

Langen, den 04.02.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

**Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach
Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am
27.12.2020 bis zum 31.01.2021**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 2.846 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und COVID-19 Vaccine Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.01.2021 aus Deutschland. Bis zum 31.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 2.467.918 Impfungen durchgeführt, davon 2.432.766 Impfungen mit Comirnaty und 35.152 mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna. 2.717 Fälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 80 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna und in 49 Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. In 349 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet, in 337 Fällen nach Impfung mit Comirnaty und in einem Fall nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna. In elf Fällen mit schwerwiegenden Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 1,15 pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende 0,14 pro 1.000 Impfdosen gesamt. Die Melderaten für die Meldungen nach Impfung mit Comirnaty betragen 1,12 auf 1.000 Impfungen und bei den schwerwiegenden Fällen 0,14 auf 1.000 Impfungen. Die Melderaten bei Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna betragen 2,28 Meldungen bei 1.000 Impfungen, davon ein Fall, der als schwerwiegend bewertet wurde.



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. Dezember 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-Ländern hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der Impfstoff von Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) wurde am 06.01.2021 ebenfalls in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar begonnen. Der Impfstoff von AstraZeneca (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, bis zum Stichtag der Auswertung aber noch nicht in den Verkehr gebracht.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.01.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde sowohl mit dem Impfstoff Comirnaty (BioNTech) als auch mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

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

Die bisher gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden.

Für den COVID-19-Impfstoff von Moderna, für den die Impfkampagne erst kürzlich begonnen hat, wurden bisher wenige Fälle gemeldet.

Das Risiko für einen schweren oder auch tödlichen Verlauf einer SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Infektion nimmt mit steigendem Alter rapide zu. Sehr alte Menschen sind am meisten gefährdet, an der Infektion zu versterben. In einem Kontext, in dem SARS-CoV-2 weltweit verbreitet ist, ist es wichtig, dass ältere Menschen so gut wie möglich vor einer Infektion geschützt sind. Wenn ältere Menschen oder Menschen mit schweren Vorerkrankungen und einem erhöhten Sterberisiko geimpft werden, wird es eine gewisse Anzahl von zufälligen Todesfällen geben, die kurz nach der Impfung auftreten, ohne aber kausal mit der Impfung assoziiert zu sein. Nach Berechnungen des Paul-Ehrlich-Instituts sind die bis 31.01.2021 gemeldeten Todesfälle mit unklarer Ursache nicht häufiger als die erwartete Anzahl von Todesfällen.

Nach derzeitigen Erkenntnissen ist eine anaphylaktische Reaktion eine sehr seltene Nebenwirkung nach Impfung mit Comirnaty und nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna. Auch nach anderen Impfstoffen wurden anaphylaktische Reaktionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen je nach Studie und Impfstoff in unterschiedlicher Häufigkeit von 1 bis 10 auf 100.000 Impfdosen berichtet (Übersicht ¹). Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung sollte immer eine angemessene medizinische Überwachung und Versorgung in Impfzentren und bei den mobilen Teams zur Verfügung stehen. Laut Fachinformationen beider Impfstoffe stellt eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen in der Fachinformation genannten Bestandteile eine Kontraindikation für die Impfung dar. Personen, die eine Anaphylaxie nach der ersten Impfdosis entwickelt haben, sollten keine zweite Dosis erhalten.

Zwar ist der Pathomechanismus der anaphylaktischen Reaktionen nach Comirnaty und nach dem COVID-19-Impfstoff von Moderna derzeit nicht bekannt. Als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen kommen jedoch die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel, besonders das darin enthaltene PEG, in Betracht. Pathomechanistisch könnten potenziell präexistierende Anti-PEG-IgM und/oder -IgG (theoretisch denkbar auch IgE) bei Impfungen vorhanden sein (Sensibilisierung z. B. über Medikamente oder Kosmetika). Denkbar ist auch, dass die Reaktionen durch Lipidpartikel und Komplementaktivierung unspezifisch (nicht Immunglobulin vermittelt) ausgelöst werden (Übersicht ²).

Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anbetracht der Seltenheit der Reaktionen ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts kein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen für Personen mit bekannten Erkrankungen aus dem atopisch-allergischen Formenkreis (z. B. Asthma,

Neurodermitis und allergischer Schnupfen mit Bindehautentzündung (Rhinokonjunktivitis) einschließlich Heuschnupfen und Hausstaubmilbenallergie) bei Impfung mit Comirnaty oder dem COVID-19-Impfstoff von Moderna abzuleiten.

Die Meldungen stehen im Einklang mit den Informationen in den Fach- und Gebrauchsinformationen und den internationalen Daten der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna. Dies zeigt eine am 28.01.2021 veröffentlichte Analyse der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und des PRAC (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee, Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) für Comirnaty.³ Bewertet wurden internationale Daten zur Sicherheit im ersten Monat nach der Zulassung von Comirnaty. Im Beobachtungszeitraum wurden keine neuen Aspekte bezüglich allergischer Reaktionen nach Comirnaty identifiziert und keine Sicherheitsbedenken bei der Anwendung des Impfstoffes bei gebrechlichen älteren Menschen identifiziert. Das Nutzen-Risiko-Profil wurde als weiterhin positiv bewertet.

Es sind inzwischen mehrere Millionen Dosen der Impfstoffe, die in der EU zugelassenen sind, angewendet worden. Sowohl die Analyse des Paul-Ehrlich-Instituts als auch die internationalen Daten weisen nicht auf ein neues Risikosignal hin.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten. Der nächste Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts wird am 18.02.2021 erfolgen.

Darstellung der Meldungen

Übersicht

Bis zum 24.01.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 2.846 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland. In 349 (12,3 %) Fällen wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet. Im zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit Comirnaty wurden 2.717 Fälle gemeldet, davon wurden 339 Meldungen als schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden 80 Fälle berichtet, davon war ein Fall schwerwiegend. Bei 49 Fällen wurde nicht

spezifiziert, welcher Impfstoff verabreicht wurde. In elf Fällen schwerwiegender Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. Bis zum 31.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 2.467.918 Impfungen durchgeführt. Es wurden 2.432.766 Impfungen mit Comirnaty durchgeführt, von denen 1.900.204 Erstimpfungen mit Comirnaty waren. 532.562 Personen erhielten auch schon die zweite Comirnaty-Impfung. 35.152 Personen wurden mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft. (Stand 01.02.2021*).

Melderate

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,15 Fälle auf 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,14 auf 1.000 Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 1,12 auf 1.000 Impfungen für alle Fälle und 0,14 auf 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff Moderna betrug die Melderate 2,28 Fälle auf 1.000 Impfungen gesamt und, basierend auf einem Fall einer schwerwiegenden Reaktion, 0,03 schwerwiegende Fälle auf 1.000 Impfungen. Wegen der vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna ist die Berichtsrate als vorläufiger Wert zu betrachten.

Eine Differenzierung der Nebenwirkungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in einem Großteil der Fälle die Angabe hierzu fehlt.

Altersverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 54 Jahre alt (Minimum 16 Jahre, Maximum 101 Jahre, Median 47 Jahre).

Ausgang der Reaktionen

36,8 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 16,6 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 25,2 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 15,7 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt.

In 4 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten).

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 349 Fällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Die Personen wurden entweder im Krankenhaus behandelt oder die Reaktionen wurden als medizinisch bedeutsam eingeordnet. 337 dieser Fälle traten nach Impfung mit Comirnaty und ein schwerwiegender Fall nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna auf. In elf Fällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 113 dieser Fälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 113 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 46 bis 100 Jahren (71 Frauen, 38 Männer) gemeldet. 105 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei acht gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem Covid-19 Impfstoff geimpft worden war. Der Median des Alters betrug 85 Jahre, das mittlere Alter 84 Jahre. In vier Fällen, die vom Zulassungsinhaber gemeldet wurden, war das Geschlecht nicht angegeben. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde und 19 Tagen nach Impfung mit Comirnaty. Sechs Person verstarben nach der zweiten Impfung.

20 geimpfte Personen verstarben im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Alle Personen bis auf einen Mann hatten einen inkompletten Impfschutz, da die COVID-19-Erkrankung nach der ersten Impfung erfolgte. Das Zeitintervall zwischen der Impfung und dem Tod auf Grund der COVID-19-Erkrankung betrug maximal elf Tage. Bei dem Mann trat die COVID-19-Erkrankung 29 Tage nach der Impfung auf. In diesem Fall war unklar, ob die zweite Impfung zwischenzeitlich erfolgt war.

33 Personen mit multiplen Vorerkrankungen sind entweder an der Verschlechterung ihrer Grunderkrankung oder an einer anderen Erkrankung unabhängig von der Impfung gestorben. Zehn Personen verstarben an einer anderen Infektionserkrankung, nicht an COVID-19.

Bei allen anderen Personen bestanden zum Teil multiple Vorerkrankungen wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren, allerdings wurden in einzelnen Fällen vom Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Informationen angefordert.

In 50 Fällen war die Todesursache als unbekannt angegeben worden. Diese Personen verstarben in einem zeitlichen Abstand von wenigen Stunden bis 18 Tage nach der Impfung; bei vier Personen ist der zeitliche Abstand unbekannt. Unter den 46 gemeldeten Todesfällen mit bekanntem zeitlichen Abstand war in sieben Fällen nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. 38 der 39 Todesfälle nach Comirnaty-Impfung betrafen Personen im Alter ab 64 Jahre. Diese sind in die folgende Berechnung einbezogen. Bis zum Stichtag 31.01.2021 wurden gemäß Impfquotenmonitoring des Robert Koch-Instituts (Stand: 01.02.2021) kumulativ 1.594.814 Comirnaty-Impfdosen an Personen aufgrund ihres Alters sowie an Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner verabreicht. Bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 98,8 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 65 Jahren und älter sind innerhalb von 18 Tagen 77,7 Fälle von plötzlichem Tod (I46.1 nach ICD-10) oder Tod mit unbekannter Ursache (R96–R99 nach ICD-10) zu erwarten. Berücksichtigt man die 38 berichteten Fälle nach Comirnaty-Impfung mit unklarer Todesursache und bekanntem Zeitintervall im Alter ab 64 Jahren (s. oben), beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio, SMR) 0,49; 95%-Konfidenzintervall 0,35–0,67; $p = 1,0$. Das bedeutet, dass die beobachtete Anzahl an Todesfällen nach Impfung die erwartete Anzahl Todesfälle ohne Impfung nicht übersteigt.

Da bisher nur sehr allgemeine Daten zur Impfquote vorliegen, können derzeit lediglich grobe Kalkulationen der Zahl der erwarteten Todesfälle in den relevanten Altersgruppen durchgeführt werden.

Andere schwerwiegende Reaktionen

In 349 Fällen wurden schwerwiegende Reaktionen gemeldet, davon 337 Fälle nach Impfung mit Comirnaty und ein Fall nach Gabe des COVID-19-Impfstoffes Moderna. In elf Fällen wurde der Handelsname des Impfstoffes nicht angegeben.

113 Meldungen betrafen Todesfälle, die oben beschrieben sind. Im Folgenden werden die verbleibenden 236 schwerwiegenden Meldungen zusammenfassend aufgeführt.

In 46 von 232 schwerwiegenden Fällen nach Impfung mit Comirnaty wurde eine COVID-19-Infektion schon am Impftag und bis 16 Tage nach der ersten Impfung festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt kann noch von keiner Schutzwirkung der Impfung ausgegangen werden.

In 70 Fällen traten potenziell allergische Symptome inklusive anaphylaktischer Reaktionen auf. Die anaphylaktischen Reaktionen werden nachfolgend beschrieben. Die Fälle wurden als vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung bewertet. Ebenfalls vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang wurden weitere 16 Meldungen nicht allergischer schwerwiegender Reaktionen bewertet. In diesen Fällen wurden Beschwerden wie Fieber, Diarrhö, Schwindelgefühl mit Erythem an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein berichtet, die aufgrund einer Krankenhauseinweisung als schwerwiegend nach dem Arzneimittelgesetz klassifiziert wurden.

Bei vier Personen wurde die sechsfache Dosis appliziert, die Impflinge wurden vorsorglich hospitalisiert, sodass die Kriterien einer schwerwiegenden Reaktion formal gegeben sind. Die Patienten entwickelten bekannte systemische Reaktionen wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung und Unwohlsein sowie auch Beschwerden an der Injektionsstelle. In einem Fall sind die Beschwerden komplett abgeklungen und bei drei Personen sind sie gebessert. In einem weiteren Fall wurde die falsche Lösung zur Verdünnung verwendet, es wurden aber keine Reaktionen berichtet. Bei einer Patientin traten starke Schmerzen auf, die auf die Injektionstechnik zurückgeführt wurden

In dem schwerwiegenden Fall nach Gabe des COVID-19-Impfstoffs Moderna wurde über ein nephrotisches Syndrom und Minimal-Change-Glomerulonephritis mit Ödem und Dyspnoe berichtet. Bei dem Patienten waren anamnestisch ein nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz sowie weitere Erkrankungen bekannt. Nach der Bewertung des PEI sind die

Beschwerden wahrscheinlich auf die Grunderkrankung und nicht auf die Impfung zurückzuführen.

Sechs Personen entwickelten andere Infektionen als COVID-19, die nicht ursächlich auf die Impfung zurückzuführen sind. Bei einem weiteren Patienten wurde über einen Abszess berichtet.

In 47 Fällen wurden Beschwerden berichtet, die als Verschlechterung der Grunderkrankung unabhängig von der Impfung gewertet wurden oder auf eine andere Erkrankung zurückgeführt wurden. In zwei Fällen wurden Beschwerden berichtet, die psychogener Natur waren, wie z. B. Hyperventilation oder orthostatische Dysregulation.

Die übrigen 41 Meldungen waren aufgrund fehlender Informationen beispielsweise zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und differenzialdiagnostischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Meldung nicht beurteilbar. Das Paul-Ehrlich-Institut versucht, weitere Informationen zu erhalten.

Häufigste unerwünschte Reaktionen

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach der prozentualen Häufigkeit der Meldungen im Vergleich zur Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen in Abbildung 1 aufgeführt.

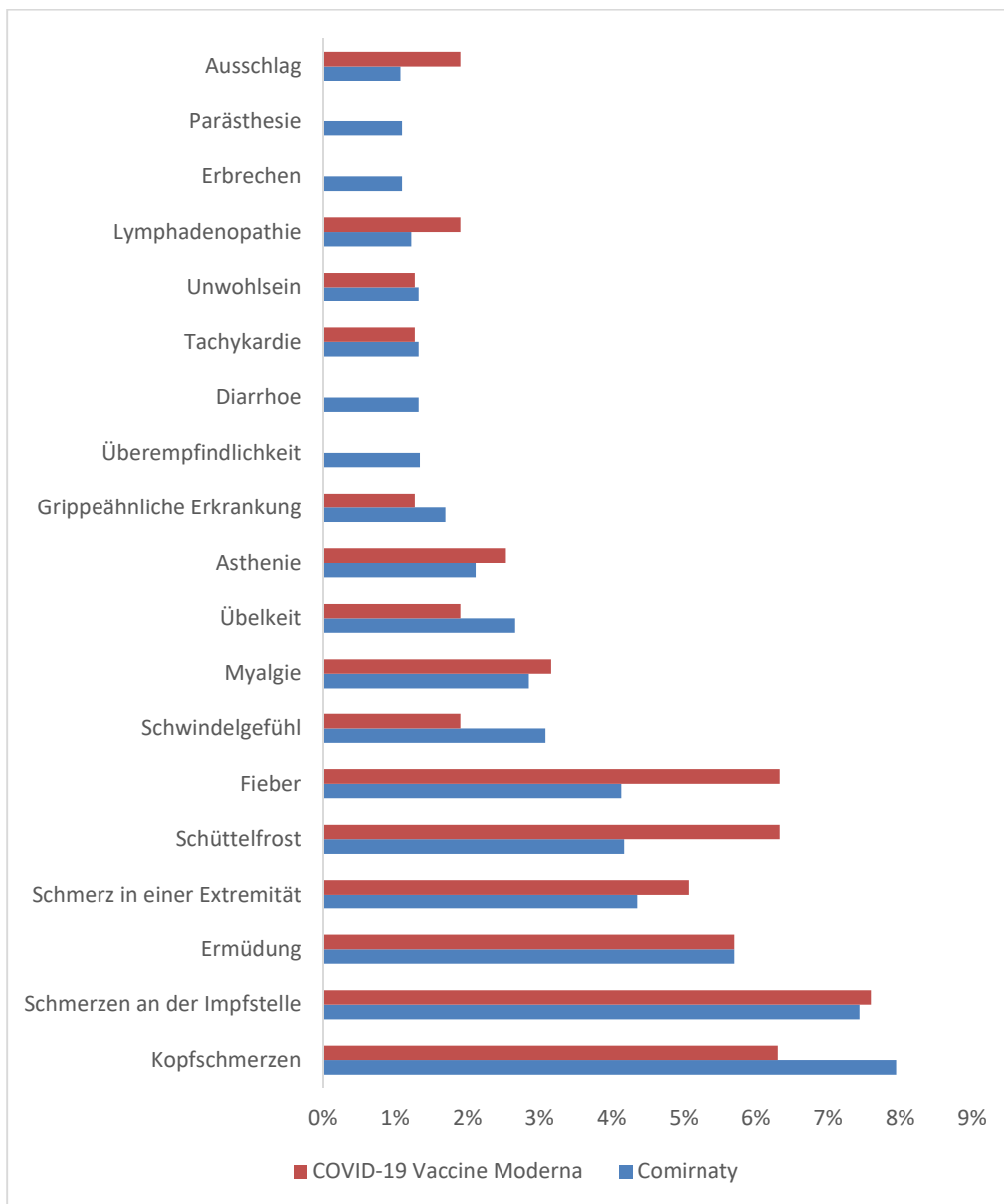


Abb. 1: Häufige gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer) und dem COVID-19-Impfstoff Moderna (Zeitraum 27.12.2020 – 31.01.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen).

Fazialisparese

Vereinzelte Fälle einer (idiopathischen) Fazialisparese (Bell-Parese) wurden in den klinischen Prüfungen beider mRNA-Impfstoffe berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist fraglich. Eine Fazialisparese führt zu einer Lähmung der Gesichtsmuskulatur. Die Ursache ist unbekannt. Die Prognose der idiopathischen Fazialisparese ist insgesamt gut, bei der ganz überwiegenden Zahl der betroffenen Patienten erfolgt innerhalb von Wochen eine vollständige Rückbildung der Lähmungserscheinung.

Kumulativ wurden dem Paul-Ehrlich-Institut zehn Fälle einer Fazialisparese bzw. Gesichtsparese innerhalb von Stunden bis zwölf Tagen nach Comirnaty-Impfung gemeldet. In zwei Fällen trat die Fazialisparese im Rahmen einer anderen Erkrankung auf. Ein Fall einer Fazialisparese, aufgetreten am Tag der Impfung, wurde nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna gemeldet. Wegen der kurzen, biologisch nicht plausiblen Latenzzeit ist der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als nicht konsistent (unwahrscheinlich) zu bewerten. Die Erkrankungsrate (Inzidenz) der idiopathischen Fazialisparese (Bell-Parese) beträgt nach Literaturangaben etwa 23 pro 100.000 Personen pro Jahr.⁴ Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl einer Fazialisparese nach Impfung mit Comirnaty und nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna ist geringer als die erwartete Zahl. Ein Risikosignal für die beiden Impfstoffe ist auf Basis der Daten nicht zu sehen.

Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 31.01.2020 wurden kumulativ 46 Fälle einer anaphylaktischen Reaktion, davon eine wahrscheinliche Doppelmeldung, berichtet, die vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration (BC)-Level 1–4 bewertet wurden (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, bei Level 4 liegen unvollständige Angaben zur klinischen Symptomatik vor).

Das mittlere Alter der 46 betroffenen Personen betrug 43,0 Jahre. Betroffen waren fünf Männer und 40 (bzw. 39) Frauen. Bei einem Fall wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

44 Meldungen bezogen sich auf den Impfstoff Comirnaty, davon 41 Meldungen auf die erste Dosis, zwei Meldungen auf die zweite Dosis, bei einer Meldung erfolgte keine Angabe zur Dosis. Ein Fall (BC-Level 4) bezog sich auf die erste

Dosis des COVID-19-Impfstoffs Moderna und in einem Fall war der Impfstoff nicht angegeben worden.

Dreizehn Meldungen entsprechen dem BC-Level 1, 15 Meldungen dem BC-Level 2 und 18 Meldungen dem BC-Level 4, da bisher keine ausreichenden Informationen mitgeteilt wurden, um eine Beurteilung der diagnostischen Sicherheit vornehmen zu können. Von den 28 BC-Level 1- und 2-Meldungen, traten die ersten Symptome bei zwölf Personen (42,9 %) innerhalb von 0 bis 15 Minuten, bei 16 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten (57,1 %), bei 25 Personen innerhalb von 0 bis 4 h und bei drei Personen später als 4 h nach Impfung auf. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten sechs betroffene Personen Adrenalin, in 19 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und bei drei Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Der Impfstoff Comirnaty wird seit dem 07.12.2020, beginnend mit U.K. und dann USA, inzwischen in zahlreichen Ländern weltweit eingesetzt. Einen Tag nach Impfstart wurden in U.K. zwei allergische Reaktionen gemeldet, bei denen es sich wahrscheinlich um Anaphylaxien handelte.⁵ Weitere Fälle wurden aus den USA berichtet.^{5,6,7} Im Beobachtungszeitraum wurden 27 Fälle nach Comirnaty-Erstimpfung gemeldet, die vom Paul-Ehrlich-Institut gemäß der Brighton Collaboration-Falldefinition mit dem Level 1 und 2 der diagnostischen Sicherheit bewertet wurden. Dies entspricht einer Melderate von etwa 14 Fällen pro eine Million Erstimpfungen. Nach Comirnaty-Zweitimpfung wurde ein Fall mit Level 2 der diagnostischen Sicherheit gemeldet.

Der überwiegende Teil der von den gemeldeten anaphylaktischen Reaktionen (BC 1 und 2) betroffenen Patienten in Deutschland (72 %) gab ein breites Spektrum verschiedenster allergischer Reaktionen oder atopischer Erkrankungen in der Vorgeschichte an. Bei den Fällen einer Anaphylaxie, die dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet wurden, waren überwiegend Frauen bis 55 Jahre betroffen (85 % aller BC-Level 1- und 2-Anaphylaxien). Der Anteil der Frauen an allen Verdachtsmeldungen des Paul-Ehrlich-Instituts in der Altersgruppe 18–60 Jahre ist mit 76 % ebenfalls sehr hoch. Im Rahmen der derzeitigen Angaben zum Impfquotenmonitoring erhält das Paul-Ehrlich-Institut sehr stark aggregierte Daten, sodass keine weitere Risikostratifizierung der Daten erfolgen kann. Zu beachten ist ferner, dass aufgrund von Meldeverzögerungen der Anzahl geimpfter Dosen als auch der Anzahl anaphylaktischer Reaktionen die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts derzeit mit Unsicherheit behaftet sind. Zudem befinden sich gemeldete Reaktionen noch in Klärung und konnten in die Berechnung nicht einbezogen werden.

Bezüglich eines möglichen Pathomechanismus ist bisher unklar, ob eine spezifische Komponente der Impfstoffe für anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen verantwortlich sein könnte.

Als auslösende Agenzien für Hyperempfindlichkeitsreaktionen kommen die in den Impfstoffen enthaltenen Lipidnanopartikel (LNP) und besonders das darin enthaltene PEG (Polyethylenglykol) in Betracht.^{2,5} Die PEG-Ketten (mit einem Molekulargewicht von etwa 2000 Da, „PEG-2000“) an der Oberfläche der Impfstoff-LNP bilden eine Hydrathülle um die Partikel, die Löslichkeit und Stabilität vermittelt (eine vergleichende Übersicht der Inhaltsstoffe der beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna zeigt Tab.1).

Pseudoallergische (nicht IgE-vermittelte) Reaktionen (sog. CARPA, „complement activation-related pseudoallergy“) sind im Zusammenhang mit Liposomen (den LNP ähnliche Lipidvesikel) in Arzneimitteln beschrieben. (Literatur siehe [2]). Als klinische Symptome dieser nicht IgE-vermittelten Hypersensitivität werden Dyspnoe, Tachypnoe, Hypo- und Hypertension kurz nach der intravenösen Verabreichung von Liposomen-haltigen Medikamenten genannt. Bei PEGylierten Partikeln könnten sie auch auf der Bindung von präexistierenden Anti-PEG-Antikörpern mit nachfolgender Komplementaktivierung beruhen.

Eine mögliche Sensibilisierung auf PEG bei Impfungen durch vorige Anwendung von Kosmetika oder Medikamenten (z. B. Macrogol-haltige Laxanzien oder Magen-Darm-Spüllösungen), die PEG enthalten, ist ebenfalls denkbar. Allergische Reaktionen nach Verwendung von PEG als Hilfsstoff in einer Vielzahl von Produkten sind beschrieben, es wird auch als „verstecktes“ Allergen bezeichnet. Über die Prävalenz von Anti-PEG-Antikörpern in der Bevölkerung ist wenig bekannt, zum Teil berichten Autoren über hohe Anteile in bestimmten Gruppen (Literatur siehe [2]).

Impfstoff		Comirnaty®	COVID-19 Vaccine Moderna
Zulassungsinhaber		BioNTech Manufacturing GmbH	Moderna Biotech Spain, S.L.
Impfstoff-Typ		mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel)	mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel)
Darreichungsform		Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (Verdünnung vor Anwendung)	Injektionsdispersion
Wirkstoff		Einzelsträngige, 5'-gekapselte Boten-RNA (mRNA), die für das virale Spike (S)- Protein von SARS-CoV-2 kodiert	Einzelsträngige, 5'-gekapselte Boten-RNA (mRNA), die für das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert
Impfdosis (mRNA)		30 µg	100 µg
Hilfsstoffe	Partikelbildende Lipide	{1,1'-[(4-Hydroxybutyl)azandiyl]bis(hexan- 6,1-diyl)}bis(2-hexyldecanoat) (Code: ALC-0315) O-[2-(Ditetradecylamino)-2-oxoethyl]-O'- methyl(polyethylenglycol 2000 Da) (Code: ALC-0159) Colfoscerilstearat (syn.: 1,2-Distearoyl- <i>sn</i> - glycero-3-phosphocholin; DSPC) Cholesterol	(Heptadecan-9-yl)(8-[(2-hydroxyethyl)[6-oxo- 6-(undecyloxy)hexyl]amino]octanoat (Code: SM-102) O-[2,3-Bis(myristoyloxy)propyl]-O'- methyl(polyethylenglycol 2000 Da) (syn.:DMGPEG2000) Colfoscerilstearat (syn.: 1,2-Distearoyl- <i>sn</i> - glycero-3-phosphocholin; DSPC) Cholesterol
	Puffersubstanzen, Salze, Zucker	Kaliumchlorid Kaliumdihydrogenphosphat Natriumchlorid Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat Saccharose	Trometamol Trometamolhydrochlorid Essigsäure Natriumacetat-Trihydrat Saccharose

Tabelle 1: Vergleich der Inhaltsstoffe der zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe (entsprechend der jeweiligen Produktinformation, mit rechtsverbindlichen deutschen Stoffbezeichnungen gemäß § 10 Abs. 6 Nr. 1 AMG)

Verzögerte lokale Reaktionen

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden Fälle verzögerter Lokalreaktion einschließlich verzögerter Hautreaktionen, z. B. Urtikaria, ausgehend von der Impfstelle, sowohl nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna als auch mit Comirnaty gemeldet. In der klinischen Prüfung der Phase III des COVID-19-Impfstoffs Moderna wurde über verzögerte Lokalreaktionen mit Rötung, Verhärtung, und Spannungsgefühl ab Tag 8 nach der Impfung berichtet. Diese Reaktionen traten bei 0,8 % der Teilnehmer nach der ersten Impfung auf und bei 0,2 % nach der zweiten Impfung. Die Beschwerden hielten etwa vier bis fünf Tage an.⁸ Zum jetzigen Zeitpunkt scheint die Melderate im Vergleich zu den in der Phase-III-Studie mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna beobachteten Häufigkeiten nicht erhöht zu sein.

Zu verzögerten Lokalreaktionen, die in klinischen Prüfungen nach Impfung mit Comirnaty beobachtet worden waren, liegen keine publizierten Daten vor. Als Pathomechanismus könnte sowohl eine Typ III-allergische Reaktion bei Entwicklung von Antikörpern gegen das Präfusions-Spikeprotein, als auch eine T-Zell-vermittelte Typ IV-Reaktion diskutiert werden.

Exemplarisch werden nachfolgend zwei Fallbeispiele vorgestellt:

Eine 38-jährige Frau wurde mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna geimpft. In den ersten zwei Tagen nach der Impfung bestanden leichte Schmerzen an der Einstichstelle. Die nächsten sieben Tage waren beschwerdefrei. An Tag 9 nach der Impfung trat eine schnell zunehmende Rötung, Schwellung, Überwärmung und Brennen sowie Verhärtung am Oberarm auf, die dann über die gesamte Außenseite des Oberarms ausgedehnt war. Allgemeinsymptome traten nicht auf. Zum Zeitpunkt der Meldung bestanden die Beschwerden noch.

Eine 41-jährige Frau wurde mit Comirnaty geimpft. Nach sieben Tagen trat plötzlich eine ausgedehnte Lokalreaktion (10 x 6 cm) mit Rötung, Schwellung, Überwärmung und Juckreiz auf. Auch hier waren die Beschwerden zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeklungen.

Erhebung mit der SafeVac 2.0-App

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zu unerwünschten Reaktionen nach Impfung nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 34.754 Personen teil. Dies entspricht 1,8 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 2.467.918 Impfungen, wobei schon 532.562 Zweitimpfungen verabreicht wurden. Diese Daten tragen dazu bei, dass die Verträglichkeit der Impfung über die klinischen Prüfungen vor der Zulassung hinaus in der breiten Anwendung noch besser beurteilt werden kann. 31.020 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 2.133 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 224 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 1.377 Personen waren älter als 80 Jahre.

Bislang am häufigsten berichtet wurden Schmerzen (n = 22.949 Reaktionen) und Schwellung (n = 5.155 Reaktionen) an der Injektionsstelle, Ermüdung (n = 12.102 Reaktionen), Kopfschmerzen (n = 10.353 Reaktionen) und Muskelschmerzen (n = 8.015 Reaktionen).

Anhang

Methodik

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 der Patientin bzw. des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, der Zulassungsinhaber über die Datenbank der EMA 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.pei.de/db-uaw) 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-aeft-tools.org/new>).

Ausgewertet wurden alle Spontanmeldungen, die seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.01.2021 eingingen. 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 Fälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Alle Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration⁹ hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte "observed-to-expected (O/E)-Analyse"¹⁰ 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.¹¹

Zudem führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bezüglich der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. sechs und zwölf Monate nach den Impfungen im Hinblick auf den Schutz vor der Erkrankung befragt werden. Eine statistische Zwischenauswertung der SafeVac 2.0-App-Befragung erfolgt nach Studienprotokoll, wenn >3.000 Personen verwertbare Angaben bis zu vier Wochen nach abgeschlossenem Impfschema zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Fallzahl besteht eine 95-prozentige Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum auch seltene unerwünschte Reaktionen zu beobachten. Der Grund für die Zwischenanalyse ist auch, dass die Angaben der Teilnehmerinnen und Teilnehmer möglichst unbeeinflusst von einer kontinuierlichen Berichterstattung erfolgen soll.

Literatur:

- (1) Dreskin CD et al: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organization Journal (2016) 9:32).
- (2) Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institut zur Corona-Impfung von Allergikern
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- (3) EMA, 28 January 2021: COVID-19 vaccine safety update Comirnaty
<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-safety-update-published>)
- (4) Victor M, Martin J. Disorders of the cranial nerves. In: Isselbacher KJ, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994: 2347-2352
- (5) Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. N Engl J Med. 30.12.2020: NEJMra2035343. doi: 10.1056/NEJMra2035343. Vorab online publiziert.
- (6) CDC COVID-19 Response Team, and Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine – United States, December 14–23, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 06.01.2021
- (7) MMWR: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021, Early release Vol 10, 2021
- (8) Baden et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 30.12.2020, update 15.01.2021: NEJM.org. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
- (9) Rüggeberg et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007:5675–5684
- (10) Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
- (11) Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*

*Das Robert Koch-Institut gibt an, dass es vorkommen kann, dass Meldungen einzelner Bundesländer vervollständigt oder korrigiert werden. Nachträgliche Änderungen können zu Abweichungen der angegebenen Zahlen führen.