

Langen, den 19.08.2021

SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.07.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 131.671 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19-Impfstoff Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.07.2021. Bis zum 01.08.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 92.376.787 Impfungen durchgeführt, davon 68.962.481 Impfungen mit Comirnaty, 8.506.260 Impfungen mit Spikevax, 12.491.937 Impfungen mit Vaxzevria und 2.416.109 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. 67.165 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 19.962 Verdachtsfälle zu Spikevax, 40.368 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 3.628 Meldungen zum COVID-19-Impfstoff Janssen. In 548 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,4 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,2 pro 1.000 Impfdosen gesamt.

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



Inhalt

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung..... | 3 |
| 2. Zusammenfassung und Fazit | 3 |
| 3. Verimpfte COVID-19-Impfstoffe..... | 6 |
| 4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen..... | 6 |
| 4.1. Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen..... | 8 |
| 4.2. Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren | 8 |
| 4.3. Ausgang der gemeldeten Reaktionen..... | 11 |
| 4.4. Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen..... | 12 |
| 4.5. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen | 13 |
| 4.6. Todesfälle nach Impfung gegen COVID-19 | 13 |
| 5. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) | 15 |
| 5.1. Myokarditis und/oder Perikarditis | 15 |
| 5.2. Thrombose mit Thrombozytopenie | 20 |
| 5.3. Thrombosen..... | 23 |
| 5.4. Zyklusstörungen..... | 24 |
| 5.5. Anaphylaktische Reaktionen..... | 27 |
| 5.6. Erythema multiforme..... | 27 |
| 5.7. Glomerulonephritis/ nephrotisches Syndrom | 28 |
| 5.8. Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)..... | 28 |
| 5.8.1 Thrombozytopenie/ITP..... | 31 |
| 5.8.2 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)..... | 31 |
| 6. SafeVac-2.0-Erhebung | 34 |
| 7. Anhang | 35 |
| 7.1. Methodik | 35 |
| 7.2. Literatur..... | 38 |

1. 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. Spikevax (Moderna), ebenfalls ein mRNA-Impfstoff, wurde am 06.01.2021 in der EU zugelassen. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Mitte Januar 2021 begonnen. Der Vektorimpfstoff Vaxzevria (AstraZeneca) auf Adenovirusvektor-Basis wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Anfang Februar 2021 begonnen. Seit dem 11.03.2021 ist der COVID-19-Impfstoff Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff auf Adenovirusvektor-Basis. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Ende April 2021 begonnen.

Im Folgenden werden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammengefasst, die das Paul-Ehrlich-Institut seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.07.2021 aus Deutschland erhalten hat.

2. Zusammenfassung und Fazit

Sehr selten wurden Fälle einer Myokarditis und Perikarditis nach Impfung mit Comirnaty und Spikevax im Rahmen der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen beobachtet. In Fachzeitschriften wurden außerdem mehrere gut dokumentierte Fallserien einer Myokarditis nach COVID-19-Impfung veröffentlicht¹⁻⁷, wobei in Übereinstimmung mit den Daten der Spontanerfassung überwiegend Fälle nach der zweiten Dosis beider mRNA-Impfstoffe beschrieben wurden. Die Patienten stellten sich ausnahmslos mit Brustschmerzen vor, die häufig in kurzem Abstand von zwei bis drei Tagen nach einer zweiten mRNA-Impfung auftraten. Einige Patienten berichteten zudem auch über Fieber und Myalgie. Es handelte sich vorwiegend um gesunde junge Männer, die wegen Myokarditis ins Krankenhaus eingeliefert wurden. In den publizierten Fallberichten hatten die Patienten erhöhte kardiale Troponinwerte mit einem Peak wenige Tage nach der Impfung. Das EKG zeigte bei den meisten Patienten ST-Hebungen,

während das Echokardiogramm nur bei 40 % auffällige Befunde aufwies. Nur ein kleiner Prozentsatz hatte bei der Vorstellung eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von weniger als 50 %. Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) wies Befunde auf, die kompatibel mit Myokarditis sind, wie späte Gadoliniumanreicherung und Myokardödem. Die Werte des Brain Natriuretic Peptide (BNP) oder des N-terminalen Pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) waren bei der Mehrzahl der Patienten lediglich geringfügig erhöht. Dagegen waren die Werte des C-reaktiven Proteins mehrheitlich erhöht und nahmen zusammen mit den Troponinwerten während des Krankenhausaufenthalts ab. Bei fast allen Patienten, von denen Daten publiziert wurden, bildeten sich die Symptome und die diagnostischen Marker zurück und die Bildgebung verbesserte sich mit oder ohne Behandlung. Einen blanden Verlauf der Myokarditis berichtete auch das israelische Gesundheitsministerium bei über 148 Myokarditisfällen, die innerhalb von 30 Tagen nach der mRNA-Impfung auftraten, unter 10,4 Millionen geimpften Personen, wobei die meisten Fälle nach einer zweiten Impfung bei Männern im Alter von 16 bis 30 Jahren gemeldet worden waren. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle erforderte einen Krankenhausaufenthalt von bis zu vier Tagen.⁸

Auch nach Impfung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Comirnaty wurden Fälle einer Myo-/Perikarditis häufiger nach der zweiten Impfdosis beobachtet. Betroffen sind auch hier vorwiegend männliche Jugendliche. So wurden bis zum 31.07.2021 aus Deutschland 22 Fälle einer Myo-/Perikarditis bei männlichen Jugendlichen und zwei Fälle bei weiblichen Jugendlichen berichtet. Die Daten weisen darauf hin, dass mehr Fälle einer Myo-/Perikarditis bei Jugendlichen im Monat nach der Impfung mit Comirnaty (n=24 bei mehr als 1,3 Millionen Impfdosen) berichtet wurden, als statistisch zufällig in der geimpften Kohorte der Jugendlichen zu erwarten waren (n=10). Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Berichte und dem offenbar zumeist blanden Verlauf ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der mRNA-Impfstoffe weiterhin positiv.

Als schwerwiegende, in einigen wenigen Fällen auch tödliche Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen wurde sehr selten ein neues Syndrom beobachtet, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist, wobei die Thrombosen oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen wie beispielsweise zerebralen Hirnvenen, Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen auftreten. Bei mehreren der betroffenen Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (Anti-PF4-Antikörper) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden

Gerinnungstests nachgewiesen.⁹⁻¹⁴ Dieses Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).¹⁵ Die Meldedaten aus Deutschland weisen darauf hin, dass nicht nur Frauen aller Altersgruppen, sondern insbesondere auch jüngere Männer eine Thrombose mit Thrombozytopenie entwickeln können.

Ganz besonders wichtig ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung. 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.¹⁶⁻¹⁸

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria oder COVID-19-Impfstoff Janssen 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 Patienten mit Thrombose und normalen Thrombozytenzahlen oder Patienten mit Thrombozytopenie ohne nachweisbare Thrombose nach Impfung ein frühes Stadium des TTS vorliegen kann. Daher sind in diesen Fällen unter Umständen wiederholte Untersuchungen auf TTS erforderlich.

Es sind mehr Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen in Deutschland gemeldet worden, als aufgrund der Anzahl geimpfter Personen zufällig erwartet werden würde, was auf ein Risikosignal hinweist. Entsprechende Hinweise wurden in die Fachinformationen beider Impfstoffe aufgenommen.

Im Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen wurden Fälle einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) bzw. Thrombozytopenie mit und ohne Blutungen berichtet, darunter auch vereinzelt Fälle mit Hirnblutungen. Thrombozytopenie ist als Nebenwirkung in der Produktinformation von Vaxzevria genannt. In einer schottischen Studie wurde für Vaxzevria außerdem ein leicht erhöhtes Risiko für ITP gefunden.¹⁹

Anaphylaktische Reaktionen sind bekannte Nebenwirkungen aller vier zugelassenen COVID-19-Impfstoffe. Die sehr seltenen Meldungen einer Anaphylaxie in Deutschland betreffen vorwiegend Frauen.

3. Verimpfte COVID-19-Impfstoffe

In Tabelle 1 sind die bis zum 01.08.2021 in Deutschland verimpften Dosen der COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe nach den Angaben des Robert Koch-Instituts aufgeführt. 43.454.685 Menschen waren bis zu diesem Zeitpunkt bereits als vollständig geimpft verzeichnet.

Tabelle 1: Bis zum 01.08.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich)

| Impfstoff | Gesamt | 1. Dosis | 2. Dosis |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Comirnaty | 68.962.481 | 35.492.080 | 33.470.401 |
| Spikevax | 8.506.260 | 4.239.829 | 4.266.431 |
| Vaxzevria | 12.491.937 | 9.190.193 | 3.301.744 |
| COVID-19-Impfstoff Janssen* | 2.416.109 | (2.416.109) | 2.416.109 |
| GESAMT | 92.376.787 | 48.922.102 | 43.454.685 |

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

4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

Bis zum 31.07.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 131.671 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,4 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 (aufgerundet) pro 1.000 Impfdosen.

In Tabelle 2 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die

jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 31.07.2021 in Deutschland für die verschiedenen bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.07.2021

| 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 | 67.165 | 8.248 (12,3 %) | 1,0 | 0,1 |
| Spikevax | 19.962 | 944 (4,7 %) | 2,4 | 0,1 |
| Vaxzevria | 40.368 | 4.406 (10,9 %) | 3,2 | 0,4 |
| COVID-19-Impfstoff Janssen | 3.628 | 255 (7,0 %) | 1,5 | 0,1 |
| Impfstoff unbekannt | 548 | 174 (31,8 %) | | |
| GESAMT | 131.671 | 14.027 (10,7 %) | 1,4 | 0,2 |

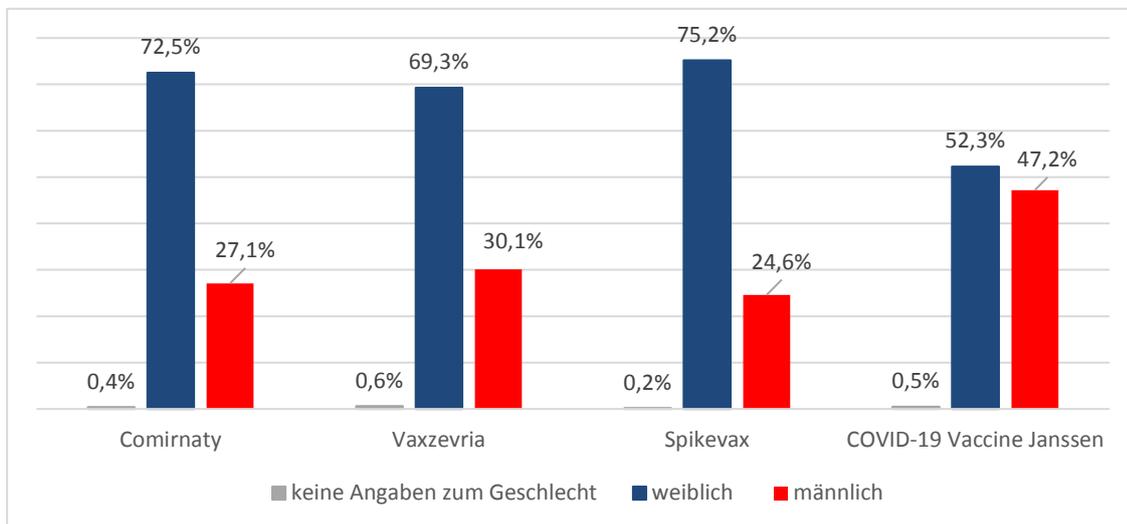
Eine Differenzierung der Verdachtsfallmeldungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Ereignisse (UE) umfassen, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Lokalreaktion.

4.1. 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 Impfkomplicationen nach Impfung mit verschiedenen COVID-19-Impfstoffen



4.2. Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

Seit dem 31.05.2021 ist Comirnaty auch für die Impfung von 12- bis 15-Jährigen zugelassen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur hat am 23.07.2021 die Variation der Zulassung von Spikevax für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren empfohlen mit anschließender Zulassung durch die Europäische Kommission am gleichen Tag. Daher bezieht sich die Auswertung der Daten bei Jugendlichen in diesem Sicherheitsbericht ausschließlich auf Comirnaty. Im nächsten Sicherheitsbericht werden entsprechend auch Daten zu Spikevax präsentiert werden.

Bis zum 31.07.2021 wurden 731 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung nach Comirnaty bei Jugendlichen berichtet, davon waren 116 Meldungen schwerwiegend. Gemeldet wurden zum größten Teil Lokalreaktionen



und bekannte Allgemeinreaktionen. Bezogen auf die extrapolierten Impfdosen (Digitales Impfquotenmonitoring DIM und Angaben des Robert Koch-Instituts zum Anteil der geimpften Jugendlichen sowie die Zahl der Jugendlichen in der relevanten Altersgruppe nach Angaben des Statistischen Bundesamtes) sind dies 0,54 Meldungen auf 1.000 Impfdosen (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,50-0,58) bzw. 0,09 schwerwiegende Meldungen auf 1.000 Impfdosen (95%-KI 0,07-0,10). Bezogen auf Impflinge ist die Melderate unwesentlich niedriger als in den USA.²⁰

Als schwerwiegende Reaktion wurde am häufigsten eine Myo-/Perikarditis (n= 24) berichtet. Betroffen waren 22 männliche und zwei weibliche Jugendliche (siehe Abschnitt Myo-/Perikarditis). Alle Fälle waren schwerwiegend. Soweit die Impfdosis bekannt war (n=21), traten die Reaktionen überwiegend nach der zweiten Impfung auf (n=13; 62 %). Genesen bzw. auf dem Weg der Besserung waren sieben betroffene Personen, noch nicht wiederhergestellt zum Zeitpunkt der Meldung waren elf betroffene Personen und in sechs Fällen war der Ausgang der Reaktion unbekannt.

Die Melderate einer Myo-/Perikarditis betrug bis zum 31.07.2021 bei einer vom Robert Koch-Institut angegebenen Impfquote von 20,5 % einmal und 9,9 % vollständig geimpfter Kinder: 1,77 pro 100.000 Dosen Comirnaty (95%-KI: 1,14-2,64). Für männliche Jugendliche war die Melderate mit 3,18 auf 100.000 Impfdosen (95 % CI 1,99 – 4,81) etwas höher.

Für vollständig mit Comirnaty geimpfte männliche Jugendliche betrug die Melderate 1 Fall einer Myo-/Perikarditis auf 17.483 geimpfte Jungen (95%-KI: 10.224–32.835). Dies entspricht in etwa den Angaben aus den USA.²¹

Das Paul-Ehrlich-Institut hat anhand der vom Robert Koch-Institut mitgeteilten Exposition (DIM und niedergelassene Ärzte) sowie auf Basis der Hintergrundinzidenz der Myokarditis bei 12- bis 17-Jährigen im Jahr 2020 von 8,66 Fällen pro 100.000 Personenjahre (InGef-Forschungsdatenbank 2020, Altersgruppe 12 bis 17 Jahre, persönliche Mitteilung) errechnet, wie viele Fälle einer Myokarditis bei geimpften Jugendlichen statistisch zufällig erwartet worden wären. Innerhalb von 14 Tagen wären ca. 5 Fälle einer Myokarditis in der Impfkohorte erwartet worden, tatsächlich gemeldet wurden 15 Fälle; innerhalb von 30 Tagen wären 10 Fälle erwartet worden, gemeldet wurden 24.

Die Spontanmeldungen einer Myokarditis aus Deutschland sind konsistent mit den publizierten Daten aus den USA. Allerdings wurden in den USA bereits mehr als 8,9 Millionen Jugendliche geimpft (Stand Juli 2021). Wie auch in Deutschland wurde dort kein Todesfall berichtet. Die Daten weisen auf einen insgesamt

günstigeren Verlauf der Myokarditis im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Myokarditis-Verläufen hin.²²⁻²⁴

Am zweithäufigsten wurden in Deutschland anaphylaktische Reaktionen bei sieben weiblichen Jugendlichen im Alter von 16 bis 17 Jahren berichtet (Brighton Collaboration ²⁵ BC-Level 1 n=3, BC-Level 2 n=2, BC-Level 4 n=2 Fälle). Die Melderate beträgt 0,52 Meldungen auf 100.000 Impfdosen (95%-KI: 0,21-1,07).

Es wurden sechs Krampfanfälle bei drei männlichen und drei weiblichen Jugendlichen im Alter von 16 und 17 Jahren gemeldet, davon zwei Fälle bei bekannter Epilepsie (drei Tage nach Impfung und unbekanntem Zeitintervall nach Impfung) und ein Fall eines Kollapses mit Krampfanfall neun Tage nach der Impfung. Wegen mangelnder klinischer Informationen zu Begleiterkrankungen und Begleittherapie ist der Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilbar.

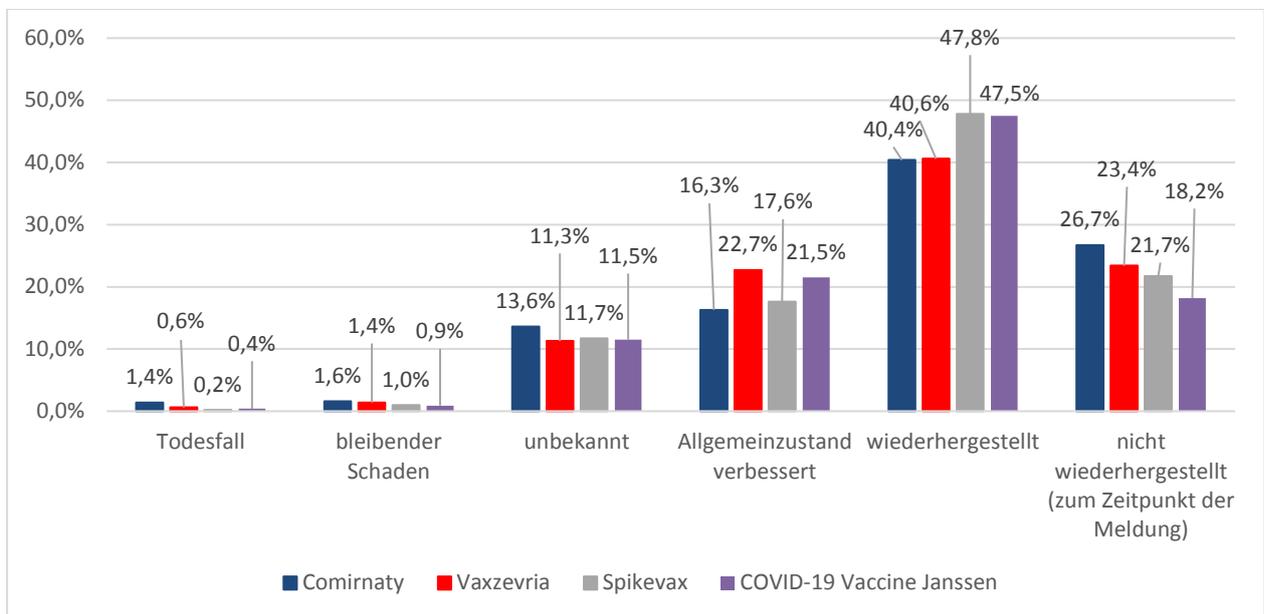
Ebenfalls nicht beurteilbar wegen fehlender klinischer Informationen z.B. zur Begleitmedikation oder prothrombotischen Risikofaktoren sind vier Fälle einer Thrombose bei 16-17 Jahre alten weiblichen Jugendlichen, davon zwei Fälle einer tiefen Beinvenenthrombose, eine Meldung einer Thrombophlebitis (Lokalisation nicht angegeben) und ein Fall einer Lungenembolie 18 Tage nach Impfung mit Comirnaty.

185 Nebenwirkungsmeldungen betrafen Jugendliche bis 15 Jahre. In zehn Fällen waren die Reaktionen bei den Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren schwerwiegend. Ein Todesfall wurde bei einem 15 Jahre alten Jungen mit schweren Vorerkrankungen berichtet. Der Junge verstarb zwei Tage nach der Impfung. Als Reaktion wurde Fieber mitgeteilt. Der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung ist aufgrund fehlender Informationen nicht zu beurteilen.

4.3. Ausgang der gemeldeten Reaktionen

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

Abbildung 2: Ausgang der gemeldeten Reaktionen in Prozent aller gemeldeten Ereignisse zu einem Impfstoff, dargestellt für einzelne COVID-19-Impfstoffe

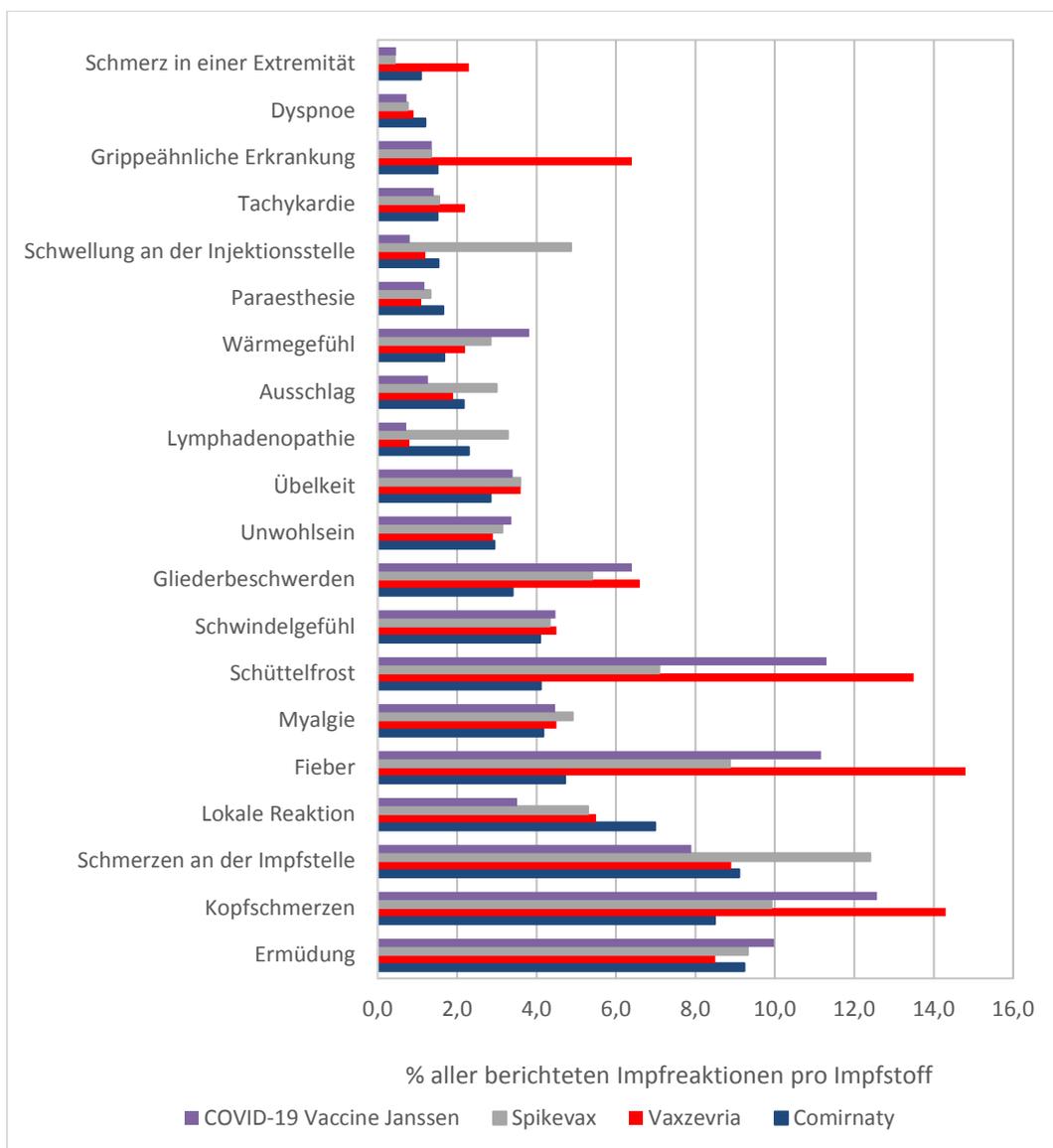


4.4. Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen

Die gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach Meldehäufigkeiten in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Comirnaty (BioNTech/Pfizer) und dem COVID-19-Impfstoff Janssen; prozentuale Häufigkeiten

(prozentualer Anteil der Anzahl der jeweils gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

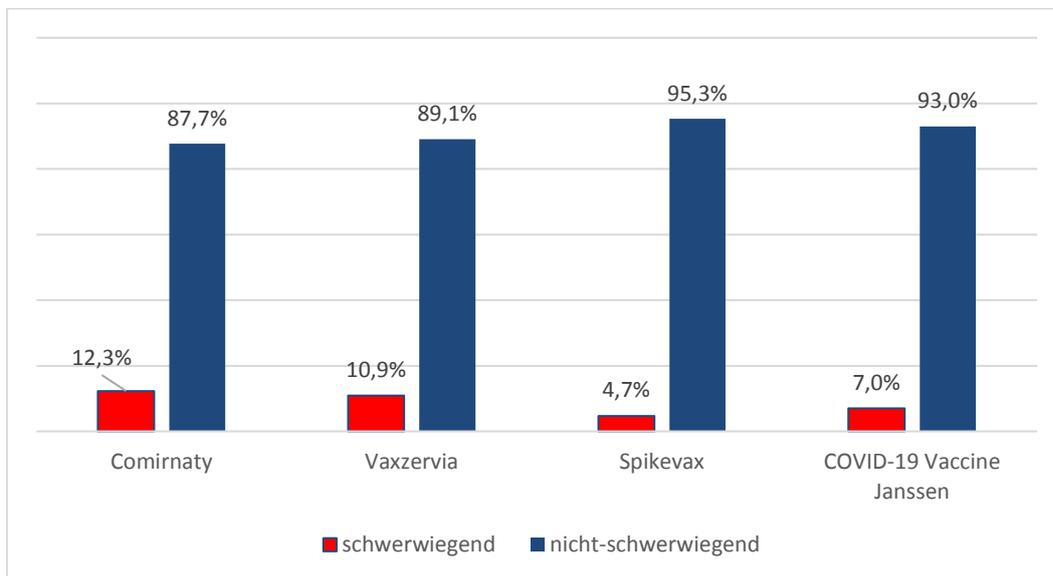


4.5. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 14.027 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet.

8.248 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 944 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit Spikevax (ehemals COVID-19-Impfstoff Moderna), 4.406 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria und 255 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen auf. In 174 Verdachtsfällen wurde der Name des Impfstoffs nicht angegeben. In Abbildung 4 sind die prozentualen Anteile der Meldungen 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 – 31.07.2021)



4.6. Todesfälle nach Impfung gegen COVID-19

In 1.254 Verdachtsfallmeldungen wurde über einen tödlichen Ausgang in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung berichtet. In 48 Fällen hält das Paul-Ehrlich-Institut einen ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen COVID-19-Impfung für möglich oder wahrscheinlich. Das Paul-Ehrlich-Institut hat 31 Fälle

einer Thrombose mit Thrombozytopenie und sieben Fälle einer Thrombozytopenie/idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) mit tödlichem Ausgang nach Vaxzevria bzw. COVID-19-Impfstoff Janssen gemäß den WHO-Kriterien als konsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang beurteilt. Dies gilt auch für zwei Fälle einer Hirnblutung nach Vaxzevria, davon ein Fall mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern und zwei Todesfällen nach Vaxzevria bei zwei Männern, bei denen im Rahmen der Autopsie eine Sinusvenenthrombose festgestellt wurde. Zusätzlich verstarben zwei Patienten an den Folgen eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) nach Vaxzevria; ein ursächlicher Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden.

Im Rahmen einer Obduktion wurden ein Fall eines akuten Rechtsherzversagens bei fulminanter Thrombosierung der Lungenarterie nach Comirnaty sowie drei Fälle eines akuten Linksherzversagens mit myokardialen, lymphozytären Infiltrationen im Sinne einer möglichen Myokarditis nach Comirnaty (n=1), Spikevax (n=1), Vaxzevria (n=1) als wahrscheinlich oder gesichert im Zusammenhang mit der Impfung beschrieben.

Basierend auf Daten des Statistischen Bundesamts (abgerufen am 04.08.2021) mit 982.453 Sterbefällen im Jahr 2020 bei Personen im Alter von 12 und älter bezogen auf 73.918.151 Einwohner in dieser Altersgruppe (12 Jahre und älter) in Deutschland, ergibt sich in der Observed-versus-Expected-Analyse kein Signal für eine insgesamt erhöhte Sterblichkeit nach COVID-19-Impfstoff-Gabe. Verglichen wurde die erwartete Zahl von Todesfällen in einem Zeitfenster von 30 Tagen mit allen gemeldeten Todesfällen, auch solchen außerhalb des gewählten Zeitfensters und solchen, bei denen das Zeitintervall nach Impfung unbekannt war.

Tabelle 3: Observed-versus-Expected (OvE)-Analyse und 95%-Konfidenzintervall (KI): Meldungen über einen tödlichen Ausgang eines Verdachtsfalles einer Nebenwirkung

| Arzneimittel | Reaktion | Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung bei Personen 12 Jahre und älter auf 100.000 Personen im Jahr 2020 | Gemeldete Todesfälle nach COVID-19-Impfung (n) | Intervall (Tage) | Geimpft ab 12 Jahre | Erwartete Anzahl | OvF | 95%-unteres KI | 95%-oberes KI |
|----------------------------|----------|--|--|------------------|---------------------|------------------|--------|----------------|---------------|
| Comirnaty | Tod | 1329,11 | 926 | 30 | 68.962.481 | 75.284,37 | 0,0123 | 0,0115 | 0,0131 |
| Spikevax | Tod | 1329,11 | 42 | 30 | 8.506.260 | 9.286,04 | 0,0045 | 0,0031 | 0,0061 |
| Vaxzevria | Tod | 1329,11 | 244 | 30 | 12.491.937 | 13.637,09 | 0,0179 | 0,0157 | 0,0203 |
| COVID-19-Impfstoff Janssen | Tod | 1329,11 | 13 | 30 | 2.416.109 | 2.637,60 | 0,0049 | 0,0026 | 0,0084 |

5. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)

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

5.1. Myokarditis und/oder Perikarditis

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, die sich mit Brustschmerzen, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzversagen äußern kann. Sie kann bei Kindern und Erwachsenen auftreten und ist bei jungen Männern häufiger als bei jungen Frauen. Nach einer finnischen Untersuchung bei Kindern bis zum Alter von 15 Jahren wird dieser Geschlechtsunterschied bereits ab einem Alter von 6 Jahren festgestellt.²³

Die diagnostische Abklärung kann kardiale Biomarker wie Troponin, NT-proBNP und Serumkreatinkinase, EKG, Echokardiografie, kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie und Endomyokardbiopsie (diagnostischer Goldstandard) umfassen. Ätiologisch kommen Infektionen (am häufigsten viral), Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) und Medikamente (z. B. einzelne Zytostatika) oder Toxine in Betracht. In

den meisten Fällen bildet sich die akute Myokarditis innerhalb kurzer Zeit von alleine oder mit Hilfe medikamentöser Behandlung und/oder körperlicher Schonung zurück.^{26,27} Komplikationen können anhaltende kardiale Dysfunktion und dilatative Kardiomyopathie sein. Vielfach geht die Myokarditis mit einer perikardialen Beteiligung einher.

Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels. Männer zwischen 20 und 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 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.

In den folgenden Tabellen 4 und 5 werden die gemeldeten Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Comirnaty und Spikevax dargestellt.

Tabelle 4: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty nach Alter, Geschlecht und Impfdosis

| Alter (Jahren) | Anzahl Männer | | | Anzahl Frauen | | | Gesamt |
|-------------------|---------------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|--------------------|
| | D 1 | D 2 | D k.A. | D 1 | D 2 | D k.A. | |
| 12-17 | 7 | 13 | 2 | 1 | 0 | 1 | 24 |
| 18-29 | 26 | 32 | 33 | 2 | 11 | 9 | 113+1 ¹ |
| 30-39 | 13 | 13 | 18 | 13 | 5 | 17 | 79 |
| 40-49 | 7 | 11 | 13 | 8 | 13 | 12 | 64+2 ² |
| 50-59 | 4 | 5 | 7 | 9 | 9 | 13 | 47+1 ³ |
| 60-69 | 3 | 7 | 7 | 3 | 2 | 8 | 30 |
| 70-79 | 4 | 7 | 2 | 3 | 2 | 2 | 20 +1 ³ |
| 80+ | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 | 12 +1 ³ |
| k.A. | 5 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Gesamt | 71 | 89 | 86 | 42 | 46 | 63 | 399 |

D= Impfdosis; k.A.: Dosis nicht mitgeteilt; ¹: 1 Fall ohne Angabe des Geschlechts und ohne Angabe der Impfdosis, ²: 2 Fälle ohne Angabe des Geschlechts, einmal nach 2ter Dosis, einmal Dosis unbekannt; ³: jeweils 1 Fall ohne Geschlechtsangabe nach 1. Dosis

Tabelle 5: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Spikevax nach Alter, Geschlecht und Impfdosis

| Alter (Jahren) | Anzahl Männer | | Anzahl Frauen | | Gesamt |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| | D1 | D 2 | D 1 | D 2 | |
| 18-29 | 4 | 14 | | 6 | 24 |
| 30-39 | 1 | 8 | 2 | 2 | 13 |
| 40-49 | 1 | 2 | | 1 | 4 |
| 50-59 | | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 60-69 | | | | | |
| 70-79 | | 1 | | | 1 |
| 80+ | 1 | | | | 1 |
| k.A | | 1 | | | 1 |
| Gesamt | 7 | 27 | 4 | 11 | 49 |

Zum Zeitpunkt der Auswertung war in vielen Fällen einer Myo-/Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung von Comirnaty die Impfdosis unbekannt, daher wurde keine Melderate bezogen auf die Impfdosis ermittelt. Die Melderaten bei Männern und Frauen nach Altersgruppe unter Berücksichtigung der DIM Daten und der Daten der niedergelassenen Ärzte sind in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt. Es zeigt sich eine höhere Melderate bei Männern, insbesondere bei jungen Männern < 30 Jahre, im Vergleich zu Frauen.

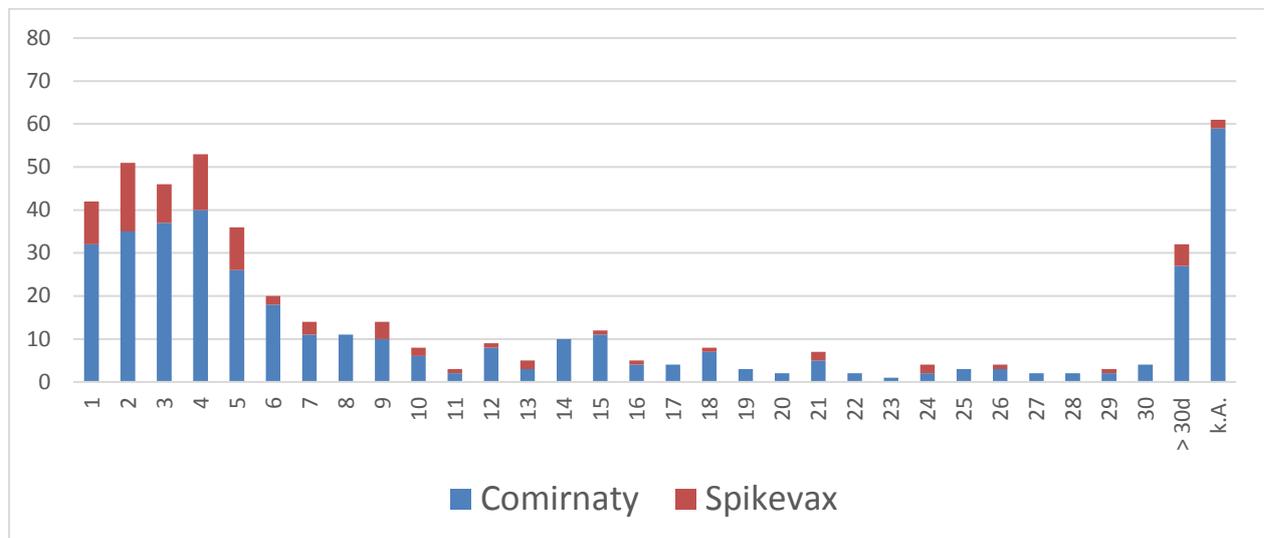
Tabelle 6: Berichtsrate einer Myo-/Perikarditis bei Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen nach Impfung mit Comirnaty bzw. Spikevax

| Altersgruppe (Jahre) | Frauen | | | | Männer | | | |
|----------------------|------------------------|--|-----------------------|---|------------------------|--|-----------------------|---|
| | Anzahl Fälle Comirnaty | Berichtsrate Comirnaty pro 100.000 Impfdosen | Anzahl Fälle Spikevax | Berichtsrate Spikevax pro 100.000 Impfdosen | Anzahl Fälle Comirnaty | Berichtsrate Comirnaty pro 100.000 Impfdosen | Anzahl Fälle Spikevax | Berichtsrate Spikevax pro 100.000 Impfdosen |
| ≤29 | 24 | 0,533 | 6 | 0,794 | 113 | 2,771 | 18 | 2,535 |
| 30-39 | 35 | 0,850 | 4 | 0,586 | 44 | 1,079 | 9 | 1,240 |
| 40-49 | 33 | 0,739 | 1 | 0,149 | 31 | 0,826 | 3 | 0,468 |
| 50-59 | 31 | 0,477 | 4 | 0,440 | 16 | 0,295 | 1 | 0,112 |
| 60-69 | 13 | 0,301 | 0 | 0,000 | 17 | 0,462 | 0 | 0,000 |
| 70-79 | 7 | 0,136 | 0 | 0,000 | 13 | 0,304 | 1 | 0,248 |
| 80+ | 6 | 0,068 | 0 | 0,000 | 6 | 0,103 | 1 | 0,465 |
| k.A. | 2 | | 0 | | 2 | | 1 | |
| Gesamt | 151 | 0,399 | 15 | 0,345 | 242 | 0,778 | 34 | 0,818 |

k.A. eine Angabe

Den Beginn erster Symptome nach Impfung mit einem der beiden mRNA-Impfstoffe zeigt Abbildung 5. Dabei wird ersichtlich, dass erste Symptome einer Myo-/Perikarditis zumeist kurz nach der Impfung auftreten.

Abbildung 5: Anzahl der Fälle einer Myo-/Perikarditis und Zeitintervall (Tage, d) nach Impfung mit Comirnaty bzw. Spikevax

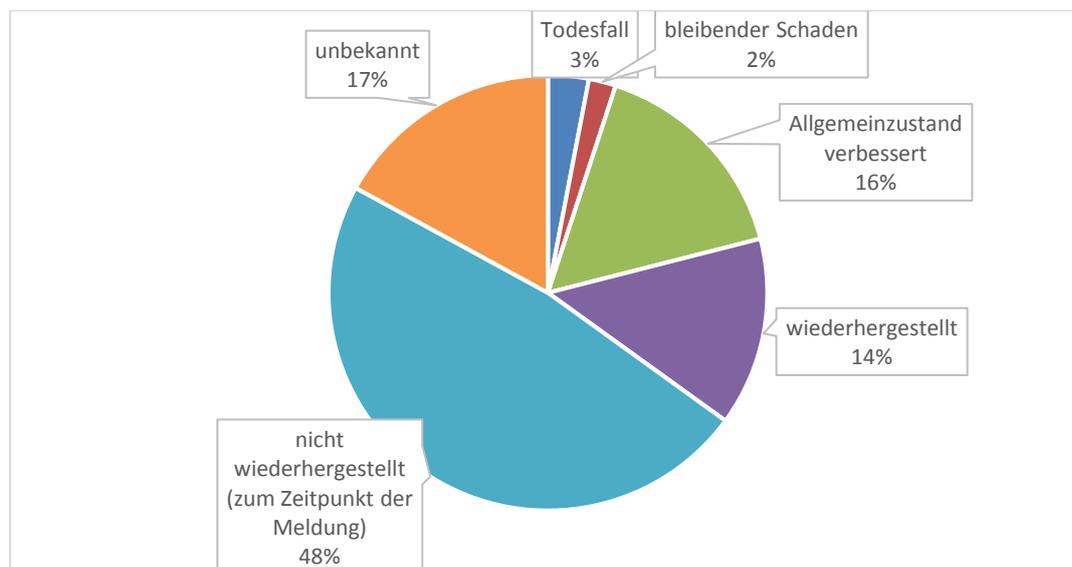


Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff Vaxzevria wurden 33 Fälle einer Myokarditis berichtet und nach COVID-19-Impfstoff Janssen sechs Fälle.

Der Ausgang der unerwünschten Reaktion bei den Fällen einer Myo-/Perikarditis nach Gabe eines der vier COVID-19-Impfstoffen ist in Abbildung 6 dargestellt. In der Mehrzahl der Meldungen war der Ausgang der Reaktionen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abschließend beurteilbar. Es wurden 18 Todesfälle berichtet, davon 12 Fälle im zeitlichen Zusammenhang mit Comirnaty (6 Männer und 5 Frauen, 1 Fall ohne Geschlechtsangabe, mittleres Alter 66,7 Jahre, Minimum 26 Jahre, Maximum 90 Jahre), vier Fälle nach Spikevax (4 Männer im Alter von 59, 65 und 65 Jahren, in einem Fall Alter unbekannt) und jeweils einen Fall nach COVID-19-Impfstoff Janssen und Vaxzevria, beide männlich. In keinem der Fälle hat das Paul-Ehrlich-Institut einen ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung gesehen, da andere Ursachen wahrscheinlicher waren und zum Teil im Rahmen einer Autopsie festgestellt wurden oder weil die klinischen Informationen so limitiert waren, dass eine Bewertung des Zusammenhangs nicht möglich war.

Nicht berücksichtigt in den Darstellungen zur Myo-/Perikarditis sind drei Todesfälle bei Patienten im Alter von 46 bis 73 Jahren, von denen das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Stichtag dieser Auswertung durch Institute für Pathologie Kenntnis bekommen hat, bei denen im Rahmen der Autopsie Hinweise auf eine Myokarditis gefunden wurden (siehe oben). Die Übermittlung der pseudonymisierten Autopsieberichte wird angefragt.

Abbildung 6: Ausgang der Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19- Impfstoff-Gabe



5.2. Thrombose mit Thrombozytopenie

Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) ist eine seltene Nebenwirkung beider COVID-19-Vektorimpfstoffe. Das Syndrom ist charakterisiert durch eine Thrombose (häufig an ungewöhnlicher Stelle) und gleichzeitiger Thrombozytopenie sowie Antikörpern gegen PF4 und Aktivierung der Gerinnung, was in spezifischen Gerinnungstests in spezialisierten Laboren bestimmt werden kann. Dieses Syndrom ist bislang nicht als Risiko der mRNA-Impfstoffe identifiziert worden.

Da es derzeit keine international akzeptierte Definition eines TTS gibt und Untersuchungen auf Anti-PF4-Antikörper sowie weitere Gerinnungsuntersuchungen nicht in jedem Verdachtsfall eines möglichen TTS durchgeführt werden, werden im Folgenden alle Meldungen einer Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie nach Alter und Geschlecht dargestellt.

Die Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie hat das Paul-Ehrlich-Institut aufgrund der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten der niedergelassenen Ärzte kalkuliert (siehe Abschnitt Methodik). Die Melderate bezieht sich auf alle Impfdosen. Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA haben eine vorläufige Arbeitsdefinition eines TTS entworfen, die auch das Paul-Ehrlich-Institut nutzt.

Tabelle 7: Anzahl der Meldungen einer Thrombose mit Thrombozytopenie und Berichtsrate nach Altersgruppen bei Frauen

| Altersgruppe | Cimivnaty | | Spikevax | | Vaxzevria | | COVID-19 Impfstoff Janssen | |
|--------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | Anzahl Fälle Comirnaty | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Spikevax | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Vaxzevria | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Janssen | Berichtsrate per 100.000 Impfungen |
| <20 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 1 | 1,552 | 0 | 0,000 |
| 20-29 | 1 | 0,028 | 1 | 0,152 | 10 | 1,838 | 0 | 0,000 |
| 30-39 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 8 | 1,291 | 1 | 0,720 |
| 40-49 | 1 | 0,022 | 0 | 0,000 | 23 | 2,877 | 2 | 1,507 |
| 50-59 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 19 | 1,588 | 0 | 0,000 |
| 60-69 | 1 | 0,023 | 1 | 0,172 | 26 | 1,272 | 0 | 0,000 |
| 70-79 | 1 | 0,019 | 0 | 0,000 | 11 | 0,761 | 0 | 0,000 |
| 80+ | 1 | 0,011 | 0 | 0,000 | 3 | 1,147 | 0 | 0,000 |
| k.A. | 0 | | 0 | | 1 | | 0 | |
| Gesamt | 5 | 0,013 | 2 | 0,046 | 102 | 1,462 | 3 | 0,356 |

Tabelle 8: Anzahl der Meldungen einer Thrombose mit Thrombozytopenie und Berichtsrate nach Altersgruppen bei Männern

| Altersgruppe | Comirnaty | | Spikevax | | Vaxzevria | | COVID-19 Impfstoff Janssen | |
|--------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | Anzahl Fälle Comirnaty | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Spikevax | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Vaxzevria | Berichtsrate per 100.000 Impfungen | Anzahl Fälle Janssen | Berichtsrate per 100.000 Impfungen |
| <20 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 1 | 2,856 | 0 | 0,000 |
| 20-29 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 14 | 4,490 | 2 | 0,649 |
| 30-39 | 1 | 0,025 | 0 | 0,000 | 22 | 5,344 | 3 | 0,958 |
| 40-49 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 6 | 1,477 | 2 | 0,736 |
| 50-59 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 4 | 0,606 | 1 | 0,319 |
| 60-69 | 1 | 0,027 | 0 | 0,000 | 15 | 0,744 | 0 | 0,000 |
| 70-79 | 0 | 0,000 | 0 | 0,000 | 6 | 0,409 | 0 | 0,000 |
| 80+ | 1 | 0,017 | 0 | 0,000 | 1 | 0,487 | 0 | 0,000 |
| k.A. | 0 | | 0 | | 3 | | 1 | |
| Gesamt | 3 | 0,010 | 0 | 0,000 | 72 | 1,305 | 9 | 0,572 |

Für Vaxzevria wurden insgesamt 175 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet, 102 Frauen und 72 Männer. Bei einer 62 Jahre alten Person war das Geschlecht nicht angegeben worden. Ein Fall einer Thrombose mit Thrombozytopenie wurde nach zweiter Impfung berichtet, alle anderen nach erster Impfung. Für Vaxzevria beträgt das Durchschnittsalter 50 Jahre. Hirnvenenthrombosen wurden bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten festgestellt. Tödliche Verläufe (n= 27) waren überwiegend auf Hirnvenenthrombosen und Hirnblutung als Komplikation einer Hirnvenenthrombose zurückzuführen. Bei Personen, die eine Hirnvenen-/ Sinusvenenthrombose entwickelten, ist die Sterberate mit 24,7 % höher als in der Literatur für ungeimpfte Personen beschrieben (3 %).²⁸

132 Berichte (75,4 %) entsprechen der TTS-Falldefinition des CDC: a) Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation wie Sinusvenenthrombose, Mesenterial-, Pfortader- oder Milzvenenthrombose und Thrombozytopenie (< 150 G/L) oder b) Thrombozytopenie und Thrombose wie Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose („gewöhnliche“ Lokalisation) und Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern. Bei 23 Berichten einer Thrombose mit gewöhnlicher Lokalisation wurden keine Anti-PF4-Antikörper bestimmt oder das Ergebnis nicht mitgeteilt, sodass sie formal nicht die CDC-Kriterien eines TTS erfüllen.

Unter Berücksichtigung der Vaxzevria-Impfdosen ergibt sich eine Gesamtmelderate von 1,89 Fällen eines TTS auf 100.000 Erstimpfungen mit Vaxzevria und bezogen auf alle Impfdosen von 1,40 auf 100.000 Impfdosen (Melderate für Frauen und Männer siehe Tabellen 7 und 8).

Die Spontanmeldungen weisen darauf hin, dass beide Geschlechter von Thrombosen mit Thrombozytopenie betroffen sind. Anders als bisher angenommen scheinen besonders jüngere Männer betroffen zu sein.

Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen wurden 13 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet, davon drei Frauen und neun Männer. Bei einer 66 Jahre alten Person wurde keine Angabe zum Geschlecht gemacht. Vier tödliche Verläufe (zwei Männer und zwei Frauen) wurden mitgeteilt, wobei es sich bei zwei Meldungen bei einer 44 Jahre alten Frau um eine Doppelmeldung handeln könnte. Acht Fälle entsprechen der CDC Definition. Die Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie beträgt derzeit 0,54 Fälle auf 100.000 Impfungen. Da bisher vergleichsweise weniger Impfdosen verabreicht wurden, ist ein Vergleich mit Vaxzevria nicht als valide anzusehen.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden acht Fälle einer Thrombose und Thrombozytopenie nach Comirnaty bei fünf Frauen und drei Männern im Alter zwischen 28 und 99 Jahren (mittleres Alter 66,7 Jahre) berichtet. Zwei Meldungen entsprechen formal der CDC-Falldefinition eines TTS. Allerdings fehlen in beiden Fällen wichtige klinische Angaben, sodass letztendlich in beiden Fällen keine Beurteilung möglich ist, ob es sich tatsächlich um ein TTS handelt. In keinem der acht Fälle wurde das Ergebnis einer Anti-PF4-Antikörpertestung mitgeteilt. Außerdem fehlen zumeist Angaben zur Thrombozytenzahl. In drei Fällen wurden alternative Ursachen, wie z.B. Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen identifiziert. Eine 99 Jahre alte Frau verstarb an einer Lungenembolie. Die Informationen zum Fall sind spärlich und erlauben keine Bewertung. Auf der Basis der derzeit vorliegenden wenigen Informationen kann in keinem Fall ein TTS bestätigt werden.

Dies gilt auch für zwei Meldungen einer Thrombose unbekannter Lokalisation mit parallel festgestellter Thrombozytopenie ohne Angabe der Thrombozytenzahl nach Spikevax. Ein Fall eines möglichen TTS wurde aus den USA nach Impfung mit Spikevax berichtet.²⁹ Es ist also nicht ausgeschlossen, dass Einzelfälle eines TTS auch nach Verimpfung von mRNA-Impfstoffen auftreten könnten.

5.3. Thrombosen

Meldungen über arterielle oder venöse Thrombosen, in denen keine Thrombozytopenie mitgeteilt wurde, werden im Folgenden tabellarisch zusammengefasst. Insgesamt wurden Thrombosen nach allen vier Impfstoffen sehr selten berichtet. Der Anteil der Lungenembolien an der Gesamtzahl der berichteten Thrombosen variierte zwischen 20,7 % für Vaxzevria und 42,9 % für den COVID-19-Impfstoff Janssen. Eine Observed-versus-Expected-Analyse ergab kein Risikosignal für Lungenembolie nach COVID-19- Impfstoffen.

Tabelle 9: Übersicht über Meldungen einer Thrombose nach COVID-19-Impfstoffen sowie der Meldungen mit tödlichem Ausgang in Klammern

| | Comirnaty (Todesfälle) | Spikevax (Todesfälle) | Vaxzevria (Todesfälle) | COVID-19- Impfstoff Janssen (Todesfälle) |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| Alter | | | | |
| Bis 19 Jahre | 15 | 3 | 5 (1) | 1 |
| 20-29 Jahre | 57 (2) | 7 | 59 | 6 |
| 30-39 Jahre | 106 (7) | 15 (1) | 114 (5) | 2 |
| 40-49 Jahre | 173 (7) | 20 (1) | 138 (4) | 10 |
| 50-59 Jahre | 307 (25) | 40 | 241 (4) | 20 (2) |
| 60-69 Jahre | 249 (24) | 32 (5) | 350 (25) | 17 (2) |
| 70-79 Jahre | 324 (39) | 33 | 246 (14) | 6 |
| 80+ | 444 (71) | 34 (3) | 63 (9) | 2 |
| Alter unbekannt | 83 (6) | 1 | 48 (4) | 5 |
| Gesamt | 1758 (181) | 185 (10) | 1264 (66) | 69 (4) |
| Mittelwert Alter (Jahren) | 68,2 | 60,0 | 59,6 | 56,0 |
| Melderate pro 100.000 Impfdosen | 2,6 | 2,2 | 10,1 | 2,9 |

5.4. Zyklusstörungen

In Internetforen und in den Medien wurde vermehrt über Zyklusstörungen nach COVID-19-Impfung diskutiert. Dies hat das Paul-Ehrlich-Institut zum Anlass genommen, Meldungen über Zyklusstörungen in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang nach COVID-19-Impfstoffen auszuwerten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es bei bis zu einem Drittel aller Frauen im Laufe ihres Lebens zu anormalen Gebärmutterblutungen kommt³⁰, wobei Unregelmäßigkeiten am häufigsten während der Menarche und der Perimenopause auftreten. Ein normaler Menstruationszyklus hat eine Frequenz von 24 bis 38 Tagen, dauert 7 bis 9 Tage und geht mit einem Blutverlust von 5 bis 80 Millilitern einher. Abweichungen bei einem dieser Parameter stellen eine anormale Gebärmutterblutung dar.

Faktoren, die den normalen Zyklusbeeinflussen beeinflussen können sind beispielsweise Stress sowie ein Orts- oder Klimawechsel. Es können aber auch Erkrankungen der Geschlechtsorgane oder andere Erkrankungen, wie z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Auslöser für unregelmäßige Blutungen sein. Auch können verschiedene Medikamente, wie z.B. Hormonpräparate, blutdrucksenkende Mittel oder Psychopharmaka Zyklusstörungen verursachen.

Grundsätzlich lassen sich Zyklusstörungen in zwei Gruppen einteilen. Die Einteilung wird danach vorgenommen, ob die Dauer oder die Stärke von der normalen Regelblutung abweicht. Häufige Zyklusstörungen sind eine verlängerte Zyklusdauer (Oligomenorrhö) oder eine verkürzte Zyklusdauer (Polymenorrhö). Bei einer abgeschwächten Regelblutung (Hypomenorrhö) ist der Zyklus meist zusätzlich verkürzt und es kommt zu vermindertem Blutverlust. Von einer verstärkten Regelblutung (Hypermenorrhö) spricht man bei einem Blutverlust von mehr als 80 ml während eines Zyklus. Bei einer zu langanhaltenden Regelblutung (Menorrhagie) dauert die Blutung mehr als acht Tage an. Hier kommt es häufig auch zu einem erhöhten Blutverlust (Hypermenorrhö). Zusatz- oder Zwischenblutungen (Metrorrhagie, Menometrorrhagie) beschreiben Blutungen, die außerhalb des Zyklus und somit unerwartet auftreten. Von einer Amenorrhö spricht man, wenn die Blutung vollständig (über einen Zeitraum von mindestens drei bis sechs Monaten) ausbleibt.

Zyklusstörungen können sich äußerst vielfältig äußern, daher sollte die Problematik möglichst genau beschrieben werden, wofür oft eine monatelange Beobachtung des Zyklus notwendig ist.

Die Prognose einer irregulären Gebärmutterblutung ist in der Regel gut, hängt aber von der Ätiologie ab. Für eine angemessene Bewertung und Behandlung sollte frühzeitig ein Arzt für Geburtshilfe und Gynäkologie aufgesucht werden. Blutungen nach der Menopause sollen immer zeitnah ärztlich abgeklärt werden, ebenso wie verstärkte Regelblutungen über einen längeren Zeitraum.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis zum 31.07.2021 insgesamt 310 Einzelfallmeldungen von Zyklusstörungen berichtet, davon 157 Fälle nach Comirnaty, 25 Fälle nach Spikevax, 127 Fälle nach Vaxzevria und ein Fall nach COVID-19-Impfstoff Janssen. In diesen 310 Einzelfallmeldungen wurden 368 unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, von den 34 (9,3 %) als schwerwiegend bezeichnet wurden. Ca. 20 % der Meldungen wurden von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet. Die Zeitspanne zwischen Impfung und Symptombeginn variierte zwischen einem Tag und 67 Tagen. 115 unerwünschte Ereignisse (31,3 %) waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen, 125 (34,0 %) unerwünschte Ereignisse wurden als noch nicht gebessert, 56 unerwünschte Ereignisse (15,2 %) wurden als gebessert beschrieben und bei 66 unerwünschten Ereignissen (17,9 %) war der Ausgang unbekannt. Sechs Reaktionen bei drei Frauen wurden von den Betroffenen als bleibender Schaden gemeldet: Dies sind Meldungen über eine Zwischenblutung bei zwei Frauen sowie Schmerzen und verstärkte Menstruation bei einer weiteren Frau. Aus den Meldungen ergeben sich allerdings keine Hinweise auf einen bleibenden Schaden. 32 unerwünschte Reaktionen bezogen sich auf Amenorrhö, wobei vermutlich das Ausbleiben oder eine Verzögerung der Regelblutung gemeint war, da in keinem Fall ein Ausbleiben der Regeblutung über mehr als drei Monate dokumentiert war.

Aus der Tabelle 10 geht hervor, dass ein breites Spektrum z.T. auch wenig spezifischer Beschwerden berichtet wurde. Unter Berücksichtigung der Anzahl geimpfter Frauen in den relevanten Altersgruppen und der Häufigkeit von Zyklusstörungen erscheint die Zahl der Meldungen nicht ungewöhnlich hoch zu sein, wenngleich davon auszugehen ist, dass viele, insbesondere vorübergehende Zyklusstörungen, nicht berichtet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur hat vor wenigen Tagen angekündigt, dass der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur das Thema ebenfalls adressieren wird, sodass zusätzlich zur Auswertung des Paul-Ehrlich-Instituts auch internationale Meldedaten ausgewertet werden.

Tabelle 10: Berichte über unterschiedliche Zyklusstörungen nach COVID-19 Impfstoffen, dargestellt ist die jeweilige Zahl der unerwünschten Ereignisse (UE)

| | Comirnaty | | Spikevax | | Vaxzevria | | COVID-19- Impfstoff Janssen | |
|--------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Zahl der UEs | MW Alter (Jahren) Min-Max | Zahl der UEs | MW Alter (Jahren) Min-Max | Zahl der UEs | MW Alter (Jahren) Min-Max | Zahl der UEs | MW Alter (Jahren) Min-Max |
| Zwischenblutung | 25 | 37,4 20-57 | 1 | 44 | 31 | 36,4 23-63 | | |
| Menstruelle Erkrankung | 39 | 37,0 27-68 | 7 | 34,6 27-47 | 37 | 36,5 24-51 | | |
| Menstruation unregelmäßig | 15 | 35,7 27-46 | 1 | 33 | 7 | 35,0 25-53 | | |
| Menstruationsbeschwerden | 16 | 34,8 17-63 | 6 | 31,8 24-45 | 6 | 35,4 24-49 | | |
| Amenorrhö | 14 | 31,0 21-39 | 4 | 31,3 22-43 | 14 | 35,4 24-49 | | |
| Menstruation verzögert | 8 | 34,6 22-49 | 1 | 23 | 4 | 31,3 22-39 | | |
| Oligomenorrhö | 1 | 36 | - | | 1 | 45 | | |
| Polymenorrhö | 14 | 34,5 25-46 | 1 | 39 | 10 | 39,4 37-48 | | |
| Hypomenorrhö | - | | 1 | 29 | | | | |
| Starke Menstruationsblutung | 57 | 38,3 20-53 | 6 | 37,2 31-44 | 30 | 39,6 53-60 | 1 | 41 |
| Menometrorrhagie | | | | | 3 | 32,3 22-38 | | |
| Postmenopausale Blutung | 4 | 53,8 50-60 | - | | 3 | 55,7 53-60 | | |
| Gesamt | 193 | | 28 | | 146 | | 1 | |

5.5. Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 31.07.2021 wurden 390 Meldungen anaphylaktischer Reaktionen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration ²⁵ (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).

Tabelle 11: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoff und Dosis

| Impfstoff | Comirnaty | | | Spikevax | | | Vaxzevria | | Janssen | k. A. | Gesamt |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|
| | 1 | 2 | k. A. | 1 | 2 | k. A. | 1 | 2 | 1 | 1 | |
| Dosis | 1 | 2 | k. A. | 1 | 2 | k. A. | 1 | 2 | 1 | 1 | |
| BC-Level 1 | 74 | 27 | 1 | 8 | 2 | 0 | 27 | 1 | 0 | 1 | 141 |
| BC-Level 2 | 52 | 19 | 5 | 2 | 1 | 0 | 13 | 1 | 3 | 0 | 96 |
| BC-Level 3 | 8 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Gesamt BC-Level 1–3 | 134 | 47 | 6 | 11 | 4 | 0 | 40 | 2 | 3 | 1 | 248 |
| BC-Level 4 | 82 | 21 | 4 | 14 | 0 | 2 | 13 | 0 | 4 | 0 | 140 |
| Gesamt BC-Level 1–4 | 216 | 68 | 10 | 25 | 4 | 2 | 53 | 2 | 7 | 1 | 390 |

k.A.: keine Angabe

5.6. Erythema multiforme

Erythema exsudativum multiforme ist eine akute Entzündung der Haut. Zu den Auslösern des Erythema exsudativum multiforme gehören Infektionen, vor allem Virusinfektionen, aber auch bakterielle Infektionen. Auch Arzneimittel sowie physikalische Reizungen, maligne Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen kommen als Ursache in Betracht. Häufig kann eine Ursache aber nicht gefunden werden.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden aus Deutschland neun Fälle nach Comirnaty und zwei Fälle nach Spikevax berichtet. Unter Berücksichtigung der Zahl geimpfter Personen ist auf der Basis dieser Spontanmeldungen kein Risikosignal zu erkennen.

5.7. Glomerulonephritis/ nephrotisches Syndrom

Die Glomerulonephritis ist eine entzündliche Reaktion der Glomeruli und befällt beide Nieren. Sie kann nach bakteriellen Infektionen auftreten aber auch im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen. Auslöser sind häufig Antikörper bzw. Antigen-Antikörper-Komplexe. Typische Symptome sind Makrohämaturie, nephrotisches Syndrom, Proteinurie, Ödeme (betont an Augenlidern und Unterschenkeln), Hyperlipoproteinämie und Hypertonie.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind insgesamt acht Fälle einer Glomerulonephritis oder eines nephrotischen Syndroms (n=4 Vaxzevria, und jeweils 2 nach Comirnaty und Spikevax) berichtet worden. Ein Signal ist auf der Basis dieser Daten nicht festzustellen.

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

Die Anzahl der unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) nach Impfstoffgabe sowie der Vergleich mit der Anzahl der Erkrankungen, die aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwartet würde, wird vom Paul-Ehrlich-Institut in einer Observerd-versus-Expected-Analyse (OvE-Analyse, siehe Methodik im Anhang) kalkuliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Ein erhöhtes OvE (rot gekennzeichnet) weist darauf hin, dass eine größere Anzahl an Berichten einer bestimmten Erkrankung nach der Verabreichung des jeweiligen Impfstoffs gemeldet wurde, als dies statistisch zufällig in der geimpften Population zu erwarten gewesen wäre. Zu beachten ist, dass die OvE-Analyse auf ein Risikosignal hinweisen kann. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen.

In die Berechnung von OvE sind Meldungen bis zum 31.07.2021 mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (Time-To-Onset, TTO) eingegangen.

Die Analyse weist auf ein Signal für das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen hin, für die GBS bereits als Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen wurde. Eine altersstratifizierte Analyse ergab für GBS im zeitlichen Zusammenhang mit Vaxzevria insbesondere ein Signal in der Altersgruppe 30 bis 69 Jahre, das auch unter Annahme einer Untererfassung der Impfquote in DIM bestehen bleibt. Für den- COVID-19-Impfstoff Janssen waren die Schätzer in den einzelnen Altersstrata zwar erhöht,

vermutlich wegen der geringen Fallzahl aber nicht signifikant erhöht. Anzumerken ist, dass die publizierten Inzidenzen eines GBS in der Allgemeinbevölkerung deutlich variieren und auch höhere Inzidenzen als die vom Paul-Ehrlich-Institut genutzten veröffentlicht wurden. Die vom Paul-Ehrlich-Institut verwendeten Inzidenzen für die einzelnen Altersgruppen aus Dänemark (siehe Tabelle 12) stammen aus einer nach Ansicht des Paul-Ehrlich-Instituts qualitativ hochwertigen Studie. Das Paul-Ehrlich-Institut geht davon aus, dass die Daten aus Dänemark gut auf Deutschland übertragbar sind.

Die Zahl der Meldungen einer Thrombozytopenie/idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) nach Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen weisen ebenfalls auf ein Signal hin. Thrombozytopenie ist in der Fachinformation von Vaxzevria als Nebenwirkung aufgeführt.

Für alle anderen aufgeführten Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Analyse kein Signal, dies gilt auch für die 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 wurde.

Tabelle 12: Observed-versus-Expected-Analyse

Standard Morbidity Ratio (SMR), Analyse mit Fallzahlen bis 31.07.2021 und Impfungen bis zum 01.08.2021; 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.

| AESI | Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall) | Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen | Anzahl Fälle Comirnaty | SMR 95 % CI Comirnaty | Anzahl Fälle Moderna | SMR 95 % CI Moderna | Anzahl Fälle Vaxzevria | SMR 95 % CI Vaxzevria | Anzahl Fälle Janssen | SMR 95 % CI Janssen |
|-----------------------|--|---|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| ADEM | 6,14 (6,00–6,29) ¹ | 14 | 5 | 0,03 (0,01–0,07) | 1 | 0,03 (0,001–0,28) | 3 | 0,10 (0,02–0,30) | 0 | - |
| | | 30 | 5 | 0,01 (0,005–0,03) | 2 | 0,05 (0,008–0,17) | 3 | 0,05 (0,01–0,14) | 0 | - |
| Akuter Myokardinfarkt | 334,7 ² | 14 | 124 | 0,014 (0,012–0,017) | 7 | 0,006 (0,003–0,013) | 52 | 0,03 (0,02–0,04) | 6 | 0,02 (0,01–0,04) |
| | | 30 | 145 | 0,008 (0,006–0,009) | 13 | 0,006 (0,003–0,010) | 65 | 0,019 (0,015–0,024) | 7 | 0,011 (0,004–0,022) |
| Arthritis | 580,30 (558,87–602,55) ² | 14 | 57 | 0,004 (0,003–0,005) | 8 | 0,004 (0,002–0,008) | 36 | 0,013 (0,009–0,018) | 1 | 0,002 (0,00005–0,010) |
| | | 30 | 61 | 0,0019 (0,0014–0,0023) | 9 | 0,002 (0,001–0,004) | 37 | 0,006 (0,004–0,009) | 1 | 0,0009 (0,00002–0,005) |
| Enzephalitis | 59,4 (52,86–66,75) ² | 14 | 14 | 0,009 (0,005–0,015) | 1 | 0,005 (0,0001–0,029) | 4 | 0,014 (0,004–0,038) | 0 | - |
| | | 30 | 23 | 0,007 (0,004–0,010) | 2 | 0,005 (0,0006–0,017) | 5 | 0,008 (0,003–0,019) | 0 | - |
| Fazialisparese | 25,2 (21,7–28,7) ⁴ | 14 | 265 | 0,40 (0,35–0,45) | 20 | 0,24 (0,15–0,38) | 51 | 0,42 (0,31–0,56) | 4 | 0,17 (0,05–0,44) |
| | | 30 | 316 | 0,22 (0,20–0,25) | 28 | 0,16 (0,11–0,23) | 78 | 0,30 (0,24–0,38) | 8 | 0,16 (0,07–0,32) |
| GBS | 1,77 (1,70–1,84) ³ | 14 | 37 | 0,79 (0,56–1,09) | 5 | 0,87 (0,28–2,02) | 43 | 5,07 (3,87–6,83) | 5 | 3,05 (0,99–7,12) |
| | | 30 | 46 | 0,46 (0,34–0,61) | 7 | 0,57 (0,23–1,17) | 71 | 3,91 (3,05–4,93) | 15 | 4,27 (2,39–7,04) |
| Lungenembolie | 81 (72–90) ⁶ | 14 | 245 | 0,11 (0,10–0,13) | 38 | 0,14 (0,10–0,20) | 128 | 0,33 (0,28–0,39) | 13 | 0,17 (0,09–0,30) |
| | | 30 | 323 | 0,07 (0,06–0,08) | 47 | 0,08 (0,06–0,11) | 177 | 0,21 (0,18–0,25) | 18 | 0,11 (0,07–0,18) |
| Transverse Myelitis | 2,53 (1,44–4,45) ³ | 14 | 0 | - | 0 | - | 1 | 0,08 (0,002–0,46) | 0 | - |
| | | 30 | 0 | - | 0 | - | 3 | 0,12 (0,02–0,34) | 1 | 0,20 (0,01–1,11) |
| Thrombozytopenie/ITP | 2,92 (2,83–3,01) ⁸ | 14 | 85 | 1,10 (0,88–1,38) | 13 | 1,37 (0,73–2,34) | 100 | 7,15 (5,82–8,70) | 7 | 2,59 (1,04–5,33) |
| | | 30 | 122 | 0,74 (0,61–0,88) | 16 | 0,78 (0,45–1,27) | 151 | 5,04 (4,27–5,91) | 13 | 2,24 (1,19–3,84) |

¹ 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>*

² 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

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.

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ ACCESS Projekt (ARS 2020)

⁸ Moulis G et al. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 124(22):3308-15.

- Sensitivitätsanalysen (unter Berücksichtigung der Untererfassung der Impfquote in DIM):
- GBS nach Impfung mit Vaxzevria: TTO 14 Tage: 3,79 (95%-CI: 2,74- 5,10); TTO 30 Tage: 2,92 (95%-CI: 2,28-3,68);
 - Thrombozytopenie/ITP nach Impfung mit Vaxzevria: TTO 14 Tage: 5,34 (95%-CI: 4,35 - 6,50); TTO 30 Tage: 3,76 (95%-CI: 3,19- 4,41);
 - GBS nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff Janssen: TTO 14 Tage: 2,28 (95%-CI: 0,74-5,32); TTO 30 Tage: 3,19 (95%-CI: 1,79-5,26);
 - Thrombozytopenie/ITP nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff Janssen: TTO 14 Tage: 1,93 (95%-CI: 0,78-3,98); TTO 30 Tage: 1,68 (95%-CI: 0,89-2,87).
 - Thrombozytopenie/ITP nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff Janssen und Imputation von fehlenden Werten: TTO 14 Tage (n=9): 2,49 (95%-CI: 1,14-4,72); TTO 30 Tage (n=15): 1,93 (95%-CI: 1,08-3,19).

5.8.1 Thrombozytopenie/ITP

Dargestellt werden im Folgenden die Fälle einer Thrombozytopenie/ITP (ohne dokumentierte Thrombose).

Tabelle 13: Alters- und Geschlechterverteilung der Thrombozytopenie-Fälle nach COVID-19-Impfung

| | Comirnaty | Spikevax | Vaxzevria | COVID-19-Impfstoff Janssen |
|-------------------|--|--|--|--|
| Alter | Anzahl Fälle Thrombozytopenie (Todesfälle) |
| Bis 19 Jahre | 5 | | 2 | |
| 20-29 Jahre | 14 | | 14 | 2 |
| 30-39 Jahre | 16 | 1 | 24 | 3 |
| 40-49 Jahre | 15 | | 26 | 2 |
| 50-59 Jahre | 20 (2) | 5 | 52 (2) | 5 (1) |
| 60-69 Jahre | 32 | 2 | 48 (2) | 1 |
| 70-79 Jahre | 19 (1) | 5 | 28 (2) | 1 |
| 80+ | 35 (4) | 2 | 4 | |
| Alter unbekannt | 16 (1) | 1 | 8 | 1 |
| Gesamt | 172 (8) | 16 | 206 (6) | 15 (1) |
| MW Alter (Jahren) | 58,0 | 63,0 | 54,0 | 44,0 |

5.8.2 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 31.07.2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 84 Fälle eines GBS/MFS nach Impfung mit Vaxzevria (COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) gemeldet. In sieben Fällen wurde über einen eventuell konkurrierenden Auslöser des GBS wie beispielsweise eine infektiöse Genese berichtet. Die Erstsymptome traten im Mittel 16,9 Tage (Median: 14 Tage) nach der Impfung auf. Bei den geimpften Personen handelt es sich um 42 Frauen und 42 Männer im Alter zwischen 21 und 93 Jahren (im Mittel 55,7 Jahre; Median 57 Jahre). In zwei Fällen war das Alter der Person nicht bekannt. Der Gesundheitszustand war in den meisten Fällen zum Meldezeitpunkt noch nicht wiederhergestellt. Acht Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt und teils invasiv beatmet werden. In zwei Fällen war der Ausgang tödlich.

Nach Impfung mit Comirnaty wurden 58 Fälle eines GBS sowie ein Fall eines MFS gemeldet. Die betroffenen Personen (26 Frauen und 32 Männer) waren zwischen 18 und 85 Jahre alt (im Mittel 56,3 Jahre; Median 58 Jahre). In einem Fall war das Alter der geimpften Person nicht bekannt. Die Erstsymptome traten bis zu 29 Tage (im Mittel 11,2 Tage; Median 9 Tage) nach der Impfung auf. In vier Fällen wurde über einen konkurrierenden Auslöser des GBS im Sinne einer infektiösen Genese berichtet. In den meisten Fällen war der Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt.

In Zusammenhang mit einer Impfung mit Spikevax wurden insgesamt sechs Fälle eines GBS und ein Fall eines MFS gemeldet. Das Zeitintervall zwischen Impfung und Erstsymptomatik betrug im Mittel 7,9 Tage (Median 5 Tage). Die betroffenen Personen – zwei Frauen und fünf Männer – waren zwischen 57 und 83 Jahre alt.

Weitere 16 Fälle eines GBS und zwei Fälle eines MFS wurden nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen gemeldet. Das Zeitintervall zwischen Impfung und Erstsymptomatik/Diagnose betrug im Mittel 16,9 Tage (Median 16 Tage). Die betroffenen Personen – vier Frauen und 13 Männer – waren zwischen 25 und 86 Jahre alt. In einem Fall war das Alter der Person nicht bekannt.

Tabelle 14: Altersverteilung der gemeldeten GBS-/MFS-Fälle nach COVID-19-Impfung

| | Anzahl gemeldeter GBS-/MFS-Fälle nach Impfstoff | | | |
|---------------------------|---|-----------|----------|-----------|
| | Vaxzevria | Comirnaty | Spikevax | Janssen |
| Altersgruppe | | | | |
| bis 19 Jahre | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 20-29 Jahre | 3 | 3 | 0 | 1 |
| 30-39 Jahre | 8 | 9 | 0 | 1 |
| 40-49 Jahre | 12 | 6 | 0 | 5 |
| 50-59 Jahre | 26 | 13 | 1 | 3 |
| 60-69 Jahre | 21 | 10 | 2 | 7 |
| 70-79 Jahre | 11 | 8 | 1 | 0 |
| 80+ Jahre | 1 | 7 | 3 | 1 |
| keine Angabe | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Gesamt | 84 | 58 | 7 | 18 |
| Mittelwert Alter (Jahren) | 55,7 | 56,3 | 71,4 | 54,1 |

Bis zum 31.07.2021 wurden 167 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut anhand der Falldefinition der Brighton Collaboration³¹ (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). Die Bewertung nach den Kriterien der BC Falldefinition bezogen auf den jeweiligen Impfstoff sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Anzahl gemeldeter GBS/MFS-Fälle nach Impfstoff

| | Vaxzevria | Comirnaty | Spikevax | Janssen | Gesamt |
|----------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|---------------|
| BC-Level 1 | 35 | 8 | 1 | 6 | 50 |
| BC-Level 2 | 6 | 9 | 1 | 1 | 17 |
| BC-Level 3 | 6 | 2 | 0 | 1 | 9 |
| Gesamt BC-Level 1-3 | 47 | 19 | 2 | 8 | 76 |
| BC-Level 4 | 37 | 39 | 5 | 10 | 91 |
| Gesamt BC-Level 1-4 | 84 | 58 | 7 | 18 | 167 |

6. SafeVac-2.0-Erhebung

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 31.07.2021 insgesamt 667.979 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert. Dies entspricht 1,4 Prozent der geimpften Personen bei bisher insgesamt 48.922.102 Erstimpfungen (Stand 01.08.2021). In 2.262 Meldungen (0,34%) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

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

7. Anhang

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 auch zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben.

7.1. Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden.

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d.h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, 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://gysi-aeftools.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 oder GBS 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^{25, 31} hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, 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 bzw. GBS, 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-versus-Expected" (OvE)-Analyse³² 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.³³

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf der Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag

(01.08.2021) verimpften Dosen nach Impfstoff, Altersgruppe und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Für die Expositionsdaten aus dem niedergelassenen Bereich wurde für die Primäranalyse eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung wie für die DIM-Expositionsdaten angenommen. Sensitivitätsanalysen berücksichtigten zum einen die Alters- und Geschlechtsverteilung der Expositionsdaten aus der COVID-19-Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO) für den niedergelassenen Bereich (mit freundlicher Genehmigung des RKI) sowie eine potenzielle Untererfassung der Impfquote, auf die ein Vergleich zwischen der vom RKI offiziell angegebenen Impfquote und den Ergebnissen der COVIMO-Studie (6. Befragung) ¹ hinweist.

Das Paul-Ehrlich-Institut führt zudem eine Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte Erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden darin 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. Diese Befragung erfolgt im Rahmen einer auf 12 Monate angelegten Beobachtungsstudie²

1

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html

² https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0501-0600/0565-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=1

7.2. Literatur

1. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828
2. Montgomery J, Ryan M, Engler R et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833
3. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics.* Published online June 4, 2021. doi:10.1542/peds.2021-052478
4. Rosner, CM, Genovese, L, Tehrani, BN, Atkins, M, Bakhshi, H, Chaudhri, S, Damluji, AA, de Lemos, JA, Desai, SS, Emaminia, A, et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation.* 2021;144:503–506. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891
5. Abu Mouch, S, Roguin, A, Hellou, E, Ishai, A, Shoshan, U, Mahamid, L, Zoabi, M, Aisman, M, Goldschmid, N, Berar Yanay, N. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39:3790–3793. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.087 Crossref. PubMed.
6. Larson, KF, Ammirati, E, Adler, ED, Cooper, LT, Jr, Hong, KN, Saponara, G, Couri, D, Cereda, A, Procopio, A, Cavalotti, C, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation.* 2021;144:507–509. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913
7. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39(29): 3790-3793
8. 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. <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>
9. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
10. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
11. Scully M et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385

12. Tiede A et al.: Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
13. Wolf M et al.: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599>
14. Muir KL et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
15. 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
16. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, <https://gth-online.org/>
17. British 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/>
18. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
19. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. <http://www.nature.com/naturemedicine>
20. Hause AM et al: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years- United States, December 14, 2020 – July 16, 2021
21. 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 July 9, 2021/ 70(27) 977-982
22. Dancea AB et al: Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. Paediatr Child Health 2001;6(8):543-545.;
23. Arola A et al: O-currence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306;
24. Dionne A et al: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children, JAMA Cardio, August 10, 2021)).

25. 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
26. Younis A et al.: Epidemiology Characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis, *amjmed* 2019, 133:492-499
27. Cooper LT Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526-153
28. Sangli S et al.: Thrombosis with thrombocytopenia after messenger RNA-1273 vaccine. *Annals Int Med*, 29 June 2021
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/I21-0244>
29. Coutinho JM et al: The incidence of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* 2021;43, 3375-3377
30. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Dec;143(3):393-408
31. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599– 612.
doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.003
32. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
33. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*