

// Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet) //

D. MENTZER
B. KELLER-STANISLAWSKI
(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 444 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit Booster-Impfungen mit den kürzlich zugelassenen mRNA-Impfstoffprodukten Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (BioNTech Manufacturing GmbH) bzw. Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (COVID-19 Vaccine Moderna, MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.). Diese bivalenten Omikron-adaptierten COVID-19-Impfstoffprodukte werden nachfolgend auch als bivalente Impfstoffe bezeichnet. Der Impfstoff Spikevax bivalent/BA.4-5 wurde am 20.10.2022 zugelassen. Bis zum Datum der Auswertung am 31.10.2022 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut keine Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung zu diesem Impfstoff mitgeteilt. Bis zum 31.10.2022 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 1.907.923 Impfungen mit den oben genannten bivalenten Impfstoffen durchgeführt. Die Melderate zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen betrug nach den bivalenten COVID-19-Impfstoffen 0,23 pro 1.000 Impfungen und zu Verdachtsfällen von schwerwiegenden Nebenwirkungen 0,03 pro 1.000 Impfungen.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut nach Grundimmunisierung plus Booster-Impfungen 333.492 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und 50.833 Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen berichtet. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 1,78 pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Einzelfallmeldungen 0,27 pro 1.000 Impfdosen.

Neue Sicherheitssignale wurden nach Gabe der bivalenten mRNA-Impfstoffe nicht detektiert.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit Schwerpunkt der Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach den bivalenten mRNA-Impfstoffen zusammen.

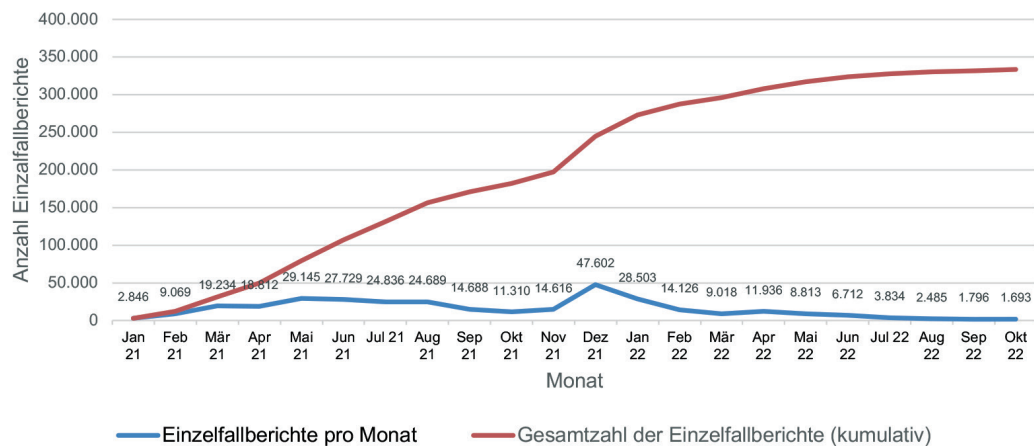
HINWEIS:

Angaben zur Methodik finden sich in den Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts auf seiner Website (www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe).

ÜBERSICHT UND VERGLEICH DER MELDERATEN MONOVALENTER UND BIVALENTER COVID-19-IMPFSTOFFE

Bis zum 31.10.2022 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 333.492 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland (Grundimmunisierung sowie Booster-Impfungen). Die Zahl der Einzelfallmeldungen pro Monat hatte einen Höchststand im Dezember 2021 und hat über die Sommer-

Abbildung 1:
Anzahl Verdachtsfälle von
Nebenwirkungen bzw. Impf-
komplifikationen pro Monat
und kumulativ



monate 2022 kontinuierlich abgenommen (siehe Abbildung 1), was näherungsweise mit der Abnahme der Anzahl von Impfungen pro Monat in Deutschland einhergeht (<https://impfdashboard.de/>).

Die Anzahl der Einzelfallberichte pro Impfstoffprodukt und die Melderate pro 1.000 Impfungen, die das Paul-Ehrlich-Institut bis 31.10.2022 aus Deutschland erhalten hat, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfstoff und Melderate pro 1.000 Impfungen

Impfstoffprodukt	Anzahl Meldungen von Verdachtsfällen gesamt	Melderate von Verdachtsfällen pro 1.000 Impfungen gesamt	Anzahl Meldungen von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen gesamt	Melderate pro 1.000 Impfungen (schwerwiegend)
Comirnaty	202.963	1,47	34.315	0,25
Comirnaty Original/ Omicron*	424	0,23	42	0,02
Spikevax	61.642	1,95	6.584	0,2
Spikevax bivalent/ Omicron BA.*	20	0,43	6	0,08
Vaxzevria	54.053	4,2	7.343	0,57
Jcovden	11.857	3,16	1.715	0,45
Nuvaxovid	941	4,22	140	0,92
gesamt	331.900	1,92	50.145	0,29
Coronaimpfstoff n. b.	1.592		688	

* Das RKI fasst die Impfquoten für die bivalenten mRNA-Impfstoffprodukte Comirnaty Original/BA.1 und Comirnaty Original/BA.4-5 zusammen, daher sind auch in Tabelle 1 die Zahl der Verdachtsfälle zusammengefasst worden; für das COVID-19-Impfstoffprodukt Valneva wurde bis zum Stichtag der Auswertung keine Meldung über den Verdacht einer Nebenwirkung übermittelt.
n. b. = nicht bekannt

Die Melderate zu den bivalenten mRNA-Impfstoffen scheint deutlich niedriger zu sein als nach den monovalenten Impfstoffen (siehe Abbildung 2), wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer als bei den monovalenten COVID-19-Impfstoffen war und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zum Teil mit erheblicher Verzögerung berichtet werden. Außerdem sind die bivalenten Impfstoffe nur als Booster-Impfstoffe zugelassen, d. h., vermutlich lassen sich überwiegend die Personen wiederholt impfen, die die vorhergehenden Impfungen gut vertragen haben. Auch empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die zweite Booster-Impfung einem anderen Kollektiv als die Grundimmunisierung.

Für Spikevax bivalent/Omicron BA.1 wurden bis zum Zeitpunkt der Auswertung lediglich 20 Einzelfallberichte gemeldet. Die errechnete Melderate ist aufgrund der kleinen Zahl als unsicher anzusehen. Für die COVID-19-Impfstoffe Valneva und Spikevax bivalent/Omicron BA.4-5 wurden bis zum Stichtag der Auswertung keine Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung übermittelt.

Melderate pro 1.000 Impfungen nach Fallmeldungen

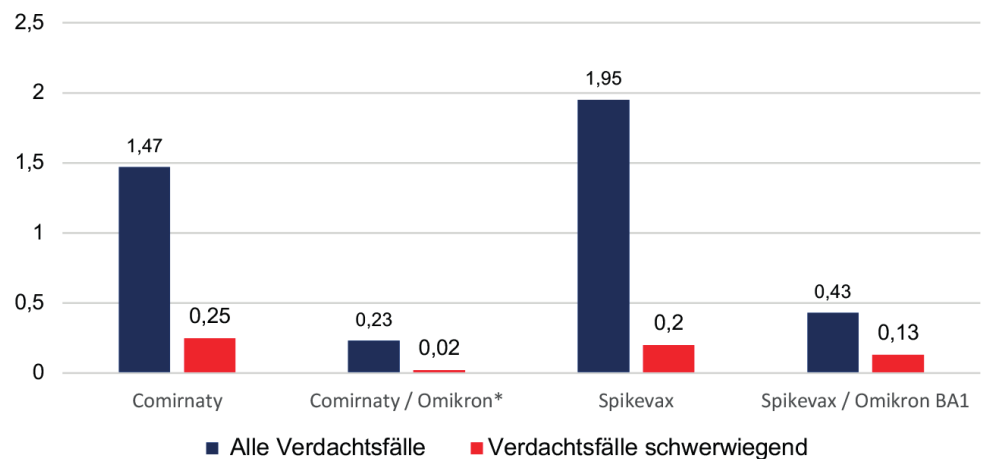


Abbildung 2:
Vergleich der Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach bivalenten im Vergleich zu den entsprechenden monovalenten mRNA-Impfstoffen bezogen auf 1.000 Impfungen

*Das RKI fasst die Impfquoten für die bivalenten mRNA-Impfstoffe Comirnaty Original/BA.1 und Comirnaty Original/BA.4-5 zusammen, daher ist auch hier die Zahl der Verdachtsfälle zusammengefasst worden.

Das mittlere Alter der betroffenen Personen in den gemeldeten Verdachtsfällen zu bivalenten mRNA-Impfstoffen war 49 Jahre (Median 53 Jahre). Die Geschlechtsverteilung der Einzelfallberichte über den Verdacht einer Nebenwirkung weist auf ein deutliches Übergewicht des weiblichen Geschlechts für alle COVID-19-Impfstoffe mit Ausnahme des Impfstoffes Jcovden hin, was sich nicht durch die geschlechtsstratifizierten Impfquoten erklären lässt (siehe Tabelle 2). Bei einer Analyse der Einzelfallmeldungen über den Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe (Health Care Professional, HCP, zumeist Arzt/Ärztin) nach Impfung mit Comirnaty, dem am meisten in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoff, fällt der Unterschied deutlich geringer aus. So betrafen schwerwiegende Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung mit Comirnatygabe zu 57,49 Prozent Frauen und zu 41,12 Prozent Männer. Bei schwerwiegenden Verdachtsfällen, die von einem HCP an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet worden waren, entfielen 53,23 Prozent auf Frauen und 45,82 Prozent auf Männer (bei den übrigen Meldungen war das Geschlecht nicht angegeben). Das weist darauf hin, dass das Ungleichgewicht der Meldungen von Verdachtsfällen bei Frauen und Männern überwiegend auf Verdachtsfallmeldungen nicht schwerwiegender Nebenwirkungen durch die geimpften Personen (bzw. durch Angehörige) bedingt ist.

Tabelle 2: Anzahl der Meldungen bis 31.10.2022 nach Geschlecht über den Verdacht einer Nebenwirkung/Impfkomplikation nach COVID-19-Impfstoffgabe

	Anzahl Meldungen männlich	Anzahl Meldungen weiblich	Anzahl Meldungen k. A.
Comirnaty	55.232 (28,52 %)	13.6235 (70,36 %)	2.169 (1,12 %)
Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5	103 (31,31 %)	225 (68,39 %)	1 (0,30 %)
Comirnaty Original/ Omicron BA.1	28 (31,11 %)	62 (68,89 %)	0
Spikevax	17.725 (29,33 %)	42.098 (69,66 %)	608 (1,00 %)
Spikevax bivalent/ Omicron BA.1	9 (45,00 %)	11 (55,00 %)	0
Jcovden	5.421 (47,28 %)	5.916 (51,6 %)	129 (1,13 %)
Nuvaxovid	245 (26,41 %)	676 (72,85 %)	7 (0,75 %)
Vaxzevria	16.083 (30,80 %)	35.655 (68,28 %)	478 (0,92 %)

Auf- und Abrundungen der prozentualen Angaben ergeben nicht immer 100 Prozent.

Hinweis: Die Differenz der Zahlen zu Tabelle 1 ergeben sich aus Fällen ohne Angabe zu Alter und Geschlecht.

AUSGANG DER GEMELDETEN VERDACHTSFÄLLE NACH IMPFUNG MIT BIVALENTEN COVID-19-IMPfstOFFEN

Zum Zeitpunkt der Meldung waren bei 114 Verdachtsfällen die berichteten unerwünschten Reaktionen vollständig abgeklungen, in 71 Fällen hatte sich der Allgemeinzustand verbessert. In 137 Fällen war zum Zeitpunkt der Meldung der Gesundheitszustand noch nicht wiederhergestellt und in 114 Fallmeldungen war der Ausgang mindestens einer unerwünschten Reaktion unbekannt. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis zum 31.10.2022 zwei Todesfälle berichtet. Betroffen waren zwei ältere Personen (≥ 80 Jahre) mit multiplen, schweren Vorerkrankungen, die jeweils einen Tag nach der Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 bzw. Spikevax bivalent/Omicron BA.1 verstarben. Als Todesursachen wurde in einem Fall ein Herzinfarkt, im anderen Fall der Verdacht auf eine Lungenembolie angegeben. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung sieht das Paul-Ehrlich-Institut in beiden Fällen aufgrund der vorliegenden Informationen und der Grunderkrankungen nicht. In einer Studie aus Frankreich wurde nach der ersten und zweiten Impfung mit Comirnaty kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie bei Personen festgestellt, die 75 Jahre und älter waren.¹ Auch Barda et al.² fanden nach der Gabe der ersten beiden Impfdosen in Israel kein erhöhtes Risiko eines Myokardinfarktes bzw. einer Lungenembolie nach Comirnaty.²

Epidemiologische Daten nach der Zulassung zum Risiko arterieller und venöser Thrombosen der bivalenten Impfstoffe liegen derzeit noch nicht vor.

Auch wenn Todesfälle in zeitlicher Nähe zur der COVID-19-Impfung weltweit berichtet wurden,³ wurde in mehreren Studien gezeigt, dass COVID-19-Impfungen insgesamt und insbesondere auch bei älteren Personen nicht zu einer Übersterblichkeit führen.⁴⁻⁷

Sechs Verdachtsfälle wurden als bleibender Schaden gemeldet, davon drei Fälle eines Schlaganfalls (Apoplex) vier bis 14 Tage nach Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (n=2) oder Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 (n=1) bei Patienten im Alter von 55, 73 und 89 Jahren. Die übermittelten medizinischen Informationen sind derzeit sehr limitiert. In epidemiologischen Studien in Frankreich und Israel wurde nach den ersten beiden Impfungen mit Comirnaty kein erhöhtes Risiko für Schlaganfall (Apoplex) gefunden.^{1,2} Ein kausaler Zusammenhang mit der bivalenten Impfung erscheint in den drei oben genannten Fällen fraglich. Die weiteren Meldungen beinhalteten Ermüdung, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen einen Tag nach der Impfung nach Comirnaty Original/Omicron BA.1, Ageusie und Anosmie drei Tage nach Impfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 und Alpträume, Nackenschmerzen, Blutdruckerhöhung, Gliederschmerzen, Glukose im Blut, Desorientiertheit nach Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Drei der sechs Verdachtsmeldungen sind ärztlich bestätigt. Aus den sechs Berichten lässt sich kein neues Risikosignal identifizieren.

UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE

Aufgrund behördlicher Konvention werden unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) grundsätzlich als schwerwiegend klassifiziert, auch wenn sie nicht der gesetzlichen Definition im Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 entsprechen.

Nach Gabe des bivalenten Impfstoffs Comirnaty wurden 63 AESI berichtet. Die häufigsten AESI waren Dyspnoe (n=23), Synkope (n=7), Arrhythmie des Herzens (n=4), Lungenembolie (n=3), Atemstörung (n=3), Myokardinfarkt (n=3), Hörsturz (n=3) und Apoplex (n=3, bereits weiter oben genannt). Weitere AESI waren Thrombose (n=2) und mit jeweils einer Meldung Fazialisparese, tiefe Venenthrombose, Krampfanfall, Verlust des Bewusstseins, Myelitis und Subarachnoidalblutung. Nach bivalentem Spikevax wurden vier AESI berichtet (Dyspnoe, Arrhythmie, Lungenembolie und Synkope).

Zwei Fälle einer Myokarditis zehn bzw. zwölf Tage nach fünfter bzw. erster COVID-19-Impfung (n=1 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, n=1 Comirnaty Original/Omicron BA.1) betrafen einen jüngeren und einen älteren Mann. In einem Fall wurden noch weitere klinische Informationen zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit vom Paul-Ehrlich-Institut angefordert. Der andere Fall entsprach der Falldefinition nach der Brighton Collaboration (BC Level 1 als höchste diagnostische Sicherheit).⁸ In beiden Fällen wurde die Myokarditis nach den Kriterien der WHO vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung bewertet.

Myokarditis und Perikarditis sind sehr seltene Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe, die nicht nur nach der Grundimmunisierung, und hier insbesondere nach der zweiten Impfung, sondern auch nach Booster-Impfungen vorkommen können.

Drei Meldungen beschreiben eine anaphylaktische Reaktion (n=2 anaphylaktischer Schock, n=1 anaphylaktische Reaktion) bei drei Frauen. In zwei Fällen wurde die diagnostische Sicherheit gemäß Brighton-Collaboration-Falldefinition mit Level 1 (höchste diagnostische Sicherheit) bewertet.⁹ Die unerwünschten Reaktionen traten wenige Minuten nach der Impfung (in einem Fall vierte Impfdosis, keine Angabe im zweiten Fall) auf und dauerten durch sofortige geeignete Therapie kurz an. Im dritten Fall ist die Diagnose auch wegen multipler Confounder (Einflussfaktoren) derzeit noch unklar (BC Level 4).

Anaphylaxie ist eine sehr seltene, bekannte Nebenwirkung der mRNA-Impfstoffe. Ein Vergleich anaphylaktischer Reaktionen nach COVID-19-Impfungen auf der Basis der Spontanmeldungen in der US-amerikanischen Datenbank VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) und der europäischen EudraVigilance-Datenbank bei der EMA-Geschäftsstelle ergab, dass die Melderate anaphylaktischer Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffen im Bereich der Melderate anderer Nicht-COVID-19-Impfstoffe liegt.¹⁰ Dieses Ergebnis ist auch konsistent mit den Literaturangaben zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen nach Impfung mit anderen Impfstoffen (Übersicht siehe¹¹).

REFERENZEN

1. Jabagi MJ et al.: Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 2022;327(1):80-82
2. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090
3. Torjesen I: Covid-19: Pfizer-BioNTech vaccine is "likely" responsible for deaths of some elderly patients, Norwegian review finds. *BMJ*. 2021;373:n1372
4. Benbassat et al: COVID-19 vaccination is associated with reduced non-COVID in-hospital mortality. *Prev Med*. 2022;164:107326. doi: 10.1016/j.ypmed.2022.107326
5. Liu JY et al.: Does COVID-19 vaccination cause excess deaths? *J Chin Med Assoc*. 2021;84(9):811-812
6. Lopez-Doriga Ruiz P et al.: Short-term safety of COVID-19 mRNA vaccines with respect to all cause mortality in the older population in Norway. *Vaccine*. 2022;S0264-410X(22)01367-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.085
7. Stepanova M et al.: The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):702. doi: 10.1186/s12879-022-07657-z
8. Brighton Collaboration: Case definition myocarditis/ pericarditis. <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>
9. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675-5684
10. Maltezou HC et al.: Anaphylaxis rates associated with COVID-19 vaccines are comparable to those of other vaccines. *Vaccine*. 2022;40(2):183-186

FAZIT

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da auf diesen Informationen rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen zwar zeitlich nach, jedoch nicht immer im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten können.

Ca. 90 Prozent der 444 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung waren nicht schwerwiegend.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach den o.g. bivalenten mRNA-Booster-Impfstoffen war für Meldungen bis 31.10.2022 an das Paul-Ehrlich-Institut niedriger als nach Gabe der monovalenten mRNA-Impfstoffe von Comirnaty und Spikevax, wobei allerdings eine systematische Verzerrung z. B. aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit nicht auszuschließen ist.

Es wurde bis 31.10.2022 kein neues Risikosignal aufgrund der Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen an das Paul-Ehrlich-Institut aus Deutschland für die bivalenten mRNA-Impfstoffe Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oder Spikevax bivalent/Omicron BA.1 detektiert.

Die Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach bivalenten mRNA-Impfstoffen sind konsistent mit internationalen Daten.¹²

Bekannte, sehr seltene Risiken der mRNA-Impfstoffe einschließlich der bivalenten Impfstoffe sind Myokarditis und/oder Perikarditis sowie Anaphylaxie.

Weitere Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication werden vom Paul-Ehrlich-Institut auch weiterhin konsequent recherchiert und bewertet.

11. Dreskin SC et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):32. doi: 10.1186/s40413-016-0120-5
12. Hause A M et al: Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥ 12 Years — United States, August 31–October 23, 2022, *MMWR*, November 4, 2022/Vol. 71/No. 44, 1401 ff