



Langen, den 04.05.2022

## SICHERHEITSBERICHT

**Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im aktuellen Sicherheitsbericht die Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne in Deutschland am 27.12.2020 bis zum 31.03.2022 erhalten hat.**

### Inhalt

1. Zusammenfassung .....	2
2. Übersicht der Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut .....	3
2.1. Melderate der COVID-19-Impfstoffe nach Impfdosis .....	3
2.2. Melderaten häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffen .....	4
2.3. Melderate unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) .....	6
2.4. Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfstoffen .....	7
2.5. Unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen .....	10
3. Bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe .....	13
3.1. Übersicht .....	13
3.2. Myokarditis-/Perikarditis und mRNA-Impfstoffe .....	14
3.3. Anaphylaktische Reaktionen .....	15
4. Signale .....	16
4.1. Signalverfahren des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur .....	16
4.2. Observed-versus-Expected-Analyse (O/E-Analyse) ausgewählter unerwünschter Reaktionen .....	16
5. Neu: Nuvaxovid .....	19



6. Methodik.....	20
6.1. Meldeverpflichtungen und Meldewege von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen .....	20
6.2. Erläuterungen zum Sicherheitsbericht .....	21
6.3. Signaldetektion auf der Basis der Verdachtsmeldungen.....	22
6.4. Definitionen .....	23
7. Literatur .....	24

## 1. Zusammenfassung

- Vom 27.12.2020 bis zum 31.03.2022 wurden in Deutschland insgesamt 172.062.925 Impfungen zum Schutz vor COVID-19 durchgeführt. Bei 73,3 Prozent der Impfdosen handelte es sich um Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), bei 17,1 Prozent um Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.), bei 7,4 Prozent um Vaxzevria (AstraZeneca AB), bei 2,1 Prozent um COVID-19 Vaccine Janssen (neuer Name Jcovden) und bei 0,1 Prozent um Nuvaxovid (Novavax CZ, a.s.).
- Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt in demselben Zeitraum 296.233 Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen.
- Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,7 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,2 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.
- Die Melderate nach Booster-Impfungen mit Comirnaty oder Spikevax war niedriger als nach der Grundimmunisierung.
- Seit dem letzten Sicherheitsbericht mit Daten bis zum 31.03.2022 wurde kein neues Risikosignal identifiziert.
- Das Paul-Ehrlich-Institut wird Fälle einer Myo-/Perikarditis, von Thrombosen und immunologisch-vermittelten unerwünschten Reaktionen wie Immunthrombozytopenie nach Gabe der zugelassenen Impfstoffe intensiv überwachen und weiter untersuchen.

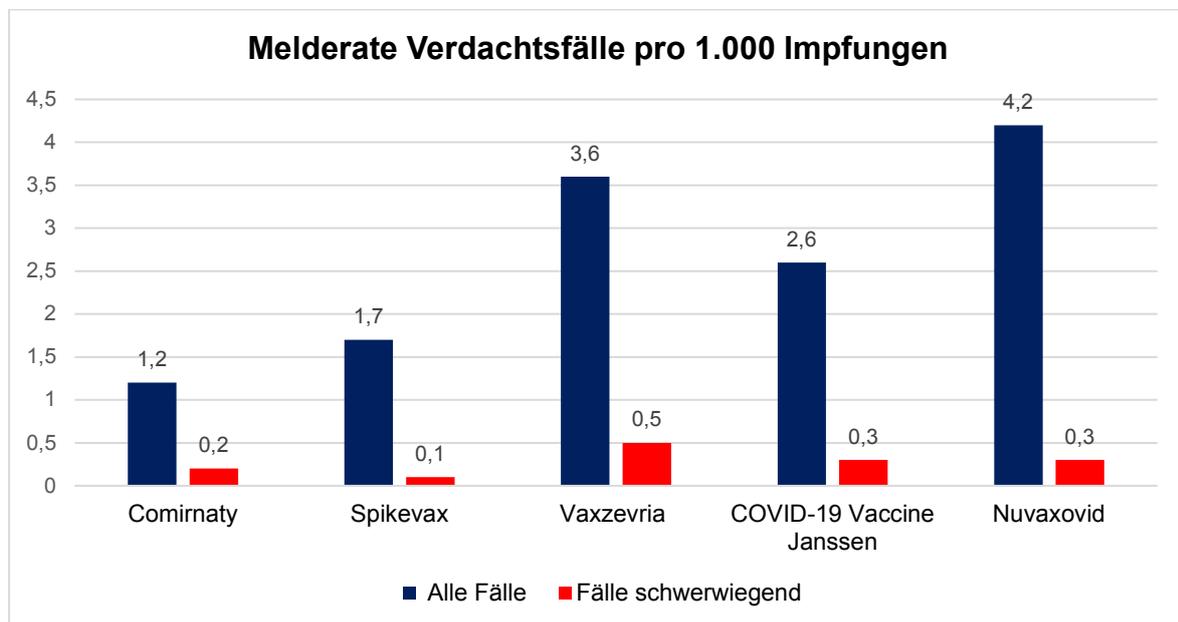
## 2. Übersicht der Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut

### 2.1. Melderate der COVID-19-Impfstoffe nach Impfdosis

Die Melderate von Verdachtsfällen schwerwiegender und nicht schwerwiegender Nebenwirkungen nach Impfung mit den einzelnen Impfstoffen ist in Abbildung 1 dargestellt.

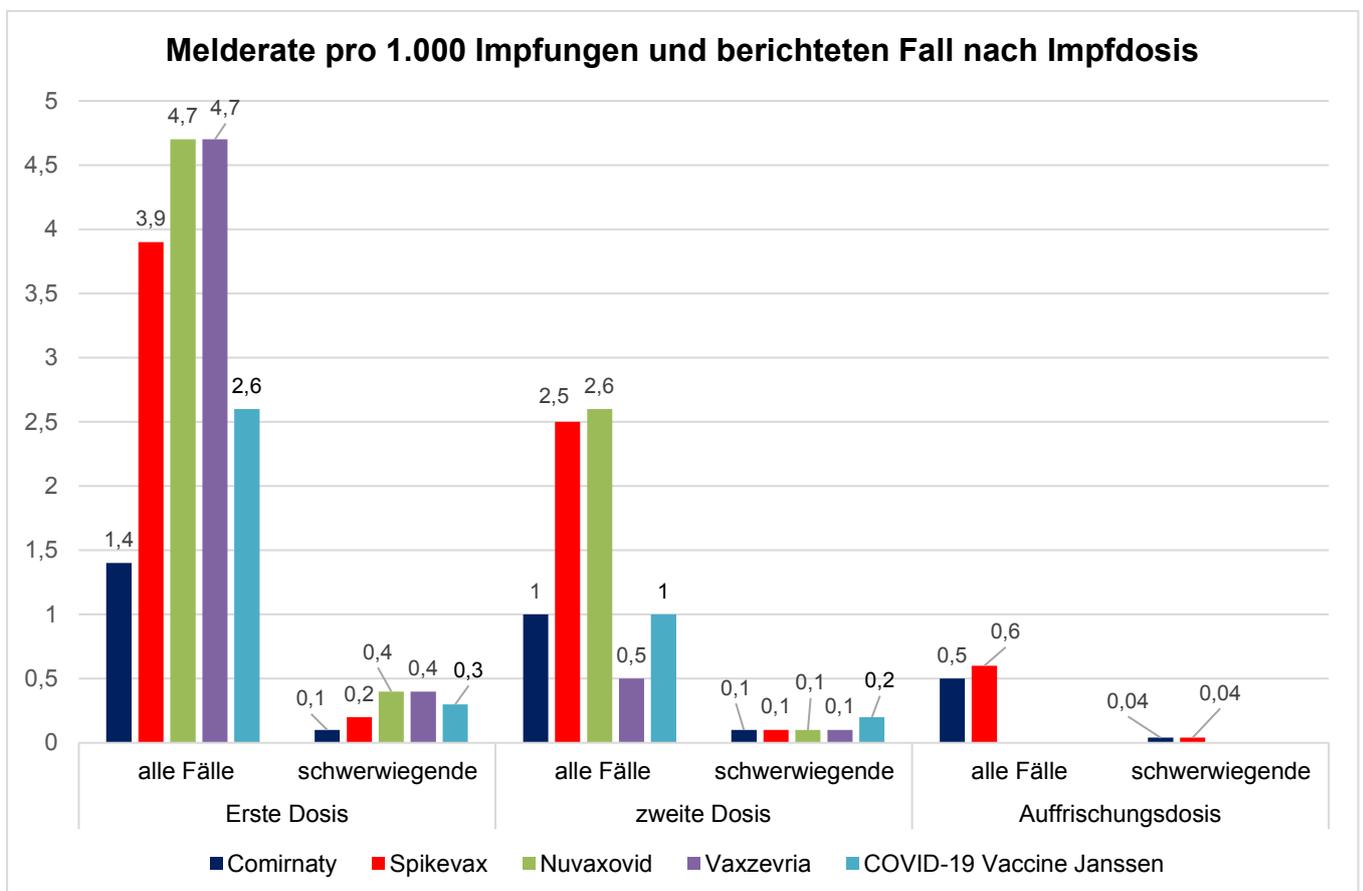
Für den Impfstoff Nuvaxovid sind bisher wenige Verdachtsmeldungen eingegangen (n = 390), daher ist die Melderate derzeit noch mit Vorsicht zu interpretieren.

**Abbildung 1: Gesamtmelderaten und Melderaten von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen (Auswertung auf Fallebene)**



Die Melderate nach Impfstoff und Impfdosis ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Auffrischdosis (Booster-Impfung) fasst die Impfungen der jeweiligen Impfstoffe zusammen, die nach der Grundimmunisierung erfolgten. In ca. 1.000 Fällen wurde kein Impfstoffname angegeben.

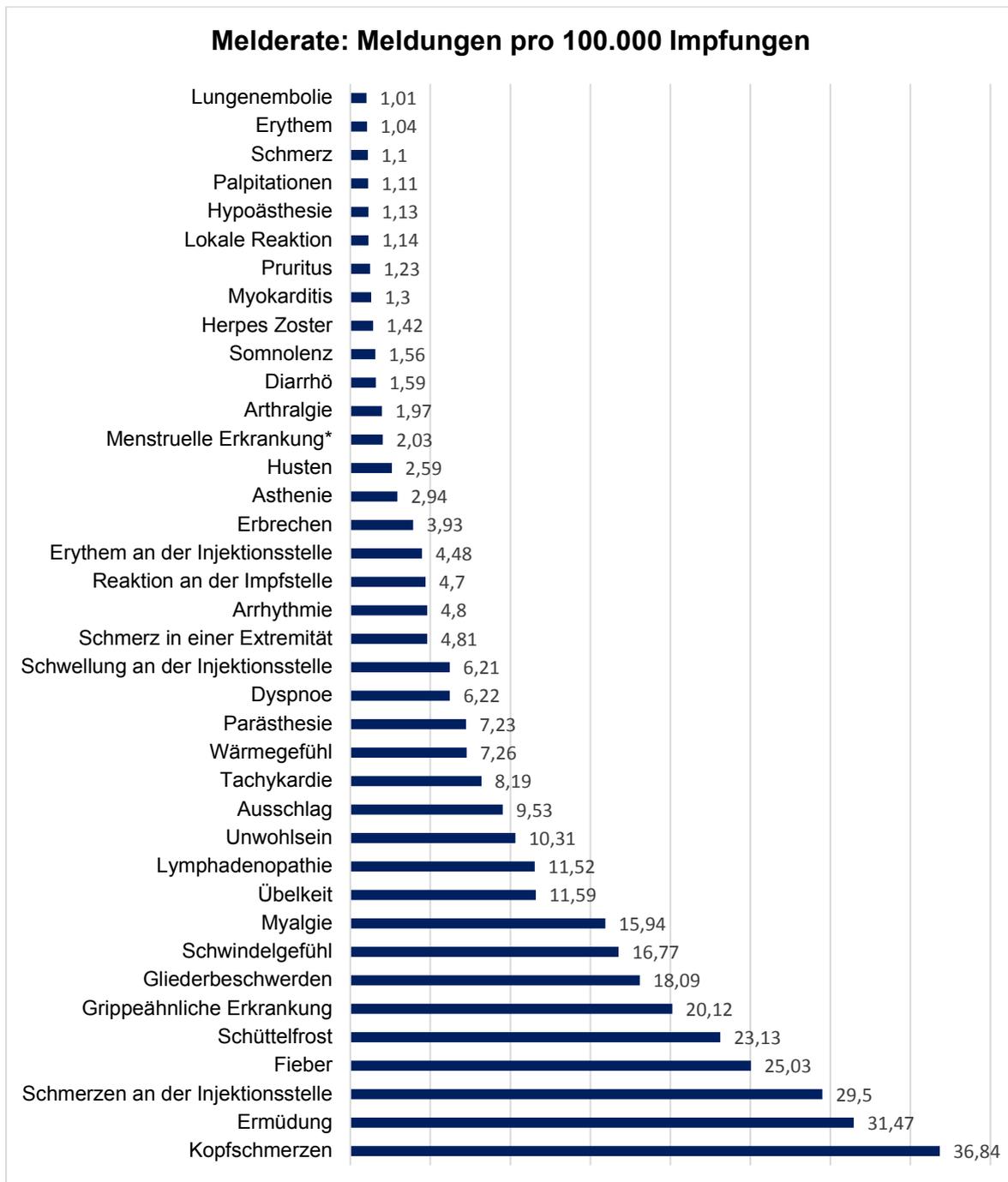
**Abbildung 2: Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen nach Impfdosis (Auswertung auf Fallebene)**



## 2.2. Melderaten häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffen

Die Gesamtmelderate der am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffen (alle Verdachtsfallmeldungen zu den fünf zugelassenen COVID-19-Impfstoffen) wird in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Am häufigsten wurden vorübergehende Lokal- und systemische Reaktionen berichtet, wie sie auch schon in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung festgestellt worden waren.

**Abbildung 3: Melderate häufig berichteter unerwünschter Reaktionen bezogen auf 100.000 Impfungen.** Dargestellt sind Reaktionen mit einer Meldehäufigkeit  $\geq 1$  Meldung pro 100.000 Impfdosen. Hinweis: In Abbildung 1 und 2 wurden Meldungen pro 1.000 Impfungen angegeben, hier Meldungen pro 100.000 Impfungen.



\*Melderate für Jugendliche und Frauen  $\geq 12$  Jahre

### 2.3. Melderate unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (AESI)

Die Impfstoff-bezogenen Melderaten unerwünschter Impfreaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) unabhängig vom zeitlichen Abstand nach Impfung und der jeweiligen Impfdosis sind in Tabelle 1 dargestellt. Für ausgewählte AESI wird im Kapitel 5 des Sicherheitsberichts die Zahl der gemeldeten Fälle mit der zufällig in einem bestimmten Zeitintervall in einer vergleichbaren Population zu erwartenden Anzahl von Fällen verglichen (Observed-versus-Expected Analyse).

**Tabelle 1: Melderate von unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) bezogen auf 100.000 Impfungen (Auf- und Abrundungen)**

AESI (Reaktion)	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)
Dyspnoe	5,5	6,4	11,1	10,8
Arrhythmie	4,6	5,0	5,7	6,6
Myokarditis*	1,4	1,6	0,6	1,2
Lungenembolie	0,8	0,7	3,3	2,0
Apoplektischer Insult	0,6	0,4	1,5	0,9
Gesichtslähmung	0,5	0,4	0,7	0,9
Synkope	0,5	0,4	2,5	1,2
Thrombose	0,4	0,4	1,9	0,8
Tiefe Venenthrombose	0,4	0,4	2,7	0,8
Atemstörung	0,3	0,3	3,3	0,4
Anaphylaktische Reaktion	0,3	0,2	0,4	0,3
Myokardinfarkt	0,3	0,2	0,6	0,6
Thrombozytopenie	0,3	0,1	3,2	0,7
Krampfanfall	0,2	0,1	0,7	0,4
Perikarditis**	0,2	0,2	0,1	0,3
Verlust des Bewusstseins (Synkope)	0,2	0,1	0,9	0,4
Herzinsuffizienz	0,2	0,1	0,2	0,3
Hirnblutung	0,2	0,1	0,8	0,4
Guillain-Barré-Syndrom	0,2	0,2	0,9	1,2
Akuter Myokardinfarkt	0,2	0,1	0,4	0,3
Zerebrale Sinusvenenthrombose	0,1	0,1	2,0	0,6
Hörsturz	0,1	0,1	0,5	0,1
Multiple Sklerose-Rezidiv	0,1	0,1	0,1	0,1
Anaphylaktischer Schock	0,1	0,0	0,3	0,2
Venenthrombose	0,1	0,1	0,4	0,3

AESI (Reaktion)	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)
Herzstillstand	0,1	0,1	0,2	0,3
Rheumatoide Arthritis	0,1	0,1	0,1	0,1
Präsynkope	0,1	0,1	0,3	0,3
Akute Nierenschädigung	0,1	0,1	0,1	0,1
Immunthrombozytopenie	0,1	0,0	0,8	0,4
Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom***	0,0	0,0	0,8	0,5

Reaktionen mit einer Meldehäufigkeit von < 1 gemeldeten unerwünschten Reaktionen pro 2.000.000 Impfdosen werden bei der Darstellung mit einer Stelle nach dem Komma als 0,0 angegeben. Die 0 bedeutet also nicht unbedingt, dass es keine Meldung mit der entsprechenden Reaktion gab.

\*Myokarditis bezieht sich auf Fälle einer Myokarditis mit und ohne Begleitperikarditis; gemeldete Fälle einer Myokarditis nach Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen) n = 44 Meldungen, Zeit zwischen Impfung und Symptomen zwischen 0-238 Tagen; innerhalb von 30 Tagen nach Impfung n = 22 (50 %), davon 10 Fälle ≤ 30 Jahre (ausschließlich Männer)

\*\*Perikarditis bezieht sich auf isolierte Fälle einer Perikarditis

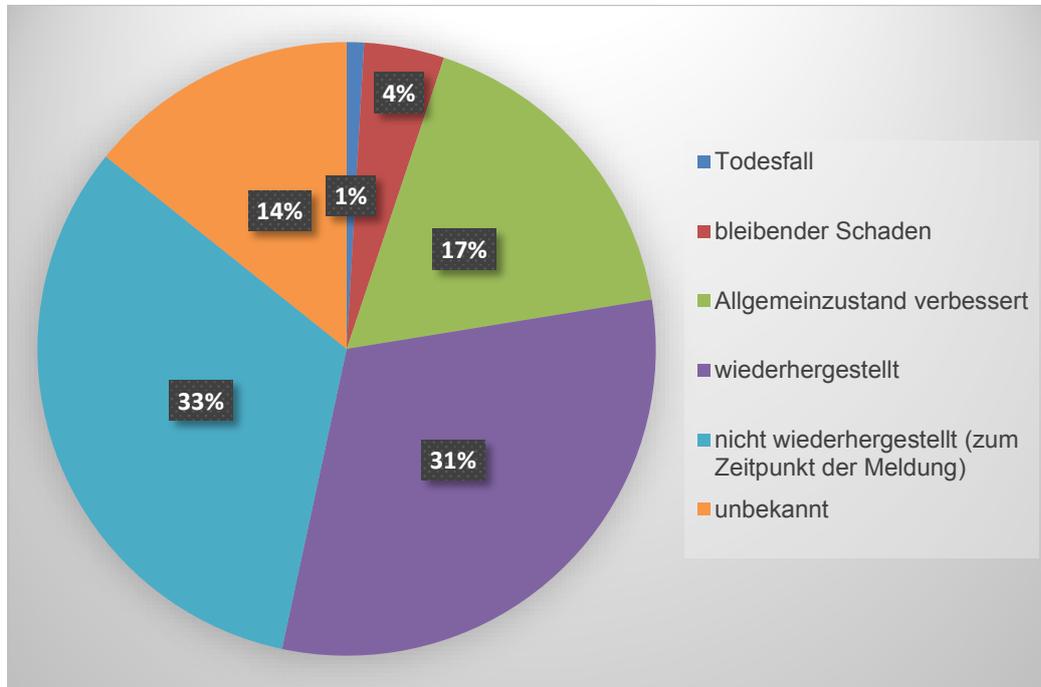
\*\*\*TTS: Berücksichtigt wurden nur solche Fälle, die der Falldefinition eines TTS nach CDC-Kriterien entsprechen: Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation plus Thrombozytenzahl < 150 G/L oder Thrombose plus Thrombozytopenie plus Plättchenfaktor 4 (PF)-Antikörper positiv; nach Comirnaty waren dies n = 6 Fälle, für Spikevax n = 2.

Im zeitlichen Zusammenhang mit Nuvaxovid wurden Verdachtsmeldungen berichtet, die als AESI identifiziert wurden. Bei diesen AESI handelt es sich um Dyspnoe (Melderate 20:100.000), Arrhythmie (Melderate 22:100.000) und Prä-Synkope (Melderate 3:100.000). Wegen der geringen Anzahl der Meldungen und der verimpften Dosen von Nuvaxovid ist die Berechnung als vorläufig anzusehen.

## 2.4. Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfstoffen

Die Übersicht über den Ausgang der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach allen fünf zugelassenen COVID-19-Impfstoffen in Prozent bezogen auf die gesamte Anzahl der Verdachtsfallmeldungen zeigt Abbildung 4.

**Abbildung 4: Ausgang der Nebenwirkung-Verdachtsfallmeldungen**



In ca. einem Prozent der Verdachtsfallmeldungen (n = 2.810 Fälle) wurde ein tödlicher Verlauf in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zu einer COVID-19-Impfung mitgeteilt. 116 Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen COVID-19-Impfung bewertet (synonym: wahrscheinlich oder möglicher ursächlicher Zusammenhang).

Ein Vergleich der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im Abstand von einem Tag bis 30 Tagen nach einer COVID-19-Impfung mit der im gleichen Zeitraum statistisch zufällig zu erwartenden Anzahl der Todesfälle (Daten des Statistischen Bundesamtes) ergab für keinen der fünf zugelassenen COVID-19-Impfstoffe ein Risikosignal. Dieses Ergebnis stimmt mit Literaturdaten<sup>1</sup> überein. Für den Impfstoff Nuvaxovid wurde kein Todesfall berichtet, weshalb Nuvaxovid in den folgenden Tabellen nicht aufgeführt wird. Dies gilt auch für die Booster-Impfungen. Da nicht in allen Meldungen der Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen bzw. dem Todeszeitpunkt mitgeteilt wurde, wurde eine weitere Analyse unter der Annahme durchgeführt, dass alle Todesfälle, auch solche mit unbekanntem oder sehr langem Abstand nach Impfung, in einem 30-Tage-Zeitfenster stattgefunden hätten. Auch hier zeigte sich bei keinem der fünf zugelassenen COVID-19-Impfstoffe (Daten nicht separat dargestellt) ein Risikosignal für eine erhöhte Sterblichkeit nach Impfung.

**Tabelle 2: Observed-versus-Expected-Analyse zu den dem Paul-Ehrlich-Institut berichteten Todesfällen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gegen COVID-19**

Eingeschlossen wurden gemeldete Fälle, die sich auf eine COVID-19-Impfung bis zum 31.03.2022 bezogen und bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist. Die Hintergrundinzidenz beträgt laut Statistischem Bundesamt 1.240,97 Todesfälle pro 100.000 Personen/ Jahr<sup>1</sup>.

Todesfälle Gesamt		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
		1 Tag	7 Tage	14 Tage	30 Tage
Comirnaty	Anzahl Fälle	422	922	1165	1369
	SMR (95% CI)	0,098 (0,089-0,108)	0,031 (0,029-0,033)	0,019 (0,018-0,021)	0,011 (0,010-0,011)
Spikevax	Anzahl Fälle	55	103	121	136
	SMR (95% CI)	0,055 (0,041-0,072)	0,015 (0,012-0,018)	0,009 (0,007-0,010)	0,0045 (0,0038-0,0054)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	57	131	180	230
	SMR (95% CI)	0,132 (0,100-0,170)	0,042 (0,036-0,051)	0,030 (0,025-0,034)	0,018 (0,015-0,020)
Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)	Anzahl Fälle	14	26	35	39
	SMR (95% CI)	0,114 (0,062-0,191)	0,030 (0,020-0,044)	0,020 (0,014-0,028)	0,011 (0,007-0,014)
Todesfälle nach Auffrischimpfungen		1 Tag	7 Tage	14 Tage	30 Tage
Comirnaty	Anzahl Fälle	51	101	114	128
	SMR (95% CI)	0,049 (0,036-0,064)	0,014 (0,011-0,017)	0,008 (0,006-0,009)	0,004 (0,003-0,005)
Spikevax	Anzahl Fälle	9	23	26	29
	SMR (95% CI)	0,015 (0,007-0,028)	0,005 (0,003-0,008)	0,003 (0,002-0,004)	0,0016 (0,0011-0,0023)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	-	-	-	-
	SMR (95% CI)	-	-	-	-
Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)	Anzahl Fälle	0	0	0	1
	SMR (95% CI)	-	-	-	1,66 (0,04-9,28)

<sup>1</sup> Daten des Statistischen Bundesamts (abgerufen am 19.01.2022): 982.792 Sterbefälle im Alter von 5 Jahren und älter im Jahr 2020; Bevölkerungsstand (Altersgruppen: 5 Jahre und älter im Jahr 2020): 79.195.618, CI: Konfidenzintervall

SMR: Standard Mortality Ratio (SMR) bezeichnet das Verhältnis zwischen der Zahl der in einer Population in einem bestimmten Zeitraum beobachteten Todesfälle und der Zahl, die im gleichen Zeitraum zu erwarten wäre, wenn die Studienpopulation dieselben altersspezifischen Raten hätte wie die Standardpopulation.

## 2.5. Unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen

Comirnaty ist ab einem Alter von 5 Jahren und Spikevax ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt allen Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren eine COVID-19-Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty. Zusätzlich empfiehlt die STIKO Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die aufgrund von Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben, die COVID-19-Impfung mit Comirnaty. Gleiches gilt für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren, in deren Umfeld sich Angehörige oder andere Kontaktpersonen mit hoher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden, die selbst nicht geimpft werden können oder bei denen der begründete Verdacht auf einen nicht ausreichenden Schutz nach Impfung besteht. Die COVID-19-Impfung kann auch bei 5- bis 11-jährigen Kindern ohne Vorerkrankungen bei individuellem Wunsch von Kindern und Eltern bzw. Sorgeberechtigten nach ärztlicher Aufklärung erfolgen.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 insgesamt 5.862 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung gemeldet worden, in denen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen mindestens eine Impfreaktion berichtet worden ist.

**Tabelle 3: Verdachtsfallmeldungen nach Impfung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 – 17 Jahren**

	<b>Kinder und Jugendliche 5 – 17 Jahre</b>	<b>Jugendliche 12 – 17 Jahre</b>	<b>Kinder 5 – 11 Jahre</b>
<b>Comirnaty</b>	5.518	4.530	988
<b>Spikevax</b>	86	83	3
<b>Vaxzevria</b>	24	22	2
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	16	16	0
<b>Gesamt</b>	5.644	4.651	993

Des Weiteren wurde in 186 Verdachtsmeldungen Kinder mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft, die zum Zeitpunkt der Impfung jünger als 5 Jahre alt waren. Davon waren 124 Kinder zwischen 15 Monate und 4 Jahre alt. In 32 Verdachtsfallmeldungen wurde der Impfstoff nicht näher genannt. Insgesamt 61 Verdachtsmeldungen beziehen sich auf Säuglinge, deren Mütter während der Stillzeit geimpft wurden. In einem Fall wurde berichtet, dass ein Neugeborenes

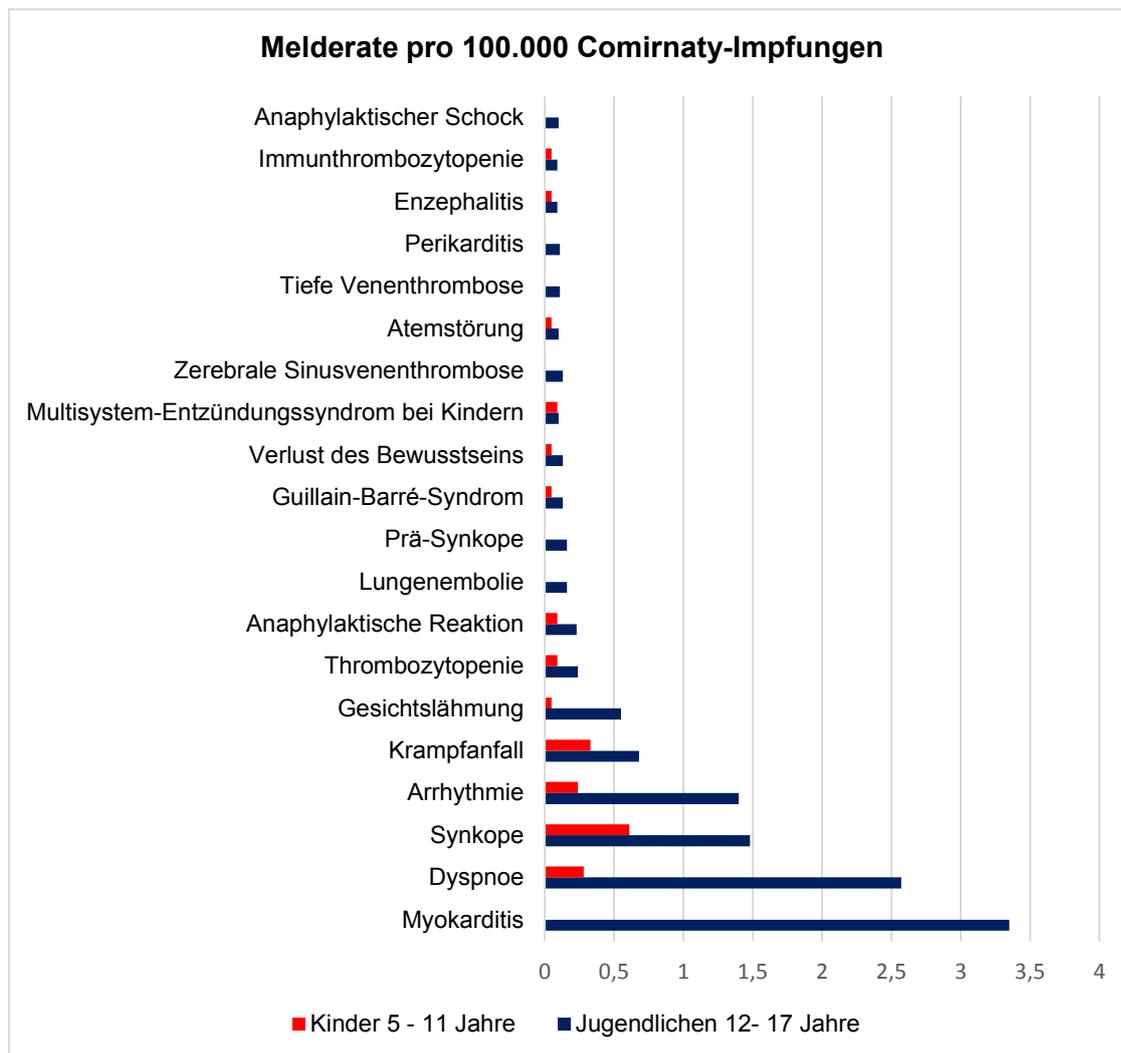
einer geimpften Frau am Tag der Geburt verstarb. Auf Nachfrage konnte ermittelt werden, dass eine Plazentaablösung mit erheblicher Hämatombildung für die Komplikationen bei dem Neugeborenen verantwortlich waren.

**Tabelle 4: Unerwünschte Reaktionen nach Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-11 Jahren und 12-17 Jahren und insgesamt mit einer Melderate von mehr als 1 pro 100.000 Impfdosen**

Gemeldete Reaktion	Kinder und Jugendliche 5 – 17 Jahre	Jugendliche 12 – 17 Jahre	Kinder 5 – 11 Jahre
Kopfschmerzen	12,4	13,6	8,2
Schmerzen an der Injektionsstelle	10,3	9,6	9,5
Ermüdung	9,3	10,1	6,0
Fieber	8,5	8,7	6,8
Schwindelgefühl	6,0	7,1	2,1
Menstruale Störung*	5,8	7,5	0
Grippeähnliche Erkrankung	5,1	6,0	2,1
Ausschlag	4,5	4,1	5,4
Schüttelfrost	4,5	5,4	1,4
Übelkeit	4,3	4,6	3,2
Lymphadenopathie	4,2	4,6	2,8
Erbrechen	3,6	3,1	5,1
Unwohlsein	3,2	3,6	1,7
Myalgie	3,0	3,6	1,0
Gliederbeschwerden	2,9	3,4	1,1
Myokarditis	2,6	3,4	0,0
Schmerzen an der Impfstelle	2,1	1,0	5,6
Dyspnoe	2,1	2,6	0,3
Tachykardie	2,0	2,4	0,6
Parästhesie	1,5	1,8	0,4
Wärmegefühl	1,5	1,9	0,1
Brustkorbschmerz	1,4	1,7	0,4
Schwellung an der Injektionsstelle	1,4	1,5	0,8
Synkope	1,3	1,5	0,6
Arrhythmie	1,1	1,4	0,2
Erythem an der Injektionsstelle	1,0	0,9	0,9
Diarrhoe	1,0	0,9	1,2
Schmerz in einer Extremität	0,9	0,9	1,2
Husten	0,9	1,0	0,3
Reaktion an der Impfstelle	0,8	0,8	0,9
Herpes Zoster	0,8	0,9	0,4
Urtikaria	0,7	0,7	0,9
Abdominalschmerz	0,7	0,5	1,2

\*Berechnung der Melderate von menstruellen Störungen bezogen auf die Impfungen weiblicher Personen der jeweiligen Altersgruppe

**Abbildung 5: Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) nach Comirnaty-Impfung bei Kindern und Jugendlichen**



### 3. Bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe

#### 3.1. Übersicht

Eine Übersicht des bekannten Nebenwirkungsprofils der einzelnen Impfstoffe ist in Tabelle 5 dargestellt. Nachfolgend werden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu relevanten Risiken ausführlicher zusammengefasst.

**Tabelle 5: Tabellarische Übersicht über (ausgewählte) Nebenwirkungen/ Impfkomplicationen nach zugelassenen COVID-19-Impfstoffen**

Nebenwirkung	Impfstoff	Häufigkeit	Bemerkung
<b>Lokal- und Allgemeinreaktionen als Ausdruck der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff</b>			
Lokalreaktionen	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen, Nuvaxovid	Sehr häufig	Vorübergehende Reaktionen kurz nach Impfung, seltener bei älteren Menschen
Verzögert auftretende verstärkte Lokalreaktion an der Impfstelle „COVID“-Arm	Spikevax > Comirnaty	Gelegentlich	Verzögerte Reaktion ≥ 8 Tage, 100 % blande
Allgemeinreaktionen	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen, Nuvaxovid	Sehr häufig	mRNA-Impfstoffe, Nuvaxovid D2 > D1; Vaxzevria D1 > D2; seltener bei älteren Menschen
Lymphadenopathie	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen, Nuvaxovid	Häufig Spikevax; gelegentlich Comirnaty, Vaxzevria, Nuvaxovid; selten Janssen	Comirnaty: häufiger nach Booster-Impfung als nach Grundimmunisierung
Schwellung der geimpften Extremität	Comirnaty	Unbekannt	
<b>Überempfindlichkeitsreaktionen</b>			
Überempfindlichkeitsreaktion, Angioödem, Gesichtsschwellung	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen, Nuvaxovid	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
Anaphylaxie	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Sehr selten	Meldehäufigkeit < 1/100.000 Impfungen Frauen > Männer, D1 > D2; vermutlich meist keine IgE-vermittelte Reaktion, möglicherweise IgG gegen PEG
Erythema multiforme	Comirnaty, Spikevax	Unbekannt	Einzelfälle nach der Zulassung, blander Verlauf
Leukozytoklastische Vaskulitis	COVID-19 Vaccine Janssen	Unbekannt	Fallberichte nach der Zulassung
<b>Andere Nebenwirkungen/ Impfkomplicationen</b>			
Myo-/Perikarditis	Comirnaty, Spikevax	Sehr selten	Zahlenmäßig häufiger bei jungen Männern nach D2, weniger häufig nach D3, überwiegend rasch abklingende Symptome; tödliche Verläufe in einzelnen Fällen beschrieben
Fazialisparese	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria	Selten	mRNA-Impfstoffe: Wenige Fälle in CT Phase III; Vaxzevria: Einzelfallberichte nach der Zulassung

TTS	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Sehr selten	Ähnlich aHIT, Anti-PF4 Antikörper; Vaxzevria D1 > D2
Zerebrale venöse Thrombose, Sinusvenenthrombose	Vaxzevria	Sehr selten	Meldungen auch von Fällen ohne gleichzeitige Thrombozytopenie
Venöse Thrombosen	COVID-19 Vaccine Janssen	Selten	Mehr Meldungen nach Verum im Vergleich zu Placebo in 1 von 2 CT Phase III, Einzelfallberichte nach der Zulassung
Guillain-Barré-Syndrom	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Sehr selten	Einzelfallberichte nach der Zulassung, molekulares Mimikry?
Transverse Myelitis	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Unbekannt	Einzelfallberichte nach der Zulassung
Immunthrombozytopenie	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Unbekannt	Autoantikörper gegen Thrombozyten
Tinnitus	COVID-19 Vaccine Janssen	Selten	
Schwellung des Gesichtes	Comirnaty, Spikevax	Unbekannt	Bei Personen mit Anamnese mit dermatologischen Füllstoffen
Schub bei Capillary-Leak-Syndrom (CLS)	Spikevax	Unbekannt	Sehr wenige Einzelfallberichte bei CLS-Patienten, bisher kein Todesfall, offenbar seltener und weniger schwerwiegend als Schub der Erkrankung in der Folge einer SARS-CoV-2-Infektion
Capillary-Leak-Syndrom (CLS)	Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen	Unbekannt	Sehr seltene Berichte eines CLS, auch bei Patienten mit bekanntem CLS; Kontraindikation bei bekanntem CLS
Parästhesie, Hypoästhesie	Comirnaty, Spikevax	Comirnaty: unbekannt; Spikevax: selten	Nach verschiedensten Impfstoffen berichtet; es wird vermutet, dass es sich um vorübergehende Stress-assoziierte Reaktionen handeln könnte
Erhöhter Blutdruck	Nuvaxovid	Gelegentlich	

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig  $\geq 1/10$ , Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , Gelegentlich  $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ , Selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ , Sehr selten  $\geq 1/10.000$

\*Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen); D: Dosis; PEG: Polyethylenglykol; CT Phase III: Klinische Prüfung (Clinical Trial) vor der Zulassung; TTS: Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom; aHIT: autoimmune Heparin-induzierte-Thrombozytopenie; PL4: Plättchenfaktor 4

### 3.2. Myokarditis-/Perikarditis und mRNA-Impfstoffe

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.03.2022 insgesamt 2.026 Verdachtsfallmeldungen einer Myo-/und Perikarditis nach Comirnaty und 532 Verdachtsfallmeldungen nach Spikevax berichtet. Dies entspricht einer Melderate von 1,6 Verdachtsfälle pro 100.000 Impfdosen Comirnaty und 1,8 Verdachtsfälle pro 100.000 Impfdosen Spikevax.

Myo-/Perikarditis ist eine sehr seltene Nebenwirkung von Comirnaty und Spikevax. Besonders betroffen sind junge Männer und männliche Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren nach der zweiten Dosis.<sup>2-19</sup> Typischerweise treten erste Beschwerden innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung auf. Die publizierten Daten<sup>2-19</sup> weisen auf einen überwiegend blanden Verlauf hin, d. h. die Mehrheit der Patienten mit einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen spricht gut auf Behandlung und Ruhe an und erholt sich rasch, auch

wenn im Einzelfall schwerwiegende und auch tödliche Verläufe beobachtet wurden.

Daten aus mehreren Ländern, u. a. aus Deutschland, deuten darauf hin, dass das Risiko einer Myo-/Perikarditis bei jüngeren Menschen nach Spikevax höher als nach Comirnaty ist <sup>20</sup>, weshalb die Ständige Impfkommission (STIKO) vorsorglich Comirnaty für Personen < 30 Jahre empfiehlt.

Insgesamt 153 Meldungen einer Myo-/Perikarditis wurden dem Paul-Ehrlich-Institut nach mRNA-Booster-Impfung berichtet, wobei mit Stand 31.03.2022 die Melderate einer Myo-/Perikarditis nach Booster-Impfung mit 0,3 Fälle pro 100.000 Impfdosen geringer ist als nach der Grundimmunisierung.

Im Beobachtungszeitraum bis zum 31.03.2022 wurde dem Paul-Ehrlich-Institut kein bestätigter Fall einer Myokarditis bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren berichtet. In zwei Fällen werden derzeit noch weitere Informationen eingeholt, da die klinische Beschreibung nicht ausreicht, um die initiale Verdachtsdiagnose einer Myokarditis zu bestätigen. Nach derzeitigem Kenntnisstand erfüllen die klinischen Befunde nicht die Falldefinition einer Myokarditis der Brighton Collaboration.<sup>21</sup>

### **3.3. Anaphylaktische Reaktionen**

Anaphylaktische Reaktionen (Brighton Collaboration BC-Level 1-4) <sup>22</sup> sind sehr selten beobachtete Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen), siehe auch Tabelle 5. Dabei ist die Melderate einer Anaphylaxie nach mRNA-Impfung bei weiblichen Impfungen insbesondere nach der ersten Dosis mit 0,98 Meldungen pro 100.000 Impfungen für Comirnaty und mit 1,07 pro 100.000 Impfungen nach Spikevax insgesamt höher als bei männlichen Impfungen und höher als bei nachfolgenden Impfungen. Die Ergebnisse erster retrospektiver Studien <sup>23-25</sup> weisen darauf hin, dass anaphylaktische Reaktionen vermutlich mehrheitlich nicht auf Immunglobulin-E-vermittelte allergische Sofortreaktionen zurückzuführen sind. Betroffene Patienten wurden in den Studien nach allergologischer Testung zumeist risikoarm erneut geimpft.

## 4. Signale

### 4.1. Signalverfahren des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat auf seiner Sitzung im Februar 2022 aufgrund von Spontanberichten und Literaturdaten beschlossen, das Auftreten von starken Regelblutungen oder Amenorrhö (Ausbleiben der Regelblutung) nach der Impfung mit Comirnaty oder Spikevax weiter zu untersuchen. Menstruationsstörungen sind sehr häufig und können bei einer ganzen Reihe von Grunderkrankungen sowie bei Stress und Müdigkeit auftreten (<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>).

### 4.2. Observed-versus-Expected-Analyse (O/E-Analyse) ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Das Paul-Ehrlich-Institut analysiert die eingegangenen Verdachtsmeldungen im Hinblick auf neue Risikosignale. Neben der Einzelfallbewertung führt das Paul-Ehrlich-Institut regelmäßig Observed-versus-Expected-Analysen durch (siehe Kapitel 6.3). Ein Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR) mit einem unteren 95 %-Konfidenzintervall (CI)  $\geq 1$  weist auf ein Risikosignal hin, das allerdings durch zusätzliche Untersuchungen weiter untersucht werden muss, da der Vergleich von Spontanmeldungen mit den bekannten Inzidenzen wegen verschiedenster methodischer Limitationen explorativen Charakter hat. Da für Nuvaxovid keine der in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten Reaktionen berichtet wurde, wird der Impfstoff nicht separat aufgeführt.

**Tabelle 6: Observed-versus-Expected-Analyse (O/E-Analyse) ausgewählter unerwünschter Ereignisse im Zeitintervall von 7, 14, 30 oder 42 Tagen.**

Einbezogen wurden alle Meldungen mit bekanntem Zeitintervall erster Symptome nach Impfung.

		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
		7 Tage	14 Tage	30 Tage	42 Tage
<b>Apoplex (ischämisch) <math>\geq 18</math> Jahre Inzidenz 164<sup>1</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	562	778	981	1061
	SMR (95% CI)	0,15 (0,14-0,17)	0,111 (0,099-0,114)	0,062 (0,058-0,066)	0,048 (0,045-0,051)
<b>Spikevax</b>	Anzahl Fälle	77	111	139	145
	SMR (95% CI)	0,08 (0,07-0,10)	0,06 (0,05-0,07)	0,035 (0,030-0,041)	0,026 (0,022-0,031)
<b>Vaxzevria</b>	Anzahl Fälle	120	182	244	259
	SMR (95% CI)	0,30 (0,25-0,36)	0,23 (0,20-0,26)	0,142 (0,125-0,161)	0,108 (0,095-0,122)
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	Anzahl Fälle	20	28	38	39
	SMR (95% CI)	0,18 (0,11-0,27)	0,12 (0,08-0,18)	0,078 (0,055-0,107)	0,057 (0,041-0,078)
<b>Myokardinfarkt <math>\geq 18</math> Jahre Inzidenz 334,7<sup>2</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	192	284	364	393
	SMR (95% CI)	0,026 (0,022-0,029)	0,019 (0,017-0,021)	0,011 (0,010-0,013)	0,009 (0,008-0,010)
<b>Spikevax</b>	Anzahl Fälle	45	63	76	81
	SMR (95% CI)	0,024 (0,017-0,032)	0,017 (0,013-0,021)	0,009 (0,007-0,012)	0,007 (0,006-0,009)
<b>Vaxzevria</b>	Anzahl Fälle	42	63	83	93
	SMR (95% CI)	0,051 (0,037-0,069)	0,039 (0,030-0,049)	0,024 (0,019-0,029)	0,019 (0,015-0,023)
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	Anzahl Fälle	6	11	16	19
	SMR (95% CI)	0,026 (0,009 - 0,056)	<b>0,024 (0,012 - 0,042)</b>	<b>0,016 (0,009 - 0,026)</b>	0,014 (0,008 - 0,021)
<b>Lungenembolie <math>\geq 18</math> Jahre Inzidenz 81 (72-90)<sup>3</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	295	463	643	710
	SMR (95% CI)	0,16 (0,14-0,18)	0,139 (0,12-0,14)	0,083 (0,076-0,089)	0,065 (0,060-0,070)
<b>Spikevax</b>	Anzahl Fälle	79	117	154	161
	SMR (95% CI)	0,17 (0,14-0,22)	0,13 (0,11-0,15)	0,08 (0,07-0,09)	0,06 (0,05-0,07)
<b>Vaxzevria</b>	Anzahl Fälle	89	180	261	288
	SMR (95% CI)	0,45 (0,365-0,555)	0,45 (0,39-0,53)	0,31 (0,27-0,35)	0,24 (0,22-0,27)
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	Anzahl Fälle	13	24	40	46
	SMR (95% CI)	0,23 (0,12-0,40)	0,21 (0,14-0,32)	0,17 (0,12-0,23)	0,14 (0,10-0,18)
<b>Sinus-/Hirnenvenenthrombosen <math>\geq 18</math> Jahre 1,9 (1,4-2,3)<sup>4</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	58	91	140	151
	SMR (95% CI)	1,36 (1,03-1,76)	1,07 (0,86-1,31)	0,77 (0,65-0,91)	0,59 (0,50-0,69)

<b>Spikevax</b>	Anzahl Fälle	7	11	22	23
	SMR (95% CI)	0,65 (0,26-1,35)	0,51 (0,26-0,92)	0,48 (0,30-0,73)	0,36 (0,23-0,54)
<b>Vaxzevria</b>	Anzahl Fälle	47	94	122	130
	SMR (95% CI)	10,13 (7,44-13,46)	10,13 (8,18-12,39)	6,13 (5,09-7,32)	4,67 (3,90-5,54)
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	Anzahl Fälle	2	5	10	10
	SMR (95% CI)	1,52 (0,18-5,48)	1,90 (0,62-4,43)	1,77 (0,85-3,26)	1,26 (0,61-2,33)
<b>Immunthrombozytopenie ≥ 18 Jahre Inzidenz 3,8 (3,6–4,1)<sup>5</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	135	216	292	325
	SMR (95% CI)	1,58 (1,33-1,88)	1,27 (1,10-1,45)	0,80 (0,71-0,90)	0,64 (0,57-0,71)
<b>Spikevax</b>	Anzahl Fälle	22	30	41	41
	SMR (95% CI)	1,03 (0,64-1,56)	0,70 (0,47-1,00)	0,45 (0,32-0,61)	0,32 (0,23-0,43)
<b>Vaxzevria</b>	Anzahl Fälle	94	259	379	398
	SMR (95% CI)	10,13 (8,18-12,39)	13,95 (12,30-15,76)	9,53 (8,59-10,53)	7,15 (6,46-7,88)
<b>Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen)</b>	Anzahl Fälle	8	33	48	49
	SMR (95% CI)	3,03 (1,31-5,80)	6,26 (4,31-8,79)	4,25 (3,135-5,63)	3,10 (2,29-4,10)
<b>Immunthrombozytopenie &lt;18 Jahre Inzidenz 4,2 (3,7–4,7)<sup>5</sup> Fälle pro 100.000 Personenjahre</b>					
<b>Comirnaty</b>	Anzahl Fälle	8	20	20	20
	SMR (95% CI)	1,08 (0,47-2,14)	1,36 (0,83-2,09)	0,63 (0,39-0,98)	0,45 (0,28-0,70)

<sup>1</sup>Sedova P et al. (2021) Incidence of Stroke and Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *Cerebrovasc Dis.* 2021;50(1):54-61. doi: 10.1159/000512180. Inzidenz adjustiert für die europäische Standardpopulation 2010

<sup>2</sup>Keller K et al. (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

<sup>3</sup>Delluc et al. (2016) Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France, *Thromb Haemost* 2016; 116: 967–974,

<sup>4</sup>Jacob et al. (2021) Incidence of cerebral venous sinus thrombosis in adults in Germany – a retrospective study using health claims data, doi 10.21203/rs.3.rs-428469/v2. <https://www.researchsquare.com/article/rs-428469/v2>

<sup>5</sup>Schoonen et al. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology.* 145: 235–244

SMR: Standardized Morbidity Ratio

Für Apoplex (Schlaganfall), Myokardinfarkt und Lungenembolie ergab sich für keinen der zugelassenen Impfstoffe in der O/E-Analyse ein Risikosignal. Die Zahl der Meldungen einer Sinus-/Hirnvenenthrombose war nach Vaxzevria signifikant höher als der Erwartungswert in den definierten Zeitintervallen, nicht aber nach den anderen vier Impfstoffen.

Die Analyse weist auf ein Risikosignal einer Immunthrombozytopenie (ITP)/Thrombozytopenie (erniedrigte Zahl der Blutplättchen mit der Gefahr der Blutung bei Unterschreiten sehr niedriger Werte) bei Erwachsenen nach Vaxzevria und Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen) hin. Immunthrombozytopenie ist eine in der Fachinformation beider Impfstoffe aufgeführte Nebenwirkung. Für Comirnaty ist

das SMR im Zeitfenster bis 14 Tagen bei Erwachsenen signifikant erhöht, nicht jedoch im Abstand von 30 oder 42 Tagen nach Impfung. Weitere Analysen, die hier nicht separat dargestellt werden, ergaben, dass der Effekt insbesondere in der Altersgruppe der 18- bis 64-Jährigen zu beobachten ist. Bei der Interpretation dieser Kalkulationen sind Limitierungen zu berücksichtigen, die die Aussagekraft vor allem bei geringfügig erhöhtem SMR ( $> 1$ ) wie bei Comirnaty einschränken. So hat das Paul-Ehrlich-Institut Fälle einer Thrombozytopenie und einer Immunthrombozytopenie zusammen ausgewertet, da in den Meldungen nicht deutlich zwischen beiden Begriffen unterschieden wurde. Es war wegen fehlender Informationen nicht möglich, zwischen primärer ITP (unbekannte Ursache) und sekundärer ITP (verursacht durch andere Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen, Infektionen einschließlich SARS-CoV-2-Infektion oder Einnahme bestimmter Medikamente) zu unterscheiden. Da in den meisten Fällen kein Vorwert der Zahl der Thrombozyten vorhanden war oder nicht mitgeteilt wurde, konnte nicht sicher zwischen möglicherweise bisher unbekannter, aber bereits bestehender und neu entwickelter Thrombozytopenie unterschieden werden. Dem Paul-Ehrlich-Institut standen keine altersstratifizierten Inzidenzen aus Deutschland zur Verfügung, daher hat das Paul-Ehrlich-Institut publizierte Hintergrundinzidenzen aus Großbritannien verwendet, die insgesamt passend erschienen. Gleichwohl sind in der Literatur aus anderen Staaten sehr unterschiedliche Inzidenzen einer ITP veröffentlicht worden, darunter auch deutlich höhere, auf deren Basis das Signal im Zeitfenster bis 14 Tage nach Comirnaty-Impfung verschwinden würde.<sup>26</sup>

Wichtig ist anzumerken, dass in nicht interventionellen Studien in Schottland und Israel, deren Aussagekraft robuster als die O/E-Analyse ist, kein erhöhtes Risiko einer ITP bzw. Thrombozytopenie nach Comirnaty festgestellt wurde.<sup>13, 27</sup> Insofern ist derzeit nicht von einem validen Signal einer Thrombozytopenie/ ITP nach Comirnaty auszugehen.

## **5. Neu: Nuvaxovid**

Seit Ende Februar wurden dem Paul-Ehrlich-Institut bis zum 31.03.2022 insgesamt 390 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen berichtet. Am häufigsten wurden Ermüdung (n = 92), Kopfschmerzen (n = 90), Schmerzen an der Injektionsstelle (n = 61) sowie andere in der Fachinformation genannte grippeähnliche Beschwerden und Allgemeinreaktionen berichtet. Zudem wurden Parästhesien (n = 21), Hypoästhesie (n = 5) und Gefühlsstörung (n = 1) gemeldet. Drei Verdachtsfallmeldungen bezogen sich auf einen Herpes Zoster, davon ein

Fall eines Herpes Zoster opticus. Eine Verdachtsfallmeldung beschreibt eine Fazialisparese (Gesichtslähmung).

Basierend auf der vergleichsweise niedrigen Anzahl von Berichten über den Verdacht einer Nebenwirkung wurde kein neues Risikosignal detektiert.

Parästhesie bezeichnet eine unangenehme, aber primär nicht schmerzhaft Körperempfindung, die nicht durch adäquate Reize ausgelöst wird. Parästhesien wurden auch nach Immunisierung mit anderen Impfstoffen, einschließlich COVID-19-Impfstoffen, berichtet. Die Ursache ist unbekannt.

## **6. Methodik**

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so zeitnah neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen oftmals im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden. Es ist ausdrücklich erwünscht, dass auch solche Reaktionen berichtet werden, deren Zusammenhang mit der Impfung eher fraglich sind. Das heißt aber auch, dass nicht jede gemeldete Reaktion tatsächlich eine Nebenwirkung darstellt. Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Sicherheitsbericht alle Verdachtsfallmeldungen zusammen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung.

### **6.1. Meldeverpflichtungen und Meldewege von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen**

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. 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, da Apotheker und Ärzte eine standesrechtliche

Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen haben. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die Meldungen aus Deutschland gehen von dort an das Paul-Ehrlich-Institut.

Zusätzlich können die Fachkreise sowie Geimpfte bzw. deren Angehörige dem Paul-Ehrlich-Institut direkt melden. Meldungen können per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts ([www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de)) erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Meldungen aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtet, Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen in bestimmten Zeitabständen elektronisch in einem international einheitlichen Format und pseudonymisiert an die EudraVigilance-Datenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur zu melden, zu der jede Arzneimittelbehörde in der EU Zugang hat.

## **6.2. Erläuterungen zum Sicherheitsbericht**

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z. B. der berichteten Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben. Dies kann auch zu einer Reduktion der Anzahl führen, wenn z. B. gemeldete Reaktionen durch weitere Untersuchungen nicht bestätigt wurden.

Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen aus verschiedenen Quellen) ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Im Zweifel, wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einer Meldung zusammengeführt.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere unerwünschte Reaktionen berichtet werden). Durch Auf- und Abrunden kann die

Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Eine Differenzierung der Verdachtsfallmeldungen in Bezug auf die Gabe der ersten, zweiten oder dritten Impfdosis ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt. Vergleiche zwischen Impfdosen beziehen sich stets auf die Fälle, in denen diese Angabe vorliegt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt in jedem Sicherheitsbericht aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Auswertungen des Paul-Ehrlich-Instituts, sondern Themenschwerpunkte identifizierter und möglicher Impfrisiken vor.

### **6.3. Signaldetektion auf der Basis der Verdachtsmeldungen**

Im Rahmen der Identifizierung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend sogenannte "Observed-versus-Expected" (OvE)-Analysen<sup>28</sup> 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 (SMR der unteren 95 %-CI  $\geq 1$ ). Zu beachten ist, dass die OvE-Analyse auf ein Risikosignal hinweisen kann. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen. Dieses sollte dann gegebenenfalls durch zusätzliche Studien weiter untersucht werden.<sup>29</sup> Ein OvE  $< 1$  weist darauf hin, dass weniger Meldungen als erwartet erfasst wurden. In eine OvE-Berechnung von gehen Meldungen bis zum Tag der Auswertung mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (time to onset, TTO) ein.

Unterschiedliche Angaben zu Hintergrundinzidenzen in der Literatur, fehlende Informationen bezüglich des Intervalls zwischen Impfung und Symptombeginn sowie der Exposition, Meldeverzug und etwas kürzere Nachbeobachtungszeiten für die zuletzt verimpften Dosen stellen Limitationen der Observed-versus-Expected (OvE)-Analyse dar. Zudem können Altersstratifizierungen nur soweit durchgeführt werden, wie Daten aus der Literatur zur Hintergrundrate in einzelnen Altersgruppen vorhanden sind. Daher unterscheiden sich die einzelnen Analysen auch hinsichtlich der dargestellten Altersgruppen.

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom Robert Koch-Institut (RKI) erhält. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag verimpften Dosen nach Impfstoff, Dosis, Altersgruppe und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Für die Expositionsdaten aus dem niedergelassenen Bereich wurden die nach Impfstoff und Dosis aggregierten Daten des RKI genutzt. Da die Daten der niedergelassenen Ärzte keine Angaben zu Alter und Geschlecht der Geimpften enthalten, wurden zur Ermittlung der impfstoffbezogenen Alters- und Geschlechterverteilung IQVIA-Daten einer repräsentativen Gruppe von niedergelassenen Ärzten genutzt. Die so erhaltene impfstoffbezogene Alters- und Geschlechterverteilung wurde auf die nach Impfstoff stratifizierten aggregierten Daten, die das RKI von niedergelassenen Ärzten erhält, projiziert. Eine potenzielle Untererfassung der Impfquote, auf die das RKI hinweist, wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

#### 6.4. Definitionen

Nach § 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sind **Nebenwirkungen** schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel.

**Schwerwiegende Nebenwirkungen** sind gemäß AMG Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Zusätzlich werden alle unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse nach COVID-19-Impfstoffen als „schwerwiegend“ klassifiziert, unabhängig von der gesetzlichen Definition für „schwerwiegend“ im AMG. Insofern ist ein direkter Vergleich mit den Meldungen zu anderen Impfstoffen nicht möglich.

**Der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung** (Synonym: Impfkomplication) nach § 6 Infektionsschutzgesetz ist eine nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinung, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnte und über übliche Impfreaktionen hinausgehen. Dies sind z. B. kurzzeitige, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer ‚Impfkrankheit‘.

Im Text werden die Begriffe Nebenwirkung und Impfkomplication zusammengefasst und als *Nebenwirkung* bezeichnet.

Hinweis: Das Paul-Ehrlich-Institut dankt allen Meldenden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen. Sie tragen dazu bei, dass Risikosignale rasch erkannt und vermindert werden können.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. in diesem Sicherheitsbericht umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen.

## 7. Literatur

1. Xu S et al.: COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk — Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021 , MMWR / October 29, 2021 / Vol. 70 / No. 43
2. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol 2021 Oct 1;6(10):1196-1201
3. Montgomery J et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. JAMA Cardiol 2021 Oct 1;6(10):1202-1206
4. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics (2021) 148 (3): e2021052478
5. Rosner CM et al.: Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. Circulation. Circulation 2021 Aug 10;144(6):502-505
6. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021; 39(29): 3790-3793
7. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. Circulation 2021 Aug 10;144(6):506-508
8. Hause AM et al.: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years- United States, December 14, 2020 – July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 Aug 6;70(31):1053-1058
9. Gargano JW et al.: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 Jul 9;70(27):977-982

10. Arola A et al.: Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306
11. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children, *JAMA Cardiol* 2021 Dec 1;6(12):1446-1450
12. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021. News release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021
13. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021 Sep 16;385(12):1078-1090
14. Witberg G et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021 Dec 2;385(23):2132-2139
15. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021 Dec 2;385(23):2140-2149
16. Buchan SA et al.: Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. *MedRxiv*. Preprint. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1). (17.12.2021.) doi:10.1101/2021.12.02.21267156
17. Klein N: Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and “Head-to-Head” Product Comparisons. Presentation at the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 20, 2021. [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html](https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html). (Zugang 16.12.2021)
18. Patone M et al.: Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex, *MedRxiv*. Preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21268276> (besucht 25.01.2022)
19. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. January 26, 2022, *NEJM.org*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2116999>
20. Øystein K et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol*. Published online April 20, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.0583
21. Sexson Tejtjel S K et al.: Myocarditis and pericarditis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation 1 of immunization safety data. <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>
22. 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

23. Krantz MS et al.: Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. *JAMA Intern Med* 2021 Nov 1;181(11):1530-1533

24. Rasmussen TH et al.: Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy* 2021 Jul;11(5):e12044

25. Warren CM et al.: Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2125524

26. Li A et al: Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study, *BMJ* 2021;373:n1435 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1435>

27. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland *Nature Medicine* 2021; 27: 1290–1297

28. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Feb;25(2):215-22250 Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*

29. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*