet, die dem MedDRA SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugehören.

Abbildung 3: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, Vaxzevria (ehemals: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca), Comirnaty (BioNTech/Pfizer) und dem COVID-19-Impfstoff Janssen, dargestellt nach Organklassen; prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen einer Organklasse an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

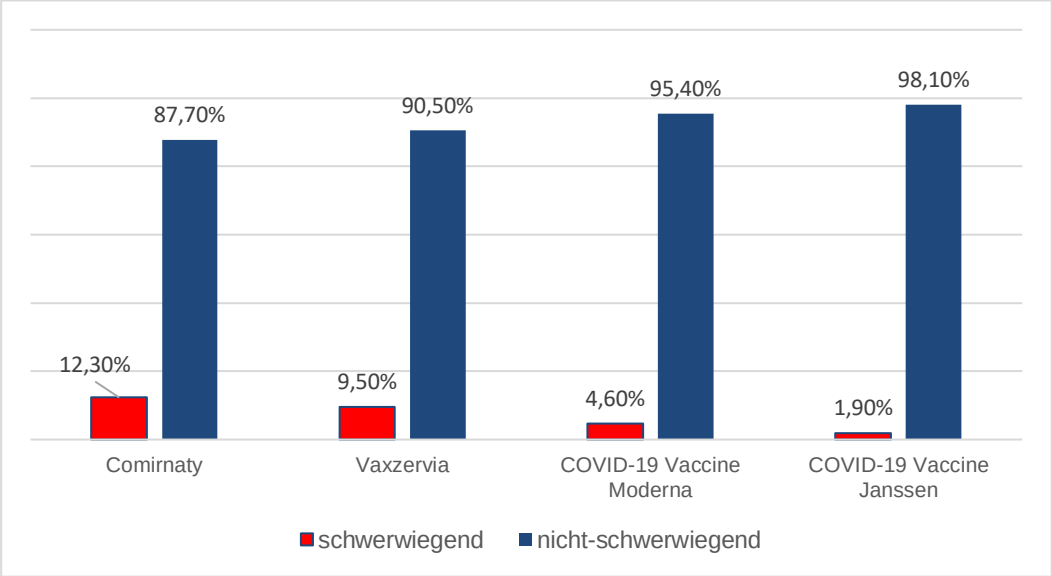


SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

In 8.134 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Als schwerwiegende Reaktionen gelten solche, bei denen die Personen im Krankenhaus behandelt werden oder Reaktionen, die als medizinisch

bedeutsam eingeordnet wurden. 4.283 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 380 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 3.329 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria und 14 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen auf. In 128 Verdachtsfällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 873 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben. In Abbildung 4 sind die Anteile schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

Abbildung 4: Anteil der gemeldeten schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe (Zeitraum 27.12.2020 – 31.05.2021)



Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 873 Todesfälle (0,0024 % der geimpften Personen) in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung bei Personen im Alter von 24 bis 102 Jahren gemeldet. Der Median des Alters betrug 81 Jahre, das mittlere Alter 77 Jahre. 674 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei 13 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. In 19 Fällen verstarben Personen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, in 162 Fällen

verstarben Personen nach Impfung mit Vaxzevria und in fünf Fällen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. 73 der 873 gemeldeten Todesfälle bezogen sich nicht auf eine Impfnebenwirkung, sondern auf eine COVID-19-Erkrankung, davon 49 nach Comirnaty, 24 nach Vaxzevria.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der verstorbenen Personen bestanden multiple Vorerkrankungen, wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren. Ein jüngerer Patient verstarb nach Impfung mit Comirnaty vermutlich an den Folgen seines Drogenkonsums.

21 Patienten, die mit Vaxzevria geimpft wurden, verstarben in der Folge eines TTS (siehe unten). Tödlich verlaufende Blutungen werden im Folgenden gesondert dargestellt (siehe unten).

Tabelle 3: Altersverteilung der gemeldeten Todesfälle nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen

	Comirnaty	COVID-19-Impfstoff Moderna	Vaxzevria	COVID-19-Impfstoff Janssen	Impfstoff nicht spezifiziert
20 bis 39 Jahre	6	0	16	0	1
40 bis 59 Jahre	50	4	23	0	1
60 bis 79 Jahre	161	8	92	5	0
80+ Jahre	428	7	24	0	11
Unbekannt	29	0	7	0	0

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Vom Paul-Ehrlich-Institut wurden ausgewählte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet.

Thrombembolische Ereignisse und Thrombose-mit-Thrombozytopenie Syndrom (TTS)

Vaxzevria

Insgesamt erhielt das Paul-Ehrlich-Institut 860 Fallberichte thrombembolischer Ereignisse in unterschiedlichem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria, die mehrheitlich auf die Grunderkrankung zurückgeführt wurden. In 106 Fällen wurde ein Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) als Nebenwirkung von Vaxzevria identifiziert. Dies betraf 70 Frauen im Alter von 22 bis 79 Jahren und 35 Männer im Alter von 20 bis 81 Jahren. Bei zwei Männern und einer Frau war das genaue Alter nicht bekannt. Einen Fall betraf einen Mann in der Altersgruppe 60+, der an den Folgen des TTS verstarb. Zum Zeitpunkt der Auswertung (Data-lock-point, DLP) hatte das Paul-Ehrlich-Institut Kenntnis über 21 tödliche Verläufen (19,8 %) der betroffenen TTS-Patientinnen und -Patienten).

Eine Auflistung der Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht findet sich in Tabelle 4. Nicht berücksichtigt wurden zwei Todesfälle bei Männern im Alter von 38 und 70 Jahren, die nach der ersten Impfung tot aufgefunden worden waren und bei denen im Rahmen der Obduktion eine Sinusvenenthrombose und Hirnblutung festgestellt wurde. Eine zuverlässige Bestimmung der Thrombozytenzahl ist post mortem zumeist nicht möglich. In beiden Todesfällen ist aber wegen des plausiblen zeitlichen Zusammenhangs mit der Impfung und dem Fehlen von Risikofaktoren ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung möglich.

Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung der TTS-Fälle

Altersgruppe (Jahre)	Frauen		Männer	
	Anzahl TTS gesamt (Todesfälle)	Davon Hirnvenen-thrombosen (Todesfälle)	Anzahl TTS gesamt (Todesfälle)	Davon Hirnvenen-thrombosen (Todesfälle)
20-29 Jahre	10	6	5 (1)	5 (1)
30-39 Jahre	7 (1)	6 (1)	11 (2)	6 (2)
40-49 Jahre	16 (4)	11 (4)	3	1
50-59 Jahre	13 (2)	6 (1)	1	-
60-69 Jahre	18 (4)	13 (4)	9 (3)	3 (2)
70-79 Jahre	6 (2)	1 (1)	3 (1)	1 (1)
80+	-	-	1	1
Alter unbekannt	1	-	2 (1)	-
Gesamt	71 (13)	43 (11)	35 (8)	17 (6)

Hirnvenenthrombosen wurden bei mehr als der Hälfte der TTS-Patientinnen und -Patienten (56,6 %) festgestellt. Tödliche Verläufe waren überwiegend mit Hirnvenenthrombosen und Hirnblutung als Komplikation einer Hirnvenenthrombose assoziiert Insgesamt wurden Hirnblutungen bei 31 Patientinnen und -Patienten berichtet. Die Häufigkeit tödlicher Verläufe bei Personen, die eine Hirnvenen-/ Sinusvenenthrombose entwickelten, ist mit 28,3 % höher als in der Literatur (für ungeimpfte Personen) beschrieben (3 %).[17]

Weitere Lokalisationen des TTS waren Lungenembolie (n=21), venöse Thrombosen im Mesenterialgebiet einschließlich Lebervenenthrombosen und Pfortader-, Mesenterialvenenthrombosen (n=11) sowie tiefe Beinvenenthrombosen (n=10). Insgesamt traten vorwiegend venöse und in 13 Fällen auch arterielle Thromben auf. Bei 22 (20,6 %) Patientinnen und Patienten wurden Thrombosen in mehreren Organsystemen festgestellt, z.B. Sinusvenenthrombose plus Lungenembolie.

Bis auf eine Meldung betrafen alle Berichte eines TTS die erste Impfung. Bei einem Mann Ende 40 wurde ein TTS (Sinusvenenthrombose) nach zweiter Vaxzevria-Impfung berichtet. Die erste Impfung war zwei Monate zuvor erfolgt. Nach der ersten Impfung hatte der Mann unabhängig von der Impfung eine Lungenentzündung entwickelt. Innerhalb von 21 Stunden nach zweiter Impfung entwickelte der Patient dann Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und einen generalisierten Krampfanfall. Die Diagnostik mittels Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT) ergab eine ausgeprägte Sinusvenenthrombose und eine relative Thrombozytopenie (bei vorhergehender Thrombozytose im Rahmen der Pneumonie). Die Diagnostik der Heparin-induzierten Thombozytopenie war unauffällig, während der Plättchen Faktor 4 Antikörper im ELISA stark positiv war. Es wurde eine Therapie mit Immunglobulinen und eine Antikoagulation eingeleitet, die zur Besserung der Erkrankung führte. Ob die vorhergehende Pneumonie und Inflammation zur Nebenwirkung beigetragen hat, kann nicht abschließend beurteilt werden. Bemerkenswert ist die kurze Latenzzeit zwischen Impfung und Symptomen, wie sie auch bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie nach Reexposition mit Heparin beobachtet wird. Bei Fällen eines TTS nach erster Impfung treten erste Symptome demgegenüber nach einer Latenzzeit von wenigen Tagen auf.

Beachtenswert ist ein weiterer Fall eines zweizeitigen TTS. Ein Mann Anfang 60 entwickelte 12 Tage nach der ersten Impfung eine Lungenarterienembolie mit Thrombozytopenie. Eine Antikoagulation mit Rivaroxaban wurde eingeleitet. Zwischenzeitlich wurde der Patient nach Hause entlassen. Wegen anhaltender Kopfschmerzen wurde mehrfach eine Sinusvenenthrombose ausgeschlossen. Etwa einen Monat nach der Impfung entwickelte der Mann eine Halbseitenlähmung und stärkste Kopfschmerzen. Die erneute Diagnostik ergab

ausgedehnte Thrombosen der zerebralen Sinusvenen trotz Antikoagulation. Im weiteren Verlauf kam es zu einer intrakraniellen Blutung, an welcher er verstarb. Die Thrombozyten waren bei Aufnahme im Mai minimal erniedrigt. Es wurden Anti-PF-4-Heparin-Antikörper in hoher Titerstufe nachgewiesen.

Bei insgesamt 43 weiteren Fällen einer Sinusvenenthrombose im zeitlichen Zusammenhang mit Vaxzevria (32 Frauen, 11 Männer) fehlen derzeit Angaben zur Thrombozytenzahl und/oder PF-4-Antikörpern sowie Ergebnisse funktioneller Gerinnungstests, sodass der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung derzeit nicht beurteilt werden kann. Diese Meldungen werden vom Paul-Ehrlich-Institut weiter recherchiert. In neun Fällen einer Sinusvenenthrombose im zeitlichen Zusammenhang wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als unwahrscheinlich bewertet, da die Thrombozytenzahl normal war, keine PF-4-Antikörper festgestellt wurden und/oder Plättchenaktivierungstests keinen Hinweis auf ein TTS ergaben.

Unter Berücksichtigung der Vaxzevria-Impfdosen ergibt sich eine Gesamtmelderate von 1,24 Fällen eines TTS auf 100.000 Erstimpfungen mit Vaxzevria. Allerdings stellt diese Melderate vermutlich eine deutliche Unterschätzung des Risikos dar, da nicht alle Fälle eines TTS gemeldet werden (Dunkelzifferrate). Außerdem beträgt die Zeit zwischen Impfung, Auftreten erster Symptome, Krankenhauseinweisung, Meldung und Bewertung der Meldung durch das Paul-Ehrlich-Institut zuweilen mehrere Wochen. Beispielsweise wurden ca. 80 % der TTS Fälle vor dem 11.04.2021 geimpft, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Anzahl verimpfter Dosen noch wesentlich geringer war. Würde als Data-lock-point (DLP) beispielsweise der 11.04.2021 betrachtet, so würde die Melderate 2,1 auf 100.000 Vaxzevria-Impfdosen betragen.

Trotz der Limitierungen weisen die Spontanmeldungen darauf hin, dass TTS alle Altersgruppen und beide Geschlechter betrifft. Bedauerlicherweise lässt sich derzeit keine aktuelle alters- und geschlechtsstratifizierte Melderate eines TTS errechnen, da diese Informationen im Rahmen des Impfquotenmonitorings im Bereich der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte erst später zur Verfügung stehen werden.

Comirnaty

Insgesamt wurden 735 Fälle unterschiedlicher thrombembolischer Ereignisse gemeldet (mittleres Alter 70,9 Jahre), darunter 36 Fälle einer Hirnvenenthrombose. In einem Fall erlitt eine 84 Jahre alte Frau eine Hirnvenenthrombose und Hirnblutung mit tödlichem Ausgang. Die Zahl der Thrombozyten war vermindert, es wurden aber keine Plättchenfaktor 4 (PF-4)-

Antikörper festgestellt. Die Frau war nach der ersten Comirnaty-Impfung an COVID-19 erkrankt. Drei Tage nach Aufhebung der Quarantäne entwickelte sie Symptome der Sinusvenenthrombose. Anamnestisch waren Vorerkrankungen darunter eine traumatische Subarachnoidalblutung bekannt. Sinusvenenthrombosen im Zusammenhang mit COVID-19 sind in der Literatur beschrieben worden[18]. Insgesamt wurde kein Fall eines TTS berichtet. Einzelne Fälle werden vom Paul-Ehrlich-Institut noch weiter abgeklärt.

COVID-19 Impfstoff Moderna

Im zeitlichen Zusammenhang mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden 68 Fälle thrombembolischer Ereignisse berichtet (Mittelwert Alter 63,9 Jahre), darunter zwei Fälle zentraler Sinusvenenthrombosen. Ein Fall betraf eine 80 Jahre alte Frau mit bekannter Faktor-V-Leiden-Mutation und schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte. Der zweite Fall betrifft eine 36 Jahre alte Frau mit unbekannter medizinscher Vorgeschichte und Begleitmedikation. In beiden Fällen wurde die Thrombozytenzahl nicht mitgeteilt.

COVID-19-Impfstoff Janssen

Zum Zeitpunkt der Auswertung (DLP vom 31.5.2021) wurden ein Myokardinfarkt und eine Lungenembolie bei zwei Personen mit Alter über 60 Jahren in der Datenbank des Paul-Ehrlich-Institut erfasst.

Blutungen

Vaxzevria

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bis zum 31.05.2021 Meldungen zu insgesamt 650 Fällen von Blutungen unterschiedlicher Lokalisation nach Impfung mit Vaxzevria,

Abgesehen von drei Fällen, in welchen das Geschlecht nicht angegeben wurde, waren 519 Frauen und 128 Männer im Alter von 18 bis 95 Jahren betroffen. Die Alters- und Geschlechterverteilung ist in Tabelle 5 dargestellt.

25 Personen sind verstorben, 15 Frauen und 10 Männer. Bis auf einen Fall sind alle Patientinnen und Patienten an einer zerebralen Blutung verstorben. In einem Fall kam es zu einem kaffeesatzartigen Erbrechen vor dem Tod, so dass von einer gastrointestinalen Blutung ausgegangen werden muss. Bis auf sieben Fälle wurde

bei allen übrigen Fällen (n=19) auch eine Thrombozytopenie berichtet. In zwei Fällen einer tödlichen Hirnblutung mit Thrombozytopenie waren PF-4-Antikörper- und Plättchenaktivierungstests positiv, was auf eine hämorrhagische Form des TTS hindeuten könnte. In einem dritten Fall waren die Tests jedoch negativ.

Insgesamt wurden in 71 Fällen von Blutungen auch eine Thrombozytopenie mitgeteilt.

In 298 der 650 Fällen wurde über leichtere Blutungen, wie Hämatome, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten berichtet. Das Zeitintervall betrug wenige Stunden bis 27 Tage nach der Impfung. In 90 dieser Fälle trat das Blutungsereignis nach mehr als zwei Tagen auf. Informationen über die Anzahl der Thrombozyten liegen in diesen Fällen nicht vor. Bei weiteren 13 Fällen wurden Hämatome oder Nasenbluten berichtet und zusätzlich eine Thrombozytopenie festgestellt.

Bei den relevanten Blutungen sind alle Blutungen mit Thrombozytopenie enthalten, als auch alle Organblutungen, wie zerebrale Blutungen, aber auch blutiger Urin und verstärkte und gestörte Menstruationsblutungen.

Tabelle 5: Alters- und Geschlechterverteilung bei Blutungen nach Impfung mit Vaxzevria

Alters-gruppe (Jahren)	Vaxzevria					
	Anzahl Meldungen Frauen (Todesfälle)			Anzahl Meldungen Männer (Todesfälle)		
	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombozyto-penie (Todesfälle)	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombozyto-penie (Todesfälle)
< 20	5	1	0	1	0	0
20 - 29	66	29	4	10 (1)	3	2 (1)
30 - 39	111 (3)	56 (3)	3 (2)	31 (2)	15 (2)	4 (2)
40 - 49	119 (4)	66 (4)	8 (3)	19 (1)	16 (1)	4
50 - 59	122 (3)	69 (3)	13 (3)	20	9	1
60 - 69	64 (5)	35 (5)	16 (4)	26 (4)	13 (4)	4 (3)
70 - 79	18	14	6	18 (1)	15 (1)	5 (1)
>80	3	3	0	3 (2)	1 (2)	0
Unbekannt°	11	6	1	0	0	0
gesamt	519 (15)	279 (15)	51 (12)	128 (11)	72 (10)	20 (7)

*Bei den relevanten Blutungen wurden Fälle, in denen Hämatome, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten berichtet wurde, ausgeschlossen, sofern nicht gleichzeitig eine Thrombozytopenie angegeben wurde. In 3 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben worden, diese Fälle sind in der Tabelle daher nicht enthalten.

Comirnaty

Nach Impfung mit Comirnaty wurden 183 Fälle von Blutungen gemeldet. Betroffen waren 127 Frauen und 55 Männer. 13 Frauen und 14 Männer sind verstorben. Die Alters- und Geschlechterverteilung ist in Tabelle 6 dargestellt.

In 13 Fällen wurde über eine Thrombozytopenie berichtet. Bei keiner Person, die verstorben ist, wurde über die Kombination einer Blutung mit Thrombozytopenie berichtet. In 27 von 183 Fällen war es zu einer zerebralen Blutung gekommen, an der 18 Patientinnen und Patienten verstarben.

Leichtere Blutungen, wie Hämatome und Zahnfleischbluten wurden in 18 Fällen berichtet. In drei dieser Fälle wurde über eine Thrombozytopenie berichtet.

Das Intervall zwischen Impfung und den Blutungen lag in diesen Fällen zwischen Stunden bis 13 Tagen nach der Impfung. Später als zwei Tage nach der Impfung traten in acht Fällen Blutungen auf.

Tabelle 6: Alters- und Geschlechterverteilung bei Blutungen nach Impfung mit Comirnaty

Alters-gruppe (Jahren)	Comirnaty					
	Frauen			Männer (Todesfälle)		
	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombo-zytopenie (Todesfälle)	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombo-zytopenie (Todesfälle)
< 20	1	1	0	1	1	0
20 - 29	14	7	3	3	2	0
30 - 39	24	14	0	6	5	0
40 - 49	13	10	0	1	1	0
50 - 59	17 (1)	13 (1)	1	5	5	1
60 - 69	10 (1)	6 (1)	1	7 (3)	6 (3)	1
70 - 79	6	5	1	6 (3)	5 (3)	0
>80	37 (11)	31 (11)	2	21 (6)	19 (6)	3
Unbekannt °	5	3	0	5 (2)	5 (2)	1
gesamt	127 (13)	90 (13)	8	55 (14)	49 (14)	6

*Bei den relevanten Blutungen wurden Fälle, in denen nur Hämatome, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten berichtet wurde ausgeschlossen, sofern keine Thrombozytopenie angegeben wurde.

°In einem Fall war das Geschlecht nicht angegeben, dieser Fall ist in der Tabelle daher nicht enthalten.

COVID-19-Impfstoff Moderna

Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna traten 30 Fälle von Blutungen auf. Betroffen waren 26 Frauen und vier Männer. Zwei Frauen sind verstorben. In keinem Fall wurde über eine Thrombozytopenie berichtet. Die Alters- und Geschlechterverteilung ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung bei Blutungen nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff Moderna

Alters-gruppe (Jahren)	Moderna					
	Frauen			Männer (Todesfälle)		
	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombo-zytopenie (Todesfälle)	Gesamt (Todesfälle)	Relevante Blutungen* (Todesfälle)	Mit Thrombo-zytopenie (Todesfälle)
< 20	0	0	0	0	0	0
20 - 29	5	2	0	1	0	0
30 - 39	2	1	0	1	0	0
40 - 49	7	3	0	0	0	0
50 - 59	5	3	0	2	0	0
60 - 69	1	0	0	0	0	0
70 - 79	0	0	0	0	0	0
>80	6 (2)	5 (2)	0	0	0	0
Unbekannt	0	0	0	0	0	0
gesamt	26 (2)	14 (2)	0	4	0	0

*Bei den relevanten Blutungen wurden Fälle, in denen nur Hämatome, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten berichtet wurde, ausgeschlossen, sofern keine Thrombozytopenie angegeben wurde.

Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen wurde bis zum 31.05.2021 keine Blutung gemeldet.

Für Vaxzevria ergibt sich eine Melderate von 76,2 Blutungen auf eine Million geimpfter Personen (70,4 auf eine Million Impfdosen), für Comirnaty 7,5 Blutungen auf 1 Million Personen (5,0 auf eine Million Impfdosen) und für den COVID-19-Impfstoff Moderna eine Rate von 10,4 Blutungsepisoden auf eine Million Personen (7,6 auf eine Millionen Impfdosen).

Zusammengefasst erscheint die Melderate von Blutungen nach Impfung mit Vaxzevria höher als nach den beiden mRNA-Impfstoffen zu sein. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die mediale Aufmerksamkeit möglicherweise auch zu einer erhöhten Melderate nach Impfung mit Vaxzevria geführt haben könnte.

In der überwiegenden Mehrzahl der gemeldeten Fälle von Blutungen, die nicht lebensbedrohlich waren, ist keine Information zu den Thrombozytenwerten vorhanden.

In diesem Zusammenhang ist zu erwägen, bei Blutungsereignissen, die über unmittelbare Lokalreaktionen, d.h. kurz nach der Impfung hinausgehen, auch die Thrombozytenzahl zu untersuchen und zu berichten, um frühzeitig eine mögliche Thrombozytopenie festzustellen.

Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 31.05.2021 wurden 293 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration[19] (BC)-Level 1–4 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, Level 4 sind Meldungen eines Verdachts auf Anaphylaxie mit unvollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik). Das mittlere Alter der 293 Personen betrug 45,2 Jahre. Betroffen waren 32 Männer und 260 Frauen. Bei einer Person wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

Von den 175 BC-Level 1–3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 81 Personen (54,4 % der Personen mit bekanntem Symptombeginn) innerhalb der in der Fachinformation empfohlenen Nachbeobachtungszeit von 15 Minuten nach der Impfung auf und bei 109 Personen (73,2 %) innerhalb von 0 bis 30 Minuten Bei 18 Personen begannen die Symptome am Impftag ohne Angabe des genauen Zeitpunkts des Symptombeginns. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten 55 Personen (38,5 % der Personen mit diesbezüglichen Angaben) Adrenalin, in 88 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in 32 Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht. Von den 175 Fällen mit BC-Level 1–3 waren zum Zeitpunkt der letzten Information 121 Personen vollständig wiederhergestellt (74,2 % der Personen mit Angaben), bei 29 Personen hatten sich die Symptome gebessert (17,8 %), bei 13 Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der letzten Information noch nicht abgeklungen (8,0 %) und bei zwölf Personen fehlen die Angaben.

Eine Übersicht über die nach der Definition der Brighton Collaboration durch das Paul-Ehrlich-Institut kategorisierten Meldungen ist in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoffhersteller und Dosis

Hersteller	**Comirnaty**			**Moderna**		**Vax-zevria**	**Janssen**	**k. A.**	**Gesamt**
Dosis	**1**	**2**	**k. A.**	**1**	**2**	**1**	**1**	**1**	
BC-Level 1	52	14	0	4	1	22	0	1	94
BC-Level 2	42	15	4	2*	0	11	0	0	74
BC-Level 3	6	1	0	0	0	0	0	0	7
Gesamt BC-Level 1–3	100	30	4	6*	1	33	0	1	**175**
BC-Level 4	73	12	2	15	0	15	1	0	118
Gesamt BC-Level 1–4	173	42	6	21*	1	48	1	1	**293**

* Eine Person mit anaphylaktischer Reaktion nach erster Moderna-Impfdosis hatte zuvor bereits eine Vaxzevria-Impfdosis erhalten.

Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)

Die Anzahl der AESI nach Impfstoffgabe sowie der Vergleich mit der aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwarteten Anzahl (O/E-Analyse, siehe Methodik im Anhang) ist in der folgenden tabellarischen Übersicht dargestellt. Ein erhöhtes O/E (rot gekennzeichnet) weist darauf hin, dass eine größere Anzahl Berichte einer bestimmten Erkrankung nach der Verabreichung des jeweiligen Impfstoffs gemeldet wurden, als statistisch zufällig in der geimpften Population zu erwarten gewesen wäre. Die O/E-Analyse kann auf ein Risikosignal hinweisen. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen.

In die Berechnung von O/E sind Meldungen mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (Time-To-Onset, TTO) eingegangen. Sofern Meldungen mit unbekanntem TTO oder TTO > 30 Tage berichtet wurden, wurde die Gesamtzahl der Meldungen in der Tabelle aufgeführt.

Die Analyse weist auf ein Signal für Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Thrombozytopenie/Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP) nach Vaxzevria hin, wobei Thrombozytopenie bereits als Nebenwirkung in der Produktinformation aufgeführt ist. Eine alters-und geschlechtsspezifische Analyse wäre für GBS als unbekannte Nebenwirkung wünschenswert, um das Signal weiter validieren zu können. Allerdings sind derzeit keine alters- und geschlechtsspezifischen Impfquoten verfügbar.

Für alle anderen aufgeführten Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Analyse kein Signal, dies gilt auch für Fazialisparese. In klinischen Prüfungen vor der Zulassung waren einzelne Fälle einer Fazialisparese bei beiden mRNA-Impfstoffen aufgefallen, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit den Impfstoffen hergestellt werden konnte. Für Meldungen einer Myokarditis bzw. Perimyokarditis wurden Meldungen mit unbekanntem TTO imputiert und eine zusätzliche Berechnung als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die das Ergebnis nicht wesentlich änderte (Daten nicht dargestellt). Zu beachten ist auch, dass die Inzidenz der Myokarditis in den verschiedenen Publikationen erheblich variiert. Daher wurden zwei unterschiedliche Hintergrundinzidenzen gewählt.

Da erst wenige Meldungen zu AESI (n=1 Myokardinfarkt) für den COVID-19-Impfstoff Janssen vorliegen, wurde dieser in der O/E-Analyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 9: Observed-versus-Expected-Analyse

(Standard Morbidity Ratio (SMR), Analyse mit Fallzahlen und Impfungen bis 31.05.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Thrombozytopenie wurden Meldungen einer Thrombozytopenie ohne Thrombose berücksichtigt.)

			Comirnaty		Moderna		Vaxzevria	
AESI	Inzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenz-intervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI Moderna	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI
Akuter Myokardinfarkt	334,7[1]	14	65	0,01 (0,01-0,02)	2	0	40	0,03 (0,02-0,05)
		30	78	0,02 (0,01-0,01)	3	0	46	0,02 (0,01-0,02)
		Gesamt	85		4		53	
Arthritis	580,30[2]	14	18	0	3	0	13	0
		30	20	0	3	0	13	0
		Gesamt	25		3		14	
Enzephalitis	59,4[3]	14	4	0	-		7	0,03 (0,01-0,07)
		30	4	0	-		7	0,02 (0,01-0,03)
		Gesamt	5				8	
Fazialisparese	25,2[4]	14	102	0,29 (0,23-0,25)	5	0,13 (0,04-0,30)	24	0,27 (0,17-0,40)
		30	117	0,15 (0,13-0,18)	7	0,09 (0,03-0,18)	31	0,16 (0,11-0,23)
		Gesamt	134		7		33	
GBS	1,77[5]	**14**	5	0,2 (0,06-0,47)	4	**1,48 (0,40-3,80)**	16	2,66 (1,46-4,15)
		30	11	0,21 (0,1-0,37)	4	0,69 (0,19-1,77)	26	1,94 (1,27-2,84)
Myokarditis	13,9[6]	14	49	0,25 (0,18-0,33)	5	0,24 (0,08-0,55)	10	0,20 (0,1-0,37)
		30	56	0,13 (0,10-0,17)	5	0,11 (0,04-0,26)	11	0,10 (0,05-0,19)
		Gesamt	66		5		13	
Myokarditis	4,4[7]	14	49	0,79 (0,53-0,96)	5	0,75 (0,24-1,74)	10	0,64 (0,31-1,18)
		30	56	0,42 (0,32-0,55)	5	0,35 (0,11-0,81)	11	0,33 (0,31-1,18)
		Gesamt	66		5		13	
Thrombozyto-penie/ ITP	2,92[8]	14	28	0,68 (0,45-0,98)	4	0,90 (0,25-2,30)	**85**	**8,23 (6,57-10,17)**
		30	42	0,48 (0,34-0,64)	4	0,42 (0,11-1,07)	**122**	**5,51 (4,58-6,58)**
		Gesamt	49		4		138	

[1]Keller K (2019) Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany. International journal of cardiology 287:132-138.
[2]ADVANCE Project: Williame et al. 2021 Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. Drug Safety (2021) 44:383–395 https://doi.org/10.1007/s40264-020-01031-1*/
[3] ACCESS Projekt (BIPS 2017).
[4] Katusic et al. 1986 Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol 20: 622-627.
[6]Levison et al. 2019 Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. Clinical Epidemiology 11 275–283.
7 Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, et al. Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of inpatients with coeliac disease. J Intern Med. 2007;262(5):545-54. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01843.x.
[7]Karjalainen, J.; Heikkilä, J. (1999) Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. European heart journal 20: 1120–1125.
[8]Moulis G et al. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 124(22):3308-15.

Myokarditis und Perikarditis

Fälle einer Myokarditis nach dem mRNA-COVID-19-Impfstoff Comirnaty von Pfizer/BioNTech wurden bereits vor einigen Wochen in Israel berichtet. Betroffen waren offenbar vor allem junge Männer nach zweiter Impfung.

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, die sich mit Brustschmerzen, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen und/oder Herzversagen äußern kann. Sie kann bei Kindern und Erwachsenen auftreten und ist bei jungen Männern häufiger als bei jungen Frauen. Die diagnostische Abklärung kann kardiale Biomarker wie Troponin, NT-proBNP und Serumkreatininkinase, EKG, Echokardiographie, kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie und Endomyokardbiopsie (diagnostischer Goldstandard) umfassen. Ätiologisch kommen Infektionen (am häufigsten viral), Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis) und Medikamente (z.B. einzelne Zytostatika) oder Toxine in Betracht Erkrankung hat eine hohe Selbstheilungsrate, kann sich aber auch in einigen Fällen zu einer dilatativen Kardiomyopathie entwickeln.

Über eine Myokarditis in Zusammenhang mit COVID-19 wurde in Fallberichten und Fallserien berichtet. [20]

Die Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels. Männer zwischen 20 bis 50 Jahren scheinen das höchste Risiko für eine Perikarditis zu haben. Die Diagnose einer akuten Perikarditis wird gestellt, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. perikardialer Brustschmerz
2. perikardiales Reiben bei der Auskultation
3. EKG-Veränderungen
4. perikardialer Erguss.

Die Ätiologie bleibt bei 40 bis 85 % der Patientinnen und Patienten mit Perikarditis unbekannt, kann aber infektiös (am häufigsten viral, weniger häufig bakteriell), autoimmun oder neoplastisch sein. Sie kann selbstlimitierend sein oder durch Perikarderguss und Verengung (Tamponade) kompliziert werden.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden seit Beginn der COVID-19-Impfungen am 27.12.2020 insgesamt 92 Fälle gemeldet, in denen die Diagnose einer Peri- und/oder Myokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung gegen die COVID-19-Erkrankung gestellt wurden. Eine Frau entwickelte nach erster Impfung mit Comirnaty COVID-19 und eine Myokarditis. Einzelfallberichte einer Myokarditis im Zusammenhang mit COVID-19 sind bekannt, daher wird diese Meldung im Folgenden nicht aufgeführt. In einem Fall gab es divergierende Angaben zum verabreichten Impfstoff. Auch diese Meldung wird nicht weiter aufgeführt. Die Tabelle 10 zeigt die Anzahl der Fälle nach Impfstoff. Für den COVID-19-Impfstoff Janssen wurde kein Fall berichtet. Der Impfstoff wurde erst kürzlich in den Verkehr gebracht. Die Mehrzahl der Meldungen bezog sich auf Myokarditiden (67,8 %), die überwiegend einen günstigen Verlauf haben. Eine isolierte Perikarditis wurde in fünf Fällen berichtet.

Tabelle 10: Übersicht über Meldungen einer Myokarditis und Perikarditis nach COVID-19 Impfstoffen

	Männer				Frauen			
Impfstoff	Fälle Gesamt	Peri-karditis	Myo-karditis	Peri-myokarditis	Fälle Gesamt	Peri-karditis	Myo-karditis	Peri-myokarditis
Comirnaty	43	2	33	8	26	1	16	9
COVID-19 Impfstoff Moderna	4	1	3	0	3	0	2	1
Vaxzevria	5	0	3	2	9	1	4	4
Gesamt	52	3	39	10	38	2	22	14

Fünf Personen (drei Männer im Alter von 90, 80 und 56 Jahren und zwei Frauen im Alter von 84 und 67 Jahren), bei denen unter anderem eine Myokarditis diagnostiziert wurden, sind in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang von einem Tag bis 50 Tagen nach Impfung mit Comirnaty verstorben. Bei allen fünf Personen bestanden bereits vor der Impfung Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die als Todesursache in Fragen kommen. Ein 70 Jahre alter Patient verstarb zwei Tage nach Vaxzevria-Impfung an einem septischen Schock, akutem Nierenversagen und Myokarditis. Die Meldung kann wegen fehlender Informationen zu Vorerkrankungen, Begleitmedikation und weiterer Diagnostik nicht beurteilt werden. In 53 Fällen waren die Patientinnen und Patienten noch nicht vollständig genesen oder der Ausgang der gesundheitlichen Beschwerden war unbekannt bzw. nicht berichtet worden. In den übrigen 31 Fällen war der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung als wiederhergestellt oder deutlich gebessert berichtet worden.

Lediglich bei 19 der 90 berichteten Fällen sind weiterführende Informationen zur Diagnostik bekannt, in denen die Diagnose durch entsprechende bildgebende Untersuchungen bestätigt werden konnte. Zumeist fehlen auch Angaben zu Begleiterkrankungen und Begleitmedikation.

In fünf Fällen wurde eine (isolierte) Perimyokarditis berichtet, weshalb die folgende Analyse den Fokus auf Meldungen einer Myokarditis und Perimyokarditis legt.

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des COVID-19-Impfstoffes von Moderna wurden sechs Fälle einer Myokarditis oder Perimyokarditis berichtet. Mit Ausnahme einer Person waren alle betroffenen Impflingen jünger als 50 Jahre, darunter zwei Männer und eine Frau, die jünger als 30 Jahre alt waren. Vier Personen (ein Mann, drei Frauen), die mit Vaxzevria geimpft worden waren und eine Myokarditis entwickelten, waren jünger als 40 Jahre alt, davon zwei Frauen im Alter unter 30 Jahren.

Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Comirnaty, wobei zu beachten ist, dass Comirnaty auch der am häufigsten verimpfte Impfstoff in Deutschland ist. Eine Darstellung der Meldungen einer Myokarditis nach Comirnaty entsprechend Alter und Geschlecht findet sich in Tabelle 11. Die Daten zeigen, dass in Übereinstimmung mit Daten aus Israel die meisten Meldungen junge Männer im Alter zwischen 16 bis 29 Jahren betreffen. Soweit Informationen zur Impfdosis mitgeteilt wurden, war überwiegend die zweite Dosis betroffen.

Tabelle 11: Meldungen einer Myokarditis und Perimyokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit Comirnaty nach Alter und Geschlecht

Alter (Jahren)	Männer				Frauen			
	Gesamt (% Gesamtzahl)	1. Dosis	2.Dosis	Keine Angabe	Gesamt	1. Dosis	2.Dosis	Keine Angabe
16 - 29	15 (36,6 %)	2	7	6	3 (12,5%)		2	1
30 - 39	4 (9,8 %)			4	6 (25%)	1	2	3
40 - 49	3 (7,3 %)		1	2	4 (16,7%)			4
50 - 59	7 (17,1)			7	6 (25%)			6
60 - 69	5 (12,2)			5	2 (8,3%)			2
70 - 79	3 (7,3)			3	1 (4,2%)			1
80+	3 (7,3)	1		2	2 (8,3%)		1	1
Unbekannt	1 (2,5%)		1					

Das Zeitintervall zwischen Impfung mit Comirnaty und ersten Symptomen der (Peri-)Myokarditis betrug für die Fälle, in denen die Information vorlag, im Mittel 9,4 Tage (Median: 4 Tage). Für den COVID-19-Impfstoff Moderna betrug der Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen im Median drei Tage.

Die Kalkulation der erwarteten Anzahl einer Myokarditis in der gesamten geimpften Kohorte (alle Altersgruppen) und der Vergleich mit der berichteten Anzahl von Fällen weist zu Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna und Vaxzevria nicht auf ein Risikosignal hin, wenngleich bei beiden mRNA-Impfstoffen auffällt, dass vorwiegend jüngere Menschen betroffen sind, die jedoch vermutlich aufgrund der Impfpriorisierung nicht die prozentual größte Impfgruppe ausmachen. Bedauerlicherweise sind derzeit keine aktuellen alters- und geschlechtsstratifizierten Impfquoten der niedergelassenen Ärzte verfügbar, so dass nicht berechnet werden kann, ob die Zahl der gemeldeten Fälle einer (Peri)myokarditis in jüngeren Altersgruppen höher ist, als statistisch zufällig in ihrer Altersgruppe zu erwarten wäre. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass milde Verläufe möglicherweise unerkannt bleiben und im Rahmen der Spontanerfassung nicht alle Fälle berichtet werden (Dunkelzifferrate). Zudem wurden in der Literatur ganz unterschiedliche Inzidenzen für Myokarditis berichtet.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das GBS ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit der Folge einer aufsteigenden Lähmung. In den meisten Fällen bildet sich die Symptomatik zurück. Allerdings kommt es bei manchen Patienten zu einem verlängerten Krankheitsverlauf, neurologischen Restsymptomen oder relevanten bleibenden Schädigungen. Auch Todesfälle

können vorkommen. Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ist eine seltene Variante des GBS und ist charakterisiert durch Ataxie (Störung der Bewegungskoordination), Augenmuskellähmung und Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

Bis zum 31.05.2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 24 Fälle eines GBS sowie 2 Fälle eines MFS nach Impfung mit Vaxzevria (ehemals: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) gemeldet. In 23 Fällen bestand zum Berichtszeitpunkt kein Anhalt für einen anderen Auslöser, wie bspw. eine Infektion des Gastrointestinaltrakts. Die Erstsymptome traten bis 22 Tage nach der Impfung auf. Die geimpften Personen, 15 Frauen und elf Männer, waren zwischen 34 und 79 Jahre alt. Zehn Personen waren älter als 60 Jahre. In zwei Fällen war das Alter der geimpften Person nicht bekannt. Drei Personen mussten aufgrund einer aufsteigenden Tetraparese intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet werden. In einem Fall war der Ausgang fatal, in zwei Fällen zum Berichtszeitpunkt noch unbekannt.

Zehn Fälle eines GBS wurden nach Impfung mit Comirnaty gemeldet. In fünf weiteren Fällen wurde über die Symptomverschlechterung einer bereits bestehenden chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) bzw. einer Polyneuropathie bei Zustand nach GBS berichtet. Weiterhin wurde ein Fall eines MFS berichtet. Die Erstsymptome bzw. die Zustandsverschlechterungen traten bei den 38 bis 82 Jahre alten geimpften Personen (sieben Frauen, neun Männer) bis 24 bzw. ein bis vier Tage nach der Impfung auf. In drei Fällen war die Diagnose zum Berichtszeitpunkt allerdings nicht abschließend gesichert.

In Zusammenhang mit einer Impfung mit COVID-19-Impfstoff Moderna wurden insgesamt zwei Fälle eines GBS gemeldet. Das Zeitintervall zwischen Impfung und Erstsymptomatik/Diagnose betrug drei bzw. fünf Tage. In einem Fall war die Diagnose zum Berichtszeitpunkt nicht abschließend gesichert.

Für den COVID-19 Impfstoff Janssen wurde bislang kein Fall eines GBS berichtet.

Bis zum 31.05.2021 wurden 39 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut anhand der Falldefinition der Brighton Collaboration* (BC)-Level 1–4 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, Level 4 sind Meldungen eines Verdachts auf GBS/MFS mit unvollständigen Angaben zur Erfüllung der Kriterien von Level 1–3) und bezogen auf den jeweiligen Impfstoff in der Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Anzahl gemeldeter GBS/MFS-Fälle nach Impfstoff

	Vaxzevria	Comirnaty	Moderna	Gesamt
BC-Level 1	10	0	0	10
BC-Level 2	4	0	0	4
BC-Level 3	0	0	0	0
Gesamt BC-Level 1-3	14	0	0	14
BC-Level 4	12	11	2	25
Gesamt BC-Level 1-4	26	11	2	39

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Bei der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) handelt es sich um eine seltene demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie kann als postinfektiöse Komplikation oder spontan auftreten. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurde ein Fall einer ADEM bei einer 29-jährigen Frau einen Tag nach Impfung mit Vaxzevria berichtet. Die vorliegenden Informationen lassen keine Bewertung zu, da sowohl Angaben zur Diagnostik als auch zum Verlauf fehlen.

Enzephalitis

Die Enzephalitis ist eine seltene, akute, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen wurden insgesamt 13 Fälle einer Enzephalitis berichtet. Acht Fälle wurden nach Impfung mit Vaxzevria gemeldet. Betroffen waren sieben Frauen im Alter von 21 und 72 Jahren und ein 63-jähriger Mann. Bei einer Patientin wird davon ausgegangen, dass es sich am ehesten um die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose handelt. Bei der zweiten Patientin sind die Informationen nicht ausreichend für eine Bewertung. Nach Impfung mit Comirnaty wurden fünf Fälle einer Enzephalitis gemeldet. Die Beschwerden traten am Tag der Impfung bis 91 Tage nach der Impfung auf.

Transverse Myelitis

Die transverse Myelitis ist eine seltene, akute, entzündliche Erkrankung des Rückenmarks. Ein Fall einer transversen Myelitis wurde nach Vaxzevria berichtet.

ERHEBUNG MIT DER SAFEVAC 2.0-APP

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 31.05.2021 insgesamt 503.467 Personen, die mindestens einmal geimpft wurden, in der App registriert. Dies entspricht 1,4 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 35.531.114 Erstimpfungen. 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. 80,7 % der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 19,3 % Personen waren 60 Jahre und älter.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Fieber, Schwindel, Gelenkschmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle.

Anhang

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplikationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z.B. der berichteten die Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich auch zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben.

Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen 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.

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, Impfkomplikationen, 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 und der Ärzte, der Zulassungsinhaber über die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur sowie direkt von Ärztinnen und Ärzten sowie Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts (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. 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://gvsi-aefi-tools.org/new). Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus unterschiedlichen Meldequellen weitere Daten zu Meldungen. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Verdachtsfälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

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[19] hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn zum Teil 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[21] 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 zusätzliche, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte.[2]

Zur O/E-Analyse der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung (AESI) wurden die Impfquoten des RKI bis 31.03.2021 genutzt, um der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen Rechnung zu tragen. Im Fall der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung werden zum Vergleich

Hintergrundinzidenzen verwendet, die im Rahmen des ACCESS-Projekts der Europäischen Arzneimittelagentur, in einem gemeinsamen Projekt des Paul-Ehrlich-Instituts mit dem Robert Koch-Institut und der PMV-Forschungsgruppe der Universität Köln auf Basis von Sekundärdatenanalysen oder Daten des statistischen Bundesamtes ermittelt wurden. Des Weiteren wurden Literaturdaten herangezogen.

Das Paul-Ehrlich-Institut führt 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 Schutz 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.

Literatur

1. Greinacher A et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
2. Schultz NH et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
3. Scully M et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385
4. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
5. Wolf M et al: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599
6. Greinacher A et al: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, J Thromb Haemost, 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 . Epub 2017 Sep 28
7. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, https://gth-online.org/

8. Britisch Society for Haematology: Guidance produced by Expert Haematology Panel (EMP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT), https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/
9. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia
10. Brighton Collaboration: https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/
11. Muir KL et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
12. Pottegård A et al: Arterial events, venous thromboembolism, Thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study, BMJ 2021;373:n1114 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1114
13. EMA: Use of Vaxzevria to prevent COVID-19. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions
14. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung, Aktualisierung vom 01. April 2021
15. Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1101-110
16. Blumenthal KG et al.: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA Published online March 8, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3976
17. Coutinho JM et al: The incidence of cerebral venous thrombosis, Stroke 2012; 43:3375-377
18. Abdalkader M et al: Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Jun; 30(6): 105733
19. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-5684
20. Ho, JSY Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases Heart & Lung 49 (2020) 681-685

21. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
22. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*