

Langen, den 26.10.2021

SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.09.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 172.188 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.09.2021. Bis zum 30.09.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 107.888.714 Impfungen durchgeführt, davon 82.341.579 Impfungen mit Comirnaty, 9.668.138 Impfungen mit Spikevax, 12.692.700 Impfungen mit Vaxzevria und 3.186.297 Impfungen mit dem COVID-19 Vaccine Janssen. 94.281 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 25.713 Verdachtsfälle zu Spikevax, 45.178 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 6.243 Meldungen zu COVID-19 Vaccine Janssen. In 773 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,6 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,2 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.

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



Inhalt

1. Einleitung.....	4
2. Zusammenfassung und Fazit	4
2.1. Myokarditis und Perikarditis.....	4
2.2. Anaphylaxie	5
2.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS).....	6
2.4. Guillain-Barré-Syndrom	7
2.5. Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie (ITP).....	7
2.6. Thrombose	8
2.7. Auffrischungsimpfungen	9
2.8 Impfung bei Schwangeren	9
3. COVID-19-Impfungen	10
4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen.....	11
4.1. Übersicht.....	11
4.2. Ausgang der gemeldeten Reaktionen	13
4.3. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen	14
5. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren	15
5.1. Übersicht über Verdachtsfallmeldungen bei Kindern und Jugendlichen	16
5.2. Verlauf und Ausgang der Verdachtsmeldungen	17
5.3. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).....	18
6. Verdachtsfallmeldungen nach Auffrischungsimpfung.....	21
7. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)	22
7.1. Myokarditis und/oder Perikarditis	22
7.1.1. Meldungen Myo-/Perikarditis nach mRNA-Impfstoffen	22
7.1.2. Melderaten Myo-/Perikarditis nach mRNA-Impfstoffen	24
7.1.3. Observed-versus-Expected-Analyse der Verdachtsfallmeldungen einer Myokarditis nach mRNA-Impfstoffen	26
7.1.4. Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach adenoviralen Vektorimpfstoffen	27

7.1.5. Ausgang der Meldungen einer Myo-/Perikarditis	27
7.2. Anaphylaktische Reaktionen	29
7.3. Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	29
7.4. Thrombose mit Thrombozytopenie	31
7.5. Observed-versus-Expected Analysen (OvE) weiterer ausgewählter AESI. 33	
7.5.1. Thrombozytopenie / Immunthrombozytopenie (ITP).....	33
7.5.2. Lungenembolie	37
7.5.3. Sinusvenenthrombose	38
8. SafeVac-2.0-Erhebung	41
9. Anhang	42
9.1. Methodik	42
9.2. Literatur	46

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 COVID-19 Vaccine 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 Sommer 2021 wurde mit Auffrischungsimpfungen mit mRNA-Impfstoffen bei bestimmten Personengruppen begonnen.

Im Folgenden werden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammengefasst, die das Paul-Ehrlich-Institut seit Beginn der Impfkampagne bis zum 30.09.2021 aus Deutschland erhalten hat.

2. Zusammenfassung und Fazit

2.1. Myokarditis und Perikarditis

Zu den bekannten, sehr seltenen Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe zählen Myokarditis und Perikarditis, wobei insbesondere junge Männer sowie männliche Kinder und Jugendliche nach der zweiten Impfung betroffen sind. Typischerweise treten erste Beschwerden innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung auf.¹⁻¹⁵ Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels und Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels, der äußeren Umhüllung des Herzens. In beiden Fällen verursacht das körpereigene Immunsystem die Entzündung als Reaktion auf eine Infektion oder einen anderen Auslöser. Die publizierten Daten zeigen,

dass die meisten Patienten mit einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen gut auf Behandlung und Ruhe ansprechen und sich schnell besser fühlen, wenngleich im Einzelfall schwerwiegendere Verläufe nicht ausgeschlossen werden können.¹⁻¹⁵

Mehr als 92 Millionen Impfdosen Comirnaty und Spikevax sind bis einschließlich 30.09.2021 in Deutschland verimpft worden. Im Rahmen der Spontanberichterfassung sind bis zum 30.09.2021 insgesamt 1.243 Verdachtsmeldungen einer Myo-/Perikarditis unabhängig vom Kausalzusammenhang mit der jeweiligen Impfung berichtet worden, wobei die Melderate bei Jungen und männlichen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren sowie jungen Männern unter 30 Jahren am höchsten war.

Die Spontandaten aus Deutschland weisen darauf hin, dass das Risiko nach Spikevax bei jungen Männern und Frauen höher als nach Comirnaty sein könnte. Ein höheres Risiko der Myokarditis bei jungen Männern (< 30 Jahre) wurde offenbar auch in Kanada¹⁶ und in einer Metaanalyse von vier Registerstudien in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden gefunden, wobei die Auswertungen derzeit noch nicht abgeschlossen und auch noch nicht publiziert sind. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat demgegenüber in vier Versichertendatenbanken keinen signifikanten Unterschied der Myokarditisrate zwischen beiden mRNA-Impfstoffen festgestellt, wobei die Schätzer aufgrund der weiten Konfidenzintervalle und der Heterogenität der Studienergebnisse mit Unsicherheiten verbunden sind.¹⁷

2.2. Anaphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten beobachtete Komplikationen aller vier zugelassenen COVID-19-Impfstoffe. Die Melderate einer Anaphylaxie (Brighton Collaboration BC Level 1-4)¹⁸ beträgt in Deutschland mit Stand 30.09.2021 ca. sechs Fälle auf eine Million Erstimpfungen für jeden der beiden mRNA-Impfstoffe und ca. ein bis zwei Fälle auf eine Million Zweitimpfungen. Die Melderate einer anaphylaktischen Reaktion nach Brighton Collaboration Level 1-4 ist für Vaxzevria in Deutschland etwa gleich hoch wie für die beiden mRNA-Impfstoffe und mit zwei Fällen pro eine Million Impfungen etwas niedriger für COVID-19 Vaccine Janssen.

Gemäß Fachinformationen der beiden mRNA-Impfstoffe und von Vaxzevria sollte Personen, die nach der ersten Impfdosis eine anaphylaktische Reaktion entwickelt haben, keine zweite Impfdosis verabreicht werden. Die Ergebnisse retrospektiver

Studien^{19, 20} weisen allerdings darauf hin, dass Personen, die mit allergischen Sofortreaktionen einschließlich Symptomen, die eine anaphylaktische Reaktion vermuten lassen, nach einer ordnungsgemäßen allergologischen Diagnostik gefahrlos wiedergeimpft werden konnten, da die Patienten zumeist keine echte (Immunglobulin-E-vermittelte) allergische Sofortreaktion aufwiesen.

Um die impfenden Ärzte beim Umgang mit Personen mit positiver Allergieanamnese in Bezug auf die COVID-19-Impfung zu unterstützen, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands ein Flussdiagramm entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt. Damit soll ein Beitrag zu einer größeren Sicherheit bei der Anwendung von COVID-19-Impfstoffen geleistet werden. Der Beitrag ist in [Ausgabe 1/2021](#) des Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (www.pei.de/bulletin-sicherheit) erschienen.

2.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)

Als schwerwiegende, in einigen wenigen Fällen auch tödliche Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen wurde sehr selten ein neues Syndrom berichtet, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist. Die Thrombosen treten hierbei oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen auf, wie beispielsweise in zerebralen Hirnvenen, Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen. 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.²¹⁻²⁷ Dieses Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).²⁸ Dabei scheint es sich ersten Ergebnissen²⁹ zufolge um transiente Antikörper zu handeln, die bei den untersuchten Personen, die zuvor ein TTS entwickelt hatten, zumeist innerhalb von zwölf Wochen nicht mehr nachweisbar waren. Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum sehr viel seltener nach der zweiten als nach der ersten Impfung mit Vaxzevria ein TTS in Deutschland berichtet wurde. Ganz besonders wichtig ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung des TTS. Verschiedenste Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Behandlung und

Therapie des neuen Syndroms publiziert, darunter die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).³⁰⁻³²

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine 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.

2.4. Guillain-Barré-Syndrom

Sehr selten können Personen, die mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen geimpft wurden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) entwickeln. Die Melderate eines GBS nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff war sehr niedrig mit einer Meldung pro ca. 100.000 bzw. 120.000 Impfdosen.

2.5. Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie (ITP)

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise Blutzellen, sogenannte Blutplättchen, angreift, die für eine normale Blutgerinnung benötigt werden. Eine sehr niedrige Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie) kann zu Blutungen führen und schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben.

In Übereinstimmung mit Literaturdaten^{33,34} hatten wiederholte Auswertungen des Paul-Ehrlich-Instituts in den vergangenen Monaten einen Hinweis auf ein Risikosignal für Thrombozytopenie nach Impfung mit Vaxzevria ergeben. Weniger eindeutig war das Ergebnis für COVID-Vaccine Janssen. Für beide mRNA-Impfstoffe ist auf der Basis der Spontanmeldungen aus Deutschland kein Risikosignal verifizierbar. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency)

bewertete im Rahmen seines Treffens vom 27. bis 30.9.2021 internationale Meldungen einer Immunthrombozytopenie (ITP), die nach der Impfung mit Vaxzevria sowie nach COVID-19 Vaccine Janssen gemeldet worden waren. Die berichteten Fälle einer ITP traten zumeist innerhalb von vier Wochen nach Impfung auf. Der Ausschuss empfahl, die Produktinformationen für beide Impfstoffe zu aktualisieren, um ITP als unerwünschte Wirkung mit unbekannter Häufigkeit aufzunehmen. Wenn eine Person eine ITP in der Vorgeschichte hat, sollte vor der Impfung das Risiko der Entwicklung niedriger Blutplättchenwerte bedacht werden. Nach der Impfung mit einem dieser Impfstoffe wird eine Überwachung der Blutplättchenzahl empfohlen.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird Verdachtsmeldungen einer Thrombozytopenie bzw. Immunthrombozytopenie nach COVID-19-Impfstoffen weiterhin intensiv recherchieren und analysieren.

2.6. Thrombose

In mehreren Studien wurde das potenzielle Thromboserisiko der COVID-19-Impfstoffe (zumeist Comirnaty und Vaxzevria) untersucht.^{14,33,35,36} Allerdings waren die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht konsistent, sodass es schwierig ist, aus den Studien eine eindeutige Aussage in Hinblick auf ein potenzielles Thromboserisiko nach COVID-19-Impfstoffen abzuleiten. Sofern in den Studien auch SARS-CoV-2-Infektionen und das Risiko für Thrombosen untersucht worden waren, war das Risiko nach Virusinfektion stets höher als nach Impfung.

Der PRAC hat auf seiner letzten Sitzung seltene Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) nach COVID-19 Vaccine Janssen ausgewertet. VTE war bereits im Rahmen der Zulassung als potenzielles, weiter zu untersuchendes Signal aufgefallen, da in der großen klinischen Prüfung, die zur Zulassung dieses Impfstoffs führte, in der geimpften Gruppe ein höherer Anteil an VTE-Fällen beobachtet wurde als in der Placebogruppe. Der PRAC hat inzwischen zusätzliche Erkenntnisse aus der oben beschriebenen Studie sowie Daten aus einer weiteren großen klinischen Prüfung, in der allerdings kein Anstieg venöser thromboembolischer Ereignisse bei geimpften Personen festgestellt worden war, bewertet. In der Zusammenschau aller Daten einschließlich internationaler Spontanmeldungen kam der PRAC zu dem Schluss, dass eine begründete Möglichkeit besteht, dass seltene Fälle von VTE mit der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen in Zusammenhang stehen könnten.

Eine Analyse der Spontanmeldungen aus Deutschland über Lungenembolien ergab für alle vier Impfstoffe kein Signal. Die Meldungen einer Sinusvenenthrombose ohne Angabe einer Thrombozytopenie nach Vaxzevria an das Paul-Ehrlich-Institut waren im Zeitintervall bis zum 30.09.2021 höher als statistisch zufällig erwartet, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Fälle wegen fehlender Angaben der Thrombozytenzahl in Wirklichkeit einem TTS entsprechen. Möglicherweise hat auch eine insgesamt erhöhte Aufmerksamkeit für Sinusvenenthrombosen nach Vaxzevria zu einer erhöhten Meldebereitschaft geführt. Für Comirnaty, Spikevax und COVID-19 Vaccine Janssen konnte kein Risikosignal hinsichtlich Sinusvenenthrombosen identifiziert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Auswertungen der Meldungen seltener venöser Thrombosen durchführen.

2.7. Auffrischungsimpfungen

Comirnaty ist seit dem 04.10.2021 zusätzlich als Auffrischungsimpfung (dritte Dosis) zugelassen. Laut Zulassung kann die dritte Dosis mindestens sechs Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren intramuskulär verabreicht werden. Bei schwer immunsupprimierten Personen kann laut Zulassung die dritte Dosis Comirnaty oder Spikevax (je nach verwendetem initialem Impfstoff) bereits ab 28 Tage nach der zweiten Impfung verabreicht werden. Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat eine Auffrischungsimpfung für bestimmte Alters-, Risiko- und Berufsgruppen empfohlen. Die Auswertung der gemeldeten Verdachtsfälle einer Nebenwirkung bis zum 30.09.2021 nach Auffrischungsimpfung haben kein zusätzliches Risikosignal ergeben.

2.8 Impfung bei Schwangeren

Die STIKO empfiehlt seit dem 10.09.2021 eine COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen für Schwangere ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel und für Stillende. Das Paul-Ehrlich-Institut nimmt die Impfempfehlung hier zum Anlass, auf die gemeinsame Studie mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryotoxikologie der Charité in Berlin hinzuweisen. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werden Verträglichkeit und Sicherheit der mRNA-Impfstoffe in der Schwangerschaft untersucht (www.embryotox.de). Der Schwangerschaftsverlauf und das Befinden des Neugeborenen nach Impfung der

Mutter sollen systematisch erfasst und ausgewertet werden. Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse werden zwischen der exponierten Studienkohorte und einer Kontrollkohorte verglichen. In die exponierte Kohorte werden Schwangere eingeschlossen, die während oder kurz vor der Schwangerschaft mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden und mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) Embryonaltoxikologie Kontakt aufnehmen. Beim Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie werden nach einem standardisierten Verfahren anamnestische und demografische Daten erfasst. Im Rahmen einer Nachbeobachtung werden später Daten zum Schwangerschaftsverlauf, zum Schwangerschaftsausgang und zum Neugeborenen erhoben. Die Rekrutierung der Schwangeren und die Datenerfassung im Rahmen der geplanten Impfstudie wird in die allgemeine Beratungstätigkeit der Einrichtung integriert. Die Ersterfassung exponierter Schwangerer erfolgt in den meisten Fällen anlässlich einer individuellen Beratung am Telefon. Weitere Informationen zur Studie sind unter www.embryotox.de einsehbar.

Da im September 2021 vergleichsweise wenige Impfdosen verabreicht wurden und auch die Zahl der Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung kontinuierlich abnimmt, wird das Paul-Ehrlich-Institut zukünftig die Frequenz der Sicherheitsberichte auf alle zwei Monate reduzieren. Sollten in der Zwischenzeit sicherheitsrelevante Erkenntnisse gewonnen werden, werden diese zeitnah auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlicht.

3. COVID-19-Impfungen

In Tabelle 1 sind die bis zum 30.09.2021 in Deutschland nach den Angaben des Robert Koch-Instituts verimpften Dosen der COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe aufgeführt. 53.682.694 Menschen waren bis zu diesem Zeitpunkt laut Robert Koch-Institut bereits vollständig geimpft.

Tabelle 1: Bis zum 30.09.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich)

Impfstoff	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis	Auffrisch-impfung
Comirnaty	82.341.579	39.739.132	41.864.164	738.283
Spikevax	9.668.138	4.460.412	5.177.336	30.390
Vaxzevria	12.692.700	9.237.104	3.455.596	**
COVID-19 Vaccine Janssen*	3.186.297	(3.185.598)	3.185.598	699
GESAMT	107.888.714	53.436.648	53.682.694	769.372

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

**Das Robert Koch-Institut gibt an, dass mit Vaxzevria gemeldete Auffrischungsimpfungen als unplausibel erachtet werden. In diesen Fällen wird von einer Falschangabe des verwendeten Impfstoffs ausgegangen. Diese Impfungen werden in der Übersicht nicht erwähnt.

4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

4.1. Übersicht

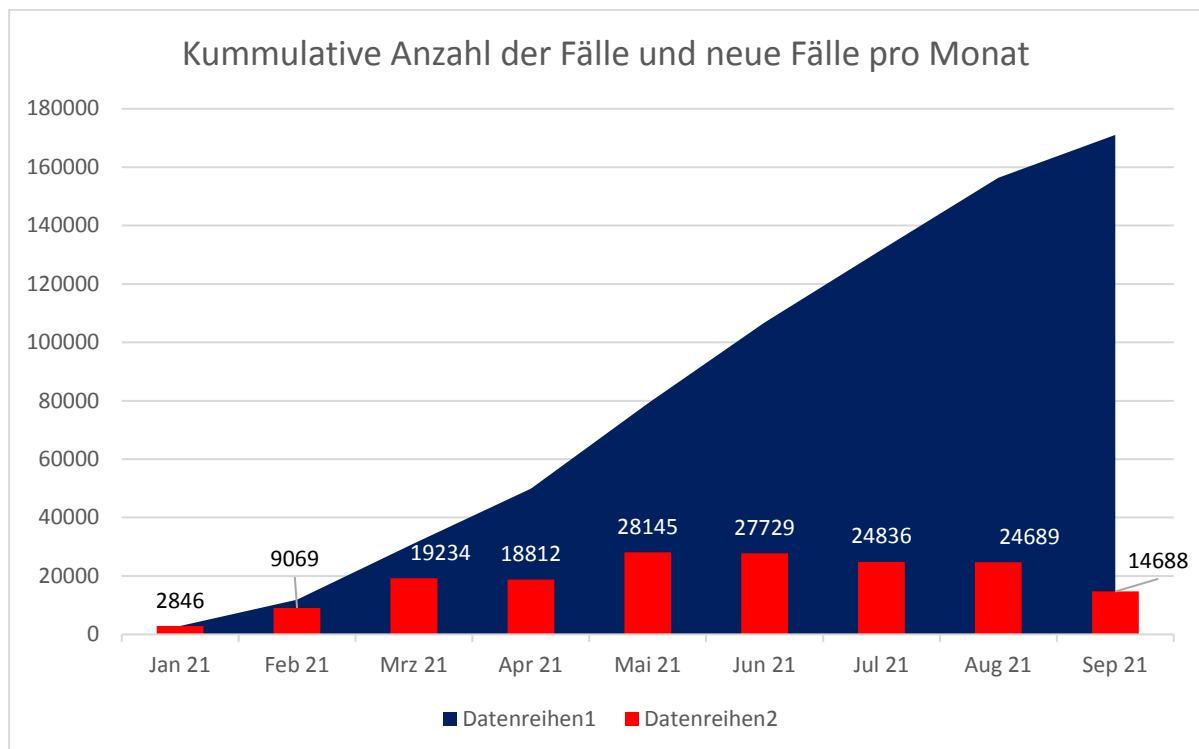
Bis zum 30.09.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 172.188 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,6 Verdachtsfälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 Verdachtsfälle (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 30.09.2021 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 30.09.2021

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	94.281	12.939 (13,7 %)	1,1	0,16
Spikevax	25.713	1.493 (5,8 %)	2,7	0,15
Vaxzevria	45.178	5.751 (12,7 %)	3,6	0,45
COVID-19 Vaccine Janssen	6.243	560 (9,0 %)	2,0	0,18
Impfstoff unbekannt	773	311 (40,2 %)		
GESAMT	172.188	21.054 (12,2 %)	1,6	0,2

Die Anzahl der Verdachtsfälle einer Nebenwirkung, die dem Paul-Ehrlich-Institut kumulativ und pro Monat gemeldet wurden, ist in Abbildung 1 dargestellt.

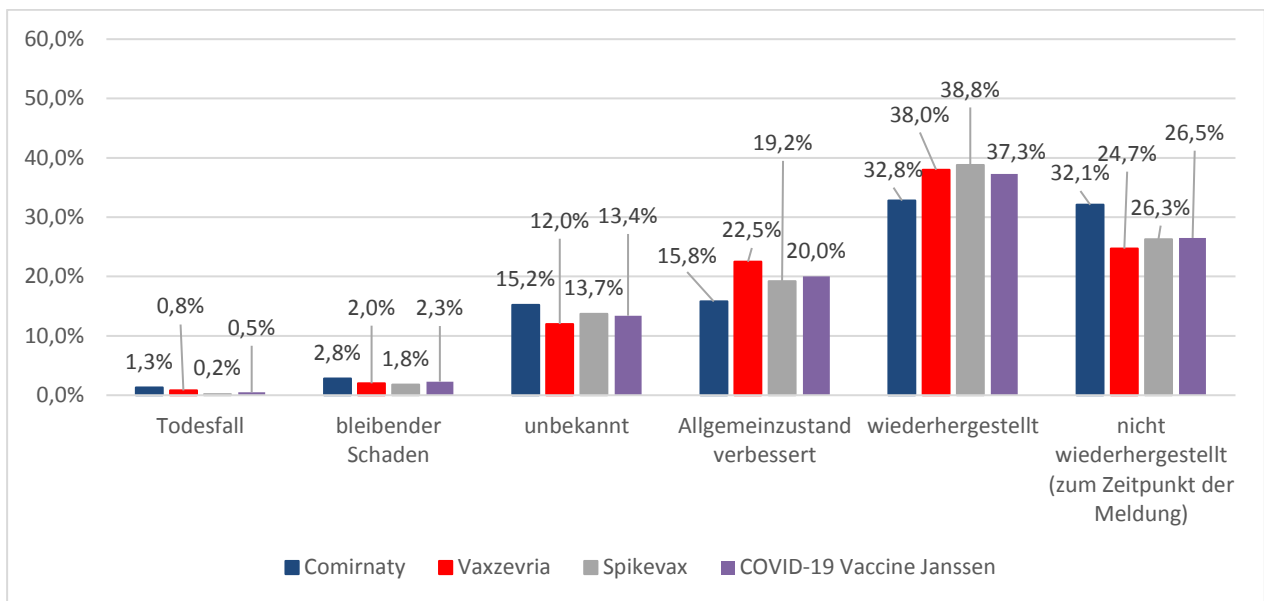
Abbildung 1: Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut seit 01.01.2021 (kumulativ = blaue Kurve und pro Monat = rote Balken)



4.2. 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

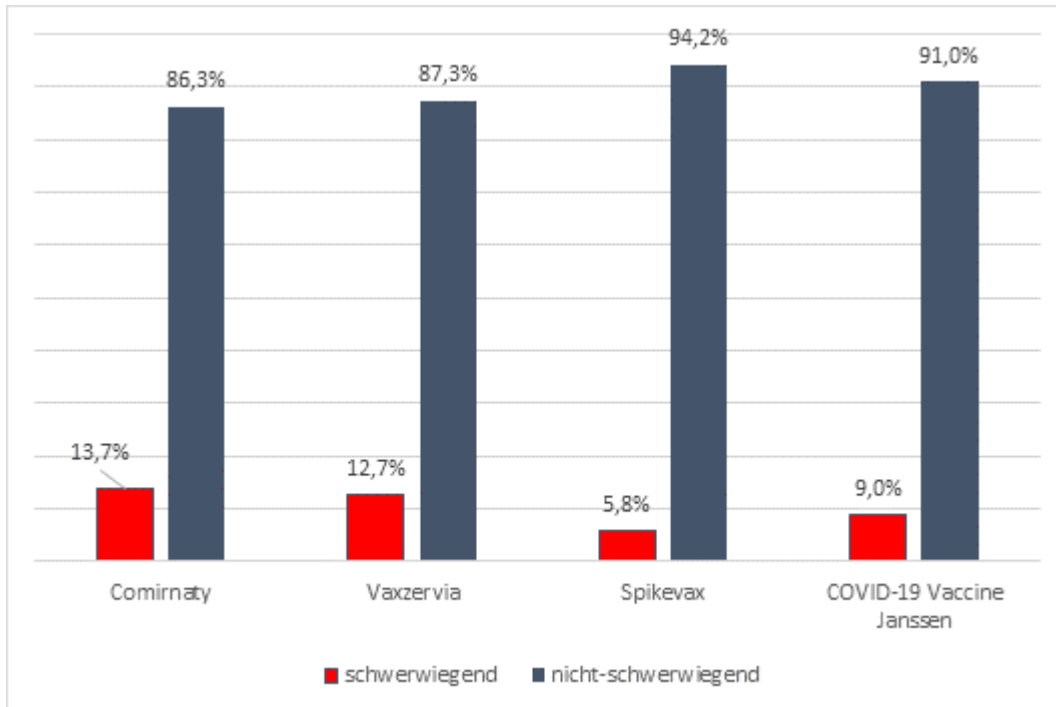


Bitte beachten: Rechnerisch wurde auf- bzw. abgerundet, sodass die Summe der Prozentzahlen von 100 % abweichen kann.

4.3. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 21.054 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. 12.939 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 1.493 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit Spikevax, 5.751 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria und 560 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19 Vaccine Janssen auf. In 311 Verdachtsfällen wurde der Name des Impfstoffs nicht angegeben. In Abbildung 3 sind die prozentualen Anteile der Meldungen schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

Abbildung 3: Anteil der gemeldeten schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe



In 1.802 Verdachtsfallmeldungen wurde über einen tödlichen Ausgang in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung berichtet. Eine Analyse der Daten ergibt keine wesentliche Änderung zur Auswertung der vorhergehenden Sicherheitsberichte.

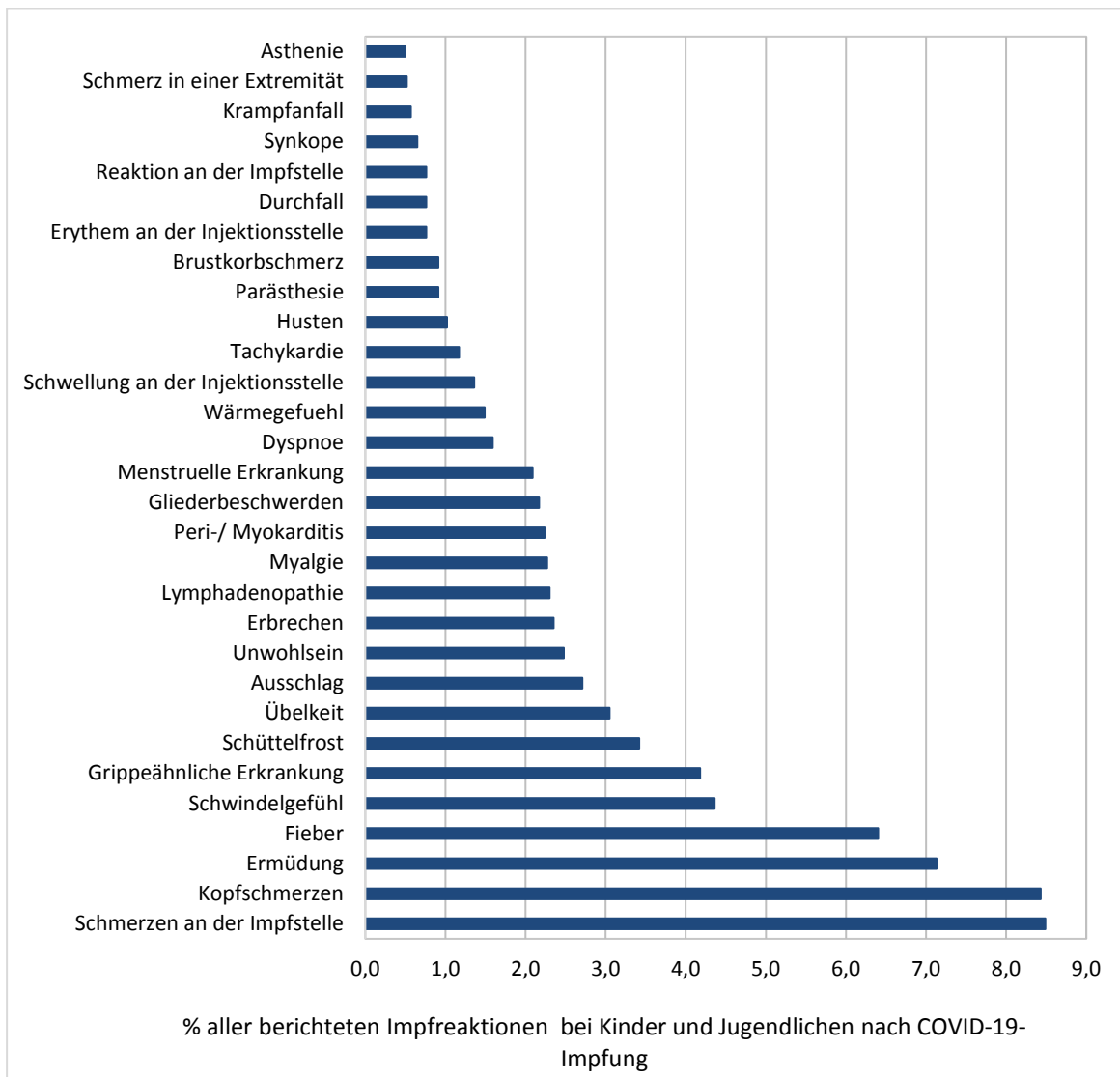
5. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

Am 16.08.2021 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) eine COVID-19-Impfempfehlung für alle Kinder und Jugendliche ab dem Alter von zwölf Jahren gegeben und damit die initiale Impfempfehlung erweitert. Comirnaty und Spikevax sind von der Europäischen Kommission ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen.

5.1. Übersicht über Verdachtsfallmeldungen bei Kindern und Jugendlichen

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2021 insgesamt 1.809 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung gemeldet worden, in denen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen mindestens eine Impfreaktion berichtet worden ist. 22,4 % der Verdachtsfallmeldungen beschrieben schwerwiegende unerwünschte Reaktionen. Bei 1.744 Fällen wurde der Impfstoff Comirnaty und in 26 Fällen der Impfstoff Spikevax verabreicht. Bezogen auf die extrapolierten Impfdosen (siehe Methodik im Anhang) sind dies 0,51 Verdachtsfallmeldungen auf 1.000 Impfdosen Comirnaty und 0,85 Verdachtsfallmeldungen auf 1.000 Impfdosen Spikevax. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Ermüdung und Fieber berichtet (Abbildung 4). Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden zudem auch 31 Verdachtsfälle zu vektorbasierten Impfstoffen berichtet, die keine Zulassung für die Impfung von Kindern besitzen.

Abbildung 4: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen in Prozent aller berichteten unerwünschten Reaktionen nach COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen (mehrere Reaktionen können pro Fall berichtet werden)



5.2. Verlauf und Ausgang der Verdachtsmeldungen

Bei 60 % der Impflinge waren zum Zeitpunkt der Meldung die unerwünschten Reaktionen vollständig wieder abgeklungen bzw. waren verbessert, 25,6 % waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt und bei 13,6 % der Kinder und Jugendlichen war der Ausgang unbekannt.

Fünf der 1.809 Verdachtsfallmeldungen beziehen sich auf einen tödlichen Ausgang im Abstand von zwei bis 24 Tagen nach Impfung mit Comirnaty. Ein Todesfall betrifft eine weibliche 16-jährige Jugendliche, die im Zusammenhang mit einer Arrhythmie verstarb. Bei drei verstorbenen männlichen Jugendlichen bestanden schwere Vorerkrankungen. Berichtet wurden Multiorganversagen, Lungenblutung, disseminierte intravasale Gerinnung, septischer Schock und Fieber in einem Fall (männlich, 14 Jahre), Fieber und zirkulatorischer Kollaps im zweiten Fall (männlich, 15 Jahre) und Lungenembolie im dritten Fall (männlich, 16 Jahre). In den drei Fällen ist der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilbar, jedoch sind Beschwerden und Erkrankungsverlauf unterschiedlich und haben keine klinischen Gemeinsamkeiten. Bei einem vierten verstorbenen Jungen (12 Jahre) sind sehr wenige, insgesamt unzureichende Informationen zum Verlauf und den Todesumständen bekannt.

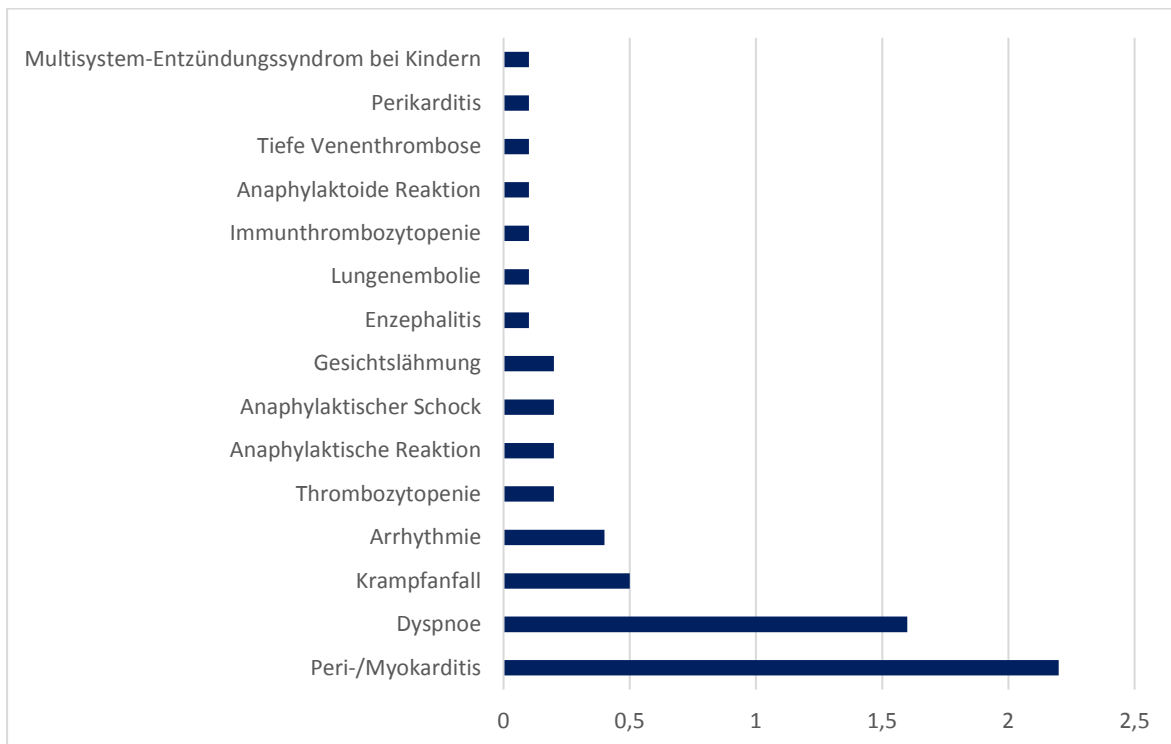
Bei insgesamt neun Jugendlichen (fünf männliche und vier weibliche Jugendliche) im Alter von 13 bis 17 Jahren wurden Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Comirnaty Impfung berichtet, die als bleibender Schaden beschrieben wurden. In einem Fall (männlich, 16 Jahre) wurde eine durch die Injektion verursachte Hautnarbe gemeldet. In einem Fall (weiblich, 16 Jahre) wurde koinzident, aber nicht ursächlich ein Hodgkin-Lymphom im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung diagnostiziert. Eine 17-jährige Jugendliche entwickelte eine Lungenembolie zwei Monate nach Impfung mit Comirnaty. Es waren Risikofaktoren bei der Jugendlichen bekannt. Bei einem 16-jährigen männlichen Jugendlichen wurde ein über mehrere Monate anhaltender Durchfall berichtet, dessen Ursache unklar ist. In fünf Fällen wurde ein Diabetes mellitus Typ 1 (zwei weibliche und drei männliche Jugendliche) in unterschiedlichem Abstand von einem Tag bis zu einem Monat nach Impfung berichtet. Bei einer Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen von 24 auf 100.000 Kinder/Jugendlichen pro Jahr ist die gemeldete Anzahl nach Comirnaty deutlich geringer als erwartet und weist nicht auf ein Risikosignal hin.³⁷

5.3. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Der prozentuale Anteil unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (Events of special interest, AESI) nach beiden mRNA-Impfstoffen, die mehr als einmal berichtet wurden, ist bezogen auf die Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen in Abbildung 5 aufgeführt. Dabei fallen ähnlich wie bei Erwachsenen Meldungen einer Myo-/Perikarditis auf. Bis zum 30.09.2021 wurden dem Paul-

Ehrlich-Institut 98 Meldungen einer Myo-/Perikarditis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren berichtet, davon zwei Fälle einer Myokarditis bei zwei männlichen Jugendlichen nach Spikevax und 96 Fälle einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty, acht Mädchen und weibliche Jugendliche und 85 Jungen und männliche Jugendliche. In drei Meldungen wurde das Geschlecht nicht angegeben. Die Mehrzahl der Meldungen nach Comirnaty bezog sich auf Jungen und männlichen Jugendliche nach der zweiten Impfung (n=58). Unter Berücksichtigung der kalkulierten Impfquote (DIM-Daten des RKI und IQVIA-Daten aus dem niedergelassenen Bereich) berechnet sich eine Melderate von einem Fall einer Myo-/Perikarditis auf 13.812 Zweitimpfungen Comirnaty bei Jungen und männlichen Jugendlichen und bei Imputation (Methode, um fehlende Daten in statistischen Erhebungen in der Datenmatrix zu vervollständigen, s. Methodenteil) fehlender Angaben zur Dosis und zum Geschlecht) ein Fall auf 12.188 Zweitimpfungen Comirnaty. Bei weiblichen Kindern und Jugendlichen war die Melderate einer Myo-/Perikarditis nach zweiter Dosis Comirnaty mit einer Meldung auf ca. 210.000 bis 250.000 Zweitimpfungen deutlich niedriger (siehe Kapitel 7.1).

Abbildung 5: Meldungen über unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse, die mehr als einmal berichtet wurden; dargestellt als prozentualer Anteil aller gemeldeten unerwünschten Reaktionen



Bei drei Jugendlichen (zwei männliche, eine weibliche Person) wurde ein Pädiatrisches Inflammatorisches Multiorgansyndrom (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS, multisystem inflammatory syndrome, auch als multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, bezeichnet) im zeitlichen Zusammenhang von etwa vier Wochen nach Comirnaty-Impfung berichtet. Zu zwei der drei Meldungen liegen dem Paul-Ehrlich-Institut derzeit keine weiteren Informationen vor, um die Fälle abschließend beurteilen zu können. In dem Fall der 17-jährigen Jugendlichen, die im letzten Bericht beschrieben wurde und als Level 1 der Falldefinition der Brighton Collaboration definiert worden war, haben weiterführende serologische Untersuchungen den Verdacht bestätigt, dass die Jugendliche zuvor höchst wahrscheinlich eine asymptomatische SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatte. Die Jugendliche ist inzwischen wieder genesen.

6. Verdachtsfallmeldungen nach Auffrischungsimpfung

Als Verdachtsfallmeldung einer Nebenwirkung oder Impfkomplication nach Auffrischungsimpfung wurde eine Meldung definiert, bei der für die Impfstoffe Comirnaty, Spikevax und Vaxzevria die dritte und für COVID-19 Vaccine Janssen die zweite Impfdosis angegeben wurde. In einigen Fällen wurden auch heterologe Impfschemata berichtet.

87 Meldungen wurden im Zusammenhang mit einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty gemeldet. Betroffen waren 52 Frauen und 33 Männer, in zwei Fällen wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt. Das mittlere Alter betrug 75,6 Jahre (12 bis 92 Jahre; es ist fraglich, ob bei einem 12-jährigen Jugendlichen die Dosis korrekt angegeben wurde). In 24 der 87 Meldungen wurden schwerwiegende Reaktionen mitgeteilt. Die Melderate betrug 0,1 pro 1.000 Impfungen und für schwerwiegende Reaktionen 0,03 pro 1.000 Meldungen und ist damit deutlich geringer als die Melderate nach der Gesamtzahl aller Impfdosen (siehe 4.1).

In elf Fällen bei drei Männern und acht Frauen mit einem mittleren Alter von 82,5 Jahren (69-89 Jahre) wurde ein tödlicher Ausgang im Abstand von einem bis zwölf Tagen nach der Impfung berichtet. In einem Fall wurde eine zerebrale Thrombose in unbekanntem Abstand zur Impfung und in einem weiteren Fall die Verschlechterung der Grunderkrankung drei Tage nach Impfung mitgeteilt. In den anderen Fällen war die Todesursache unbekannt. Insgesamt fehlen zu allen elf Meldungen wichtige klinische Angaben, sodass eine Bewertung nicht möglich ist.

Nach Impfung mit Spikevax wurden 14 Verdachtsfälle berichtet. Betroffen waren elf Frauen und drei Männer. Die Personen waren 23 bis 89 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 49,4 Jahre. In drei Fällen wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet: ein plötzlicher Tod bei einer 89 Jahre alten Person mit multiplen Risikofaktoren, eine Lungenembolie und eine fieberhafte Impfreaktion. Die Melderate betrug 0,5 pro 1.000 Auffrischungsimpfungen und 0,1 schwerwiegende Reaktionen auf 1.000 Auffrischungsimpfungen.

Nach Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen wurden vier Fälle bei Männern im Alter von 18 bis 80 Jahre gemeldet. Zwei Fälle waren schwerwiegend, beide Male wurde eine Myokarditis berichtet. Ein Todesfall wurde nicht berichtet.

Mit Vaxzevria wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) keine Auffrischungsimpfungen durchgeführt.

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

Vom Paul-Ehrlich-Institut wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet. Ausgewählte Ergebnisse, die im besonderen Fokus stehen, werden im Folgenden beschrieben.

7.1. 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. Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels. Männer zwischen 20 und 50 Jahren scheinen das höchste Risiko für eine Perikarditis zu haben.

7.1.1. Meldungen Myo-/Perikarditis nach mRNA-Impfstoffen

In den folgenden Tabellen 3 und 4 werden die gemeldeten Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Comirnaty und Spikevax dargestellt. Separat dargestellt werden die Fälle eines heterologen Impfschemas, in denen Comirnaty nach vorausgegangener Impfung mit einem anderen COVID-19-Impfstoff (z. B. Vaxzevria) verabreicht wurde.

Tabelle 3: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty nach Alter, Geschlecht und Impfdosis

Comirnaty									
	Gesamt	Männer				Frauen			
Alter (Jahren)		D1	D2	D k.A.	Heterol. Schema	D1	D2	D k.A.	Heterol. Schema
12-17	96	17	58	10	0	4	3	1	0
18-29	296	40	154	42	3	12	25	13	2
30-39	154	28	48	19	1	16	22	19	1
40-49	114	15	37	4	2	14	28	9	2
50-59	121	14	28	11	5	16	26	19	1
60-69	44	7	13	2	2	7	9	3	0
70-79	37	6	12	4	1	4	9	1	0
80+	15	2	3	2	0	1	5	2	0
k.A.	53	19	13	2	0	12	2	1	0
Gesamt	930	148	366	96	14	86	129	68	6

D1: Dosis 1; D2: Dosis 2; k.A.: keine Angabe; Heterol. Schema: Heterologisches Impfschema; die Gesamtzahl von 930 errechnet sich aus 913 Meldungen plus 17 Meldungen ohne Angabe des Geschlechts; TTO (Time-To-Onset; Zeit nach Impfung bis Symptombeginn): Median 5 Tage, Mittelwert 12,6 Tage (Bereich 0 bis 180 Tage).

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

Spikevax									
	Gesamt	Männer				Frauen			
Alter (Jahren)		D1	D2	D k.A.	Heterol. Schema	D1	D2	D k.A.	Heterol. Schema
12-17	2	0	2	0	0	0	0	0	0
18-29	136	8	79	20	2	2	23	2	0
30-39	51	4	31	6	0	2	4	3	1
40-49	22	3	10	3	0	0	5	1	0
50-59	19	0	10	0	0	3	4	2	0
60-69	2	1	1	0	0	0	0	0	0
70-79	4	0	2	0	0	0	2	0	0
80+	1	1	0	0	0	0	0	0	0
k.A.	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Gesamt	238	17	136	29	2	7	38	8	1

D1: Dosis 1; D2: Dosis 2; k.A.: keine Angabe; Heterol. Schema: Heterologisches Impfschema; die Gesamtzahl von 241 errechnet sich aus 238 Meldungen plus 3 Meldungen ohne Angabe des Geschlechts; TTO (Time-To-Onset): Median 3 Tage, Mittelwert 7 Tage (Bereich 0 bis 124 Tage).

7.1.2. Melderaten Myo-/Perikarditis nach mRNA-Impfstoffen

Die Melderaten bei Männern und Frauen nach Altersgruppe unter Berücksichtigung der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Daten einer Auswertung einer repräsentativen Anzahl niedergelassener, impfender Ärzte sind in Tabelle 5 dargestellt (in einer Sensitivitätsanalyse wurde eine potenzielle Untererfassung der Impfquote bei Erwachsenen berücksichtigt, die zu ähnlichen Ergebnissen mit geringfügig niedrigeren Schätzern führt, hier aber nicht dargestellt wird).

Zum Zeitpunkt der Auswertung war in mehreren Meldungen einer Myo-/Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung die

Impfdosis unbekannt. Außerdem ist die Kalkulation alters- und geschlechtsstratifizierter Impfquoten heterologer Impfschemata mit großen Unsicherheiten verbunden. Daher wurde mit Ausnahme der Angaben für Kinder und Jugendliche (siehe Kapitel 2.7) keine Melderate bezogen auf die erste und zweite Impfdosis errechnet.

Tabelle 5: Melderate einer Myo-/Perikarditis bezogen auf 100.000 Impfdosen nach Geschlecht und Altersgruppen nach Comirnaty und Spikevax. Die Sensitivitätsanalyse berücksichtigt eine potenzielle Untererfassung der Impfquote.

Altersgruppe (Jahren)	Comirnaty		Spikevax	
	Berichtsrate pro 100.000 Impfungen		Berichtsrate pro 100.000 Impfungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
12-17	4,81	0,49	11,41 ¹	-
18-29	4,68	0,97	11,71	2,95
30-39	1,88	1,11	4,67	1,12
40-49	1,12	0,93	2,13	0,80
50-59	0,71	0,77	0,99	0,91
60-69	0,38	0,29	0,31	-
70-79	0,47	0,25	0,50	0,45
89+	0,18	0,13	0,47	-
Gesamt	1,57	0,65	3,78	1,09

¹ basierend auf n=2 Meldungen, daher mit großer Unsicherheit verbunden

Wie in den Produktinformationen beider mRNA-Impfstoffe beschrieben, wurde eine Myo-/Perikarditis bei Jungen, männlichen Jugendlichen und jungen Männern im Alter unter 30 Jahren häufiger als in den anderen Altersgruppen und bei Frauen berichtet. Die Daten deuten zudem auf eine höhere Melderate insbesondere bei jungen Männern (weniger ausgeprägt auch bei jungen Frauen) nach Spikevax im Vergleich zu Comirnaty hin.

7.1.3. Observed-versus-Expected-Analyse der Verdachtsfallmeldungen einer Myokarditis nach mRNA-Impfstoffen

Ergänzend zur Kalkulation der Melderate hat das Paul-Ehrlich-Institut eine Observed-versus-Expected-Analyse zu den Meldungen einer Myokarditis durchgeführt. Als Hintergrundinzidenzen wurden Berechnungen zu Diagnosen aus dem ambulanten und stationären Bereich des Jahres 2020 aus Deutschland für Frauen und Männer in der Altersgruppen 12-17, 19-29, 30-59 Jahre sowie 60 Jahre und älter (60+) ausgewertet (InGeF-Auswertung, interne Kommunikation). Es wurde die Anzahl der Meldungen einer Myokarditis (Diagnosen I41, I40, I51.4, I01.2 oder I09.0) in den oben genannten Altersgruppen innerhalb von 21 Tagen nach Impfung mit Comirnaty bzw. Spikevax der statistisch zufällig erwarteten Zahl der Meldungen einer Myokarditis in der geimpften Gruppe gegenübergestellt. Da das Paul-Ehrlich-Institut auch Meldungen ohne Angabe des Zeitintervalls zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome einer Myokarditis erhalten hat, wurde eine Imputation dieser Meldungen vorgenommen.

In der Altersgruppe 12-17 Jahre wurden bei Jungen und männlichen Jugendlichen 74 Fälle einer Myokarditis innerhalb von 21 Tagen nach Comirnaty berichtet (Imputation 74,9 Fälle), während im gleichen Zeitintervall in der exponierten Gruppe 10,88 Fälle statistisch zufällig erwartet worden wären (SMR ohne Imputation 6,80; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 5,41-8,63, SMR mit Imputation 6,88; 95 %-KI 5,41-8,63). Für die 18-29 Jahre alten Männer wurden 191 Fälle (Imputation 205,3 Fälle) berichtet, während lediglich 111,82 Fälle einer Myokarditis erwartet worden wären (SMR ohne Imputation 1,714; 95 %-KI 1,47-1,97; SMR mit Imputation 1,84; 95 %-KI: 1,59-2,11). Für Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen sowie Männer in den Altersgruppen 30-59 Jahre und 60+ war die Anzahl der Meldungen im Bereich des Erwartungswertes bzw. darunter. Auf der Basis dieser Daten ergab sich kein Risikosignal für diese letztgenannten Gruppen.

Für Spikevax wurden zwei Fälle einer Myokarditis bei männlichen Jugendlichen berichtet, während 0,11 Fälle statistisch zufällig in der geimpften Gruppe unter den oben genannten Prämissen innerhalb des Zeitfensters von 21 Tagen erwartet worden wären. Wegen der geringen Zahl der Impfungen und der kleinen Zahl von gemeldeten Fällen einer Myokarditis ist eine Bewertung derzeit nicht möglich. Kumulativ wurden bis zum Zeitpunkt der Auswertung 90 Fälle einer Myokarditis innerhalb von 21 Tagen (Imputation 94,6 Fälle) bei jungen Männern im Alter von 18-29 Jahren berichtet. Demgegenüber wären 20,28 Fälle rechnerisch erwartet worden (SMR ohne Imputation 4,44; 95 %-KI 3,57-5,46; SMR mit Imputation 4,67;

95 %-KI 3,77-5,71). Für Mädchen und weibliche Jugendliche wurde kein Fall berichtet (Erwartungswert 0,06). In der Altersgruppe der jungen Frauen im Alter von 18-29 Jahren wurden 21 Fälle einer Myokarditis innerhalb von 21 Tagen nach Impfung berichtet (Imputation 23,5 Fälle) bei einem Erwartungswert von 9,30. Daher handelt es sich auch hier um ein Risikosignal (SMR ohne Imputation 2,26; 95 %-KI: 1,40-3,45; SMR mit Imputation 2,53; 95 %-KI 1,61-3,78), das weiter beobachtet werden sollte. In den anderen Alterskategorien bei Männern und Frauen entsprach die Zahl der gemeldeten Fälle einer Myokarditis dem Erwartungswert oder lag darunter.

Eine Observed-versus-Expected-Analyse kann Risikosignale aufzeigen. Sie ist nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang oder eine Quantifizierung eines Risikos zu ermitteln, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

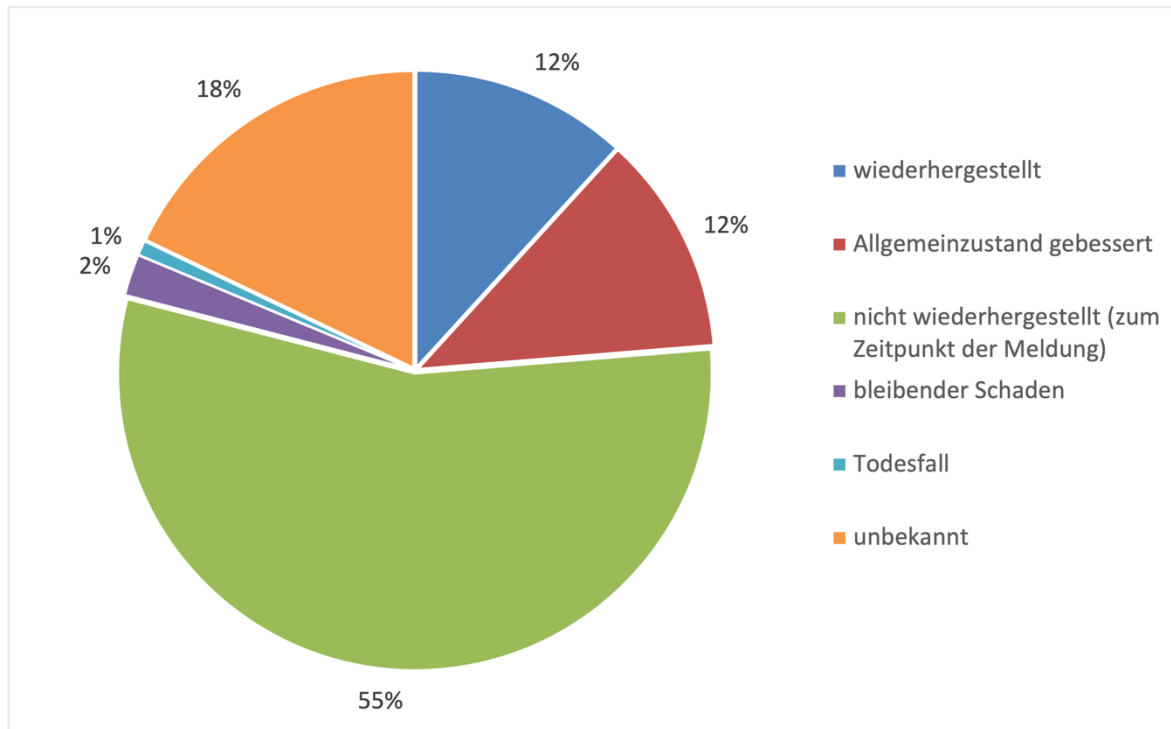
7.1.4. Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach adenoviralen Vektorimpfstoffen

Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff Vaxzevria wurden 61 Fälle einer Myokarditis berichtet und nach COVID-19 Vaccine Janssen 27 Fälle, in denen das Geschlecht angegeben war. Ein Risikosignal ergaben die Meldungen nicht.

7.1.5. Ausgang der Meldungen einer Myo-/Perikarditis

Der Ausgang der unerwünschten Reaktion bei den Fällen einer Myo-/Perikarditis nach Gabe eines der vier COVID-19-Impfstoffe ist in Abbildung 6 dargestellt. In der Mehrzahl der Meldungen war der Ausgang der Reaktionen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abschließend beurteilbar.

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



Es wurden neun Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung und einer Myo-/Perikarditis gemeldet: sechs Männer und drei Frauen im Alter von 35 bis 84 Jahren. Fünf Meldungen bei drei Frauen und zwei Männern mit einem mittleren Alter von 70 Jahren (58 -84 Jahre) bezogen sich auf Comirnaty, davon ein Fall, bei dem histologisch eine Myokarditis verifiziert wurde, die vom meldenden Arzt im Zusammenhang mit der Impfung gesehen wurde. In den vier anderen Meldungen stehen noch weitere Informationen aus, sodass eine abschließende Bewertung derzeit nicht möglich ist. Als nicht todesursächlich wurde die Myokarditis bei zwei Männern nach Spikevax bewertet. In beiden Fällen führten wahrscheinlich andere Erkrankungen, die nicht mit der Impfung assoziiert sind, zum Tode. Jeweils ein Todesfall ist nach Vaxzevria und einer nach COVID-19 Vaccine Janssen berichtet worden. In beiden Fällen stehen weitere Informationen noch aus.

Zusätzlich wurde über drei Fälle berichtet, bei denen offenbar im Rahmen einer Autopsie Hinweise auf eine Myokarditis gefunden wurden (siehe Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom [20.08.2021](#)). Die pseudonymisierten Autopsien liegen dem Paul-Ehrlich-Institut nicht vor.

7.2. Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 30.09.2021 wurden 417 Meldungen anaphylaktischer Reaktionen vom Paul-Ehrlich-Institut als dem Brighton Collaboration¹⁶ (BC)-Level 1-4 entsprechend bewertet (siehe Tabelle 6). 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 6: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoff und Dosis

Impfstoff	Comirnaty			Spikevax			Vaxzevria		Janssen	Gesamt
	1	2	k.A.	1	2	k.A.	1	2	1	
BC-Level 1	80	28	1	8	2	0	27	1	0	147
BC-Level 2	56	24	4	2	1	0	13	1	3	104
BC-Level 3	7	1	0	1	1	0	0	0	0	10
Gesamt BC-Level 1-3	143	53	5	11	4	0	40	2	3	261
BC-Level 4	86	24	8	17	0	3	14	0	4	154
Gesamt BC-Level 1-4	229	77	13	28	4	3	54	2	7	417 1)

1) Zusätzlich wurde eine Anaphylaxie BC-Level 1 ohne Angabe des COVID-19 Impfstoffs gemeldet

7.3. Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Das GBS ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis). 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.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 255 Fälle eines GBS/MFS berichtet, davon zwei Fälle nach Vaxzevria, drei Fälle nach Comirnaty und ein Fall nach Moderna mit einem tödlichen Verlauf. 17 Patienten (n=8 Vaxzevria, n=7 Comirnaty, n=1 Spikevax, n=1 Janssen) mussten intensivmedizinisch behandelt und teils invasiv beatmet werden.

Tabelle 7: Altersverteilung der gemeldeten GBS-/MFS-Fälle nach COVID-19-Impfung

Anzahl gemeldeter GBS-/MFS-Fälle nach Impfstoff				
Altersgruppe	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
bis 19 Jahre	1	0	0	0
20-29 Jahre	9	0	4	2
30-39 Jahre	16	0	9	2
40-49 Jahre	11	2	16	7
50-59 Jahre	19	1	36	11
60-69 Jahre	19	3	24	11
70-79 Jahre	16	2	13	0
80+ Jahre	8	3	2	2
keine Angabe	4	0	2	0
Gesamt	103	11	106	35
Mittelwert Alter (Jahren)	54,9	67	55,4	54,2
Melderate pro 100.000 Impfdosen	0,13	0,11	0,84	1,10

Tabelle 8: Anzahl gemeldeter GBS/MFS-Fälle nach Impfstoff gemäß der Falldefinition der Brighton Collaboration³⁸

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen	Gesamt
BC-Level 1	16	2	37	16	71
BC-Level 2	11	2	11	0	24
BC-Level 3	4	0	4	2	10
Gesamt BC-Level 1-3	31	4	52	18	105
BC-Level 4	72	7	54	17	150
Gesamt BC-Level 1-4	103	11	106	35	255

GBS ist eine bekannte Nebenwirkung nach beiden adenoviralen Vektorimpfstoffen und in der jeweiligen Fachinformation entsprechend genannt. Für beide mRNA-Impfstoffe ist die Melderate eines GBS deutlich niedriger (Tabelle 7) und nicht höher als statistisch zufällig zu erwarten wäre.

7.4. Thrombose mit Thrombozytopenie

Für Vaxzevria wurden insgesamt 189 Fälle einer Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie berichtet. Betroffen waren 109 Frauen und 79 Männer. In einem Fall wurde das Geschlecht nicht berichtet. Bei fünf der Patienten trat eine Thrombose mit Thrombozytopenie nach der zweiten Impfung auf. Das Zeitintervall zwischen zweiter Impfung mit Vaxzevria und dem Reaktionsbeginn lag in diesen Fällen zwischen einem und fünf Tagen. Die Gesamtmelderate bei Männern und Frauen in allen Altersgruppen beträgt 1,49 Verdachtsfälle pro 100.000 Impfdosen. Bezogen auf die zweite Impfung war die Melderate mit 0,14 pro 100.000 Impfdosen deutlich geringer. Die höchsten Melderaten mit 3,87 pro 100.000 Impfdosen betraf Frauen im Alter von 40-49 Jahren und mit 3,86 pro 100.000 Dosen Männer im Alter von 30-39 Jahren. Tabelle 9 zeigt die Zahl der Meldungen pro Altersgruppe bei Frauen und Männern sowie die Zahl der Meldungen, die der Falldefinition eines TTS nach der Falldefinition der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) in den USA entsprechen: ungewöhnliche Lokalisation einer Thrombose plus gleichzeitige Thrombozytopenie mit und ohne Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern oder gewöhnliche Lokalisation einer Thrombose mit Thrombozytopenie plus Anti-PF4-Antikörpernachweis.

Nach Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen wurden insgesamt 20 Fälle gemeldet. Betroffen waren fünf Frauen (eine mögliche Doppelmeldung) und 14 Männer. In einem Fall wurde das Geschlecht nicht angegeben (Tabelle 9). In einem Fall erhielt die Person vorher eine Impfung mit Vaxzevria.

Tabelle 9: Anzahl der Meldungen und Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen bei Frauen und Männern und nach Altersgruppe¹: Jeweils 2 Fälle eines TTS nach zweiter

Alter (Jahren)	Vaxzevria				COVID-19 Vaccine Janssen			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition
18-29	12 (0)	11	15 (1)	15			1 (1)	0
30-39	11 (1)	10	23 (4)	18	1 (0)	0	6 (1)	4
40-49	24 (6)	19	9 (2) ¹	7	2 (2) ³	2	3 (0)	3
50-59	19 (1)	13	5 (0)	3	1 (0)	1	2 (0)	1
60-69	28 (4)	20	18 (3) ²	11	1 (0)	1		
70-79	10 (1)	2	6 (1) ¹	1				
80+	4 (1)	1	1	1				
k.A.	1 (0)	0	2	1			2 (0)	0
Gesamt	109 (14)	76	79 (11)	57	5 (2)	4	14 (2)	8
Melderate pro 100.000 Impfungen	1,78		1,20		0,45		0,67	
Sensitivitätsanalyse: Melderate pro 100.000 Impfungen	1,65		1,12		0,42		0,63	

Impfung, 2: 1 TTS nach zweiter Impfung, 3: bei 2 Meldungen eines TTS mit tödlichem Ausgang handelt es sich möglicherweise um eine Doppelmeldung; in einem Fall war das Geschlecht nicht berichtet worden

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden kumulativ 33 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Comirnaty bei 17 Frauen und 16 Männern im Alter zwischen 27 und 99 Jahren mitgeteilt. Zumeist fehlen Angaben zur Thrombozytenzahl. Fünf Meldungen nach Spikevax beschreiben eine Thrombose und eine Thrombozytopenie (Tabelle 10). In keinem der Meldungen ist ein Anti-PF4-Antikörpernachweis mitgeteilt worden. Die dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegenden Daten weisen nicht auf eine Assoziation der Meldungen einer Thrombose mit Thrombozytopenie mit beiden mRNA-Impfstoffen hin.

Tabelle 10: Anzahl der Meldungen und Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Comirnaty und Spikevax bei Frauen und Männern und nach Altersgruppe¹ HIT-Diagnostik negativ, ² Vaccine Induced Thrombosis Thrombocytopenia

Alter (Jahren)	Comirnaty				Spikevax			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition	Fälle (Todesfälle)	CDC Falldefinition
18-29	1 (0)	1	2 (0)	1	2 (0)	0		
30-39	0		1 (0)	0				
40-49	2 (0)	0	2 (0) ^{2,3}	0				
50-59	1 (0)	0	3 (0)	0				
60-69	3 (0) ¹	0	3 (0) ⁴	1	1 (0)	0	1 (0)	1
70-79	3 (1)	0	1 (1)	0	1 (0)	0		
80+	7 (3) ²	0	3 (0) ⁵	1				
k.A.								
Gesamt	17 (4)	1	15 (1)	3	4 (0)	0	1	1
Melderate pro 100.000 Impfungen	0,04		0,04		0,08		0,02	
Sensitivitätsanalyse: Melderate pro 100.000 Impfungen	0,04		0,04		0,08		0,02	

Syndrome (VITT) ausgeschlossen, 3 Antiphospholipidsyndrom, 4 vorbestehende ITP, 5 HIPA-negativ

7.5. Observed-versus-Expected Analysen (OvE) weiterer ausgewählter AESI

Die Anzahl der Meldungen über Lungenembolien, Sinusvenenthrombosen und Thrombozytopenien einschließlich Immunthrombozytopenie (ITP) nach Impfstoffgabe wurden im Vergleich zur Anzahl der Erkrankungen ausgewertet, die aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwartet würde.

7.5.1. Thrombozytopenie / Immunthrombozytopenie (ITP)

In den folgenden Tabellen werden OvE-Analysen zu Meldungen einer Thrombozytopenie oder ITP (ohne Angabe einer Thrombose) nach den vier zugelassenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt. Dabei wurden mehr Verdachtsfälle einer Thrombozytopenie bzw. ITP nach Vaxzevria berichtet, als statistisch zufällig erwartet worden wäre. Für COVID-19 Vaccine Janssen ist das Standardisierte Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio) SMR zwar > 1, allerdings waren die absoluten Fallzahlen gering und das 95 %-Konfidenzintervall schließt „1“ mit ein (Tabelle 11). Für die beiden

Adenovirusvektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen wird ITP im Abschnitt 4.8 der Fachinformation als mögliche Nebenwirkung genannt.

Tabelle 11: Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR) zu Verdachtsfallmeldungen einer Thrombozytopenie oder Immunthrombozytopenie (ITP); Analyse mit Fallzahlen bis zum 30.09.2021 und Impfungen bis zum 30.09.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Thrombozytopenie/ ITP wurden Meldungen einer Mitteilung einer gleichzeitigen Thrombozytopenie berücksichtigt.

	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personennjahre + 95%-Konfidenzintervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95% CI Comirnaty	Anzahl Fälle Spikevax	SMR 95% CI Spikevax	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95% CI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen Covid-19 Vaccine	SMR 95% CI Janssen Covid-19 Vaccine
Gesamt ≥18 Jahre	3,8 (3,6-4,1) ³	14	107	0,93 (0,76-1,12)	13	0,93 (0,49-1,58)	114	6,17 (5,09-7,41)	8	1,73 (0,75-3,40)
		30	151	0,61 (0,52-0,72)	19	0,63 (0,38-0,99)	168	4,24 (3,63-4,94)	12	1,21 (0,62-2,11)
		42	166	0,48 (0,41-0,56)	19	0,45 (0,27-0,70)	178	3,21 (2,76-3,72)	13	0,94 (0,50-1,60)
männlich ≥18 Jahre	3,1 (2,7-3,4) ³	14	46	1,05 (0,77-1,39)	6	1,05 (0,39-2,29)	41	5,25 (3,77-7,13)	4	1,62 (0,44-4,14)
		30	63	0,67 (0,51-0,85)	7	0,57 (0,23-1,18)	71	4,25 (3,32-5,35)	5	0,94 (0,31-2,20)
		42	70	0,53 (0,41-0,67)	7	0,41 (0,16-0,84)	75	3,20 (2,52-4,01)	6	0,81 (0,30-1,76)
weiblich ≥18 Jahre	4,6 (4,2-5,0) ³	14	61	0,83 (0,63-1,06)	6	0,70 (0,26-1,53)	73	6,77 (5,31-8,51)	4	2,07 (0,56-5,29)
		30	87	0,55 (0,44-0,68)	11	0,60 (0,30-1,08)	97	4,20 (3,40-5,12)	7	1,69 (0,68-3,48)
		42	95	0,43 (0,35-0,52)	11	0,43 (0,21-0,77)	103	3,18 (2,60-3,86)	7	1,21 (0,48-2,48)

Die Fallzahlen für Spikevax sind ebenfalls niedrig, sodass eine weitere alters- und geschlechtsspezifische Analyse nicht sinnvoll ist. Diese wurde für Meldungen nach Impfung mit Comirnaty durchgeführt (Tabelle 12). Wenngleich in einzelnen Altersgruppen das SMR 1 ist, so ist das Ergebnis in allen Auswertungen nicht signifikant und stellt somit kein Risikosignal dar.

Tabelle 12: Observed-versus Expected-Analyse zu Thrombozytopenie ohne Thrombose nach Comirnaty; eingeschlossen wurden Fälle, die bis zum 30.09.2021 geimpft wurden und bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist.

Altersgruppe	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall) ¹	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptom-beginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty gesamt	SMR 95 %KI Comirnaty gesamt
<18 Jahre	4,2 (3,7-4,7)	14	8	1,46 (0,63-2,88)
		30	8	0,68 (0,29-1,34)
		42	8	0,49 (0,21-0,96)
18–64 Jahre	2,9 (2,7-3,2)	14	73	1,25 (0,98-1,57)
		30	100	0,80 (0,65-0,97)
		42	106	0,61 (0,50-0,73)
65–100 Jahre	7,4 (6,6-8,1)	14	34	0,45 (0,31-0,63)
		30	51	0,32 (0,24-0,42)
		42	60	0,27 (0,20-0,34)
≥18 Jahre	3,8 (3,6-4,1)	14	107	0,93 (0,76-1,12)
		30	151	0,61 (0,52-0,72)
		42	166	0,48 (0,41-0,56)
<18 Jahre, männlich	4,7 (3,9-5,5)	14	5	1,57 (0,51-3,66)
		30	5	0,73 (0,24-1,71)
		42	5	0,52 (0,17-1,22)
18–64 Jahre, männlich	2,2 (1,7-2,3)	14	29	1,35 (0,90-1,94)
		30	41	0,89 (0,64-1,21)
		42	43	0,67 (0,48-0,90)
65–100 Jahre, männlich	7,8 (6,6-9,0)	14	17	0,49 (0,29-0,79)
		30	22	0,30 (0,19-0,45)
		42	27	0,26 (0,17-0,38)

Altersgruppe	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall) ¹	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptom-beginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty gesamt	SMR 95 %KI Comirnaty gesamt
≥18 Jahre männlich	3,1 (2,7-3,4)	14	46	1,05 (0,77-1,39)
		30	63	0,67 (0,51-0,85)
		42	70	0,53 (0,41-0,67)
<18 Jahre, weiblich	3,7 (3,0-4,4)	14	3	1,29 (0,27-3,77)
		30	3	0,60 (0,12-1,76)
		42	3	0,43 (0,09-1,26)
18–64 Jahre, weiblich	3,8 (3,4-4,2)	14	44	1,12 (0,81-1,50)
		30	59	0,70 (0,53-0,90)
		42	63	0,54 (0,41-0,68)
65–100 Jahre, weiblich	7,1 (6,1-8,0)	14	17	0,42 (0,24-0,67)
		30	28	0,32 (0,21-0,46)
		42	32	0,26 (0,18-0,37)
≥18 Jahre, weiblich	4,6 (4,2-5,0)	14	61	0,83 (0,63-1,06)
		30	87	0,55 (0,44-0,68)
		42	95	0,43 (0,35-0,52)

¹Schoonen et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. British Journal of Haematology, 145, 235–24

7.5.2. Lungenembolie

Der Vergleich der Melderate einer Lungenembolie mit der im Zeitintervall von 14 bis 30 Tagen in der geimpften Population zeitlich zufällig zu erwartenden Lungenembolien ist in Tabelle 13 dargestellt. Um das thrombotische Potenzial der Impfstoffe, das nicht auf der Entwicklung von Anti-PF4-Antikörpern als bekannter, sehr seltener Komplikation der Adenovirusvektorimpfstoffe beruht, zu evaluieren, wurden ausschließlich Meldungen einer Lungenembolie ohne gleichzeitige Thrombozytopenie berücksichtigt. Nach dieser Kalkulation ergibt sich für keinen der vier COVID-19-Impfstoffe ein Risikosignal, da das SMR deutlich unter 1 liegt.

Tabelle 13: Observed-versus-Expected-Analyse Lungenembolie

Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR), Analyse mit Meldungen einer Lungenembolie; Fallzahlen bis 30.09.2021 und Impfungen bis zum 30.09.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Lungenembolie wurden Meldungen ohne Thrombose berücksichtigt.

Inzidenz (Fälle Lungenembolie/ 100.000 Person-jahre + 95%- KI)	Zeitintervall zwischen Impfung und Erkrankung in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95%-KI Comirnaty	Anzahl Fälle Spikevax	SMR 95%-KI Spikevax	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95 %-KI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen Covid-19 Vaccine	SMR 95%-KI Janssen Covid-19 Vaccine
81 (72–90) ¹	14	339	0,13 (0,12-0,15)	51	0,17 (0,13-0,22)	160	0,41 (0,35-0,47)	23	0,23 (0,15-0,35)
	30	471	0,12 (0,11-0,13)	69	0,15 (0,12-0,19)	227	0,38 (0,31-0,44)	32	0,22 (0,15-0,30)

¹Delluc 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; KI: Konfidenzintervall

7.5.3. Sinusvenenthrombose

Zusätzlich zur vergleichsweise häufig vorkommenden Lungenembolie wurde als seltenere venöse Thrombose eine Observed-versus-Expected-Analyse zu Verdachtsfällen einer Sinusvenenthrombose durchgeführt. Es wurden ausschließlich Fälle einer Sinusvenenthrombose ohne gleichzeitige Thrombozytopenie berücksichtigt (Tabelle 14). Für Vaxzevria zeigt sich ein deutliches Risikosignal ($SMR > 1$), allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einzelnen Meldungen einer Sinusvenenthrombose eine gleichzeitige Thrombozytopenie vorhanden war, aber nicht in der Meldung dokumentiert wurde, diese also einem TTS entsprechen könnten (siehe 6.4). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass durch vermehrte Aufmerksamkeit und Diagnostik (Abklärung von Kopfschmerzen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung) die Melderate einer Sinusvenenthrombose insbesondere für Vaxzevria erhöht sein kann.

Für Spikevax und COVID-19 Vaccine Janssen waren die Fallzahlen gering und die Schätzer unsicher. Die Melderate einer Sinusvenenthrombose war für Frauen innerhalb von 14 Tagen nach Comirnaty-Impfung mit einem SMR von 1,11 leicht, aber nicht signifikant gegenüber dem Erwartungswert ($n = 36,9$) erhöht. Eine weitere Altersstratifizierung weist darauf hin, dass dies vor allem auf acht Meldungen einer Sinusvenenthrombose bei jüngeren Frauen (18-29 Jahre) beruht (Tabelle 15), während bei altersgleichen Männern kein erhöhtes SMR festzustellen war. Derzeit lässt sich nicht ausschließen, dass die Aufmerksamkeit gegenüber Sinusvenenthrombosen bei jüngeren Frauen nach COVID-19-Impfung zu einer Verzerrung der Melderate geführt haben könnte. Sinusvenenthrombosen nach COVID-19-Impfungen werden weiterhin vom Paul-Ehrlich-Institut intensiv überwacht und nachverfolgt.

Table 14: Observed-versus-Expected-Analyse Sinusvenenthrombose ohne Thrombozytopenie bei Erwachsenen; eingeschlossen wurden Fälle, die bis zum 30.09.2021 geimpft wurden und bei denen das Alter sowie das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist.

	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95% CI Comirnaty	Anzahl Fälle Spikevax	SMR 95% CI Spikevax	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95% CI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen Covid-19 Vaccine	SMR 95% CI Janssen Covid-19 Vaccine
Gesamt ≥18 Jahre	1,9 (1,4-2,3) ²	14	53	0,92 (0,69-1,21)	6	0,86 (0,31-1,86)	63	6,82 (5,24-8,72)	3	1,30 (0,27-3,79)
		30	83	0,67 (0,54-0,84)	11	0,73 (0,37-1,31)	81	4,09 (3,25-5,09)	6	1,21 (0,44-2,63)
		42	90	0,52 (0,42-0,64)	11	0,52 (0,26-0,93)	88	3,18 (2,55-3,91)	6	0,86 (0,32-1,88)
Männlich ≥18 Jahre	1,4 (0,8-2,0) ²	14	11	0,55 (0,28-0,99)	4	1,55 (0,42-3,97)	21	5,96 (3,69-9,11)	1	0,89 (0,02-4,99)
		30	26	0,61 (0,40-0,89)	7	1,27 (0,51-2,61)	29	3,84 (2,57-5,51)	1	0,42 (0,01-2,33)
		42	29	0,49 (0,33-0,70)	7	0,91 (0,36-1,87)	33	3,12 (2,15-4,38)	1	0,30 (0,01-1,66)
Weiblich ≥18 Jahre	2,3 (1,5-3,0) ²	14	41	1,11 (0,80-1,51)	2	0,47 (0,06-1,70)	42	7,79 (5,61-10,53)	2	2,07 (0,25-7,46)
		30	54	0,68 (0,51-0,89)	4	0,44 (0,12-1,12)	52	4,50 (3,36-5,90)	5	2,41 (0,78-5,63)
		42	58	0,52 (0,40-0,68)	4	0,31 (0,09-0,80)	55	3,40 (2,56-4,43)	5	1,72 (0,56-4,02)

¹Jacob et al. 2021 Incidence of cerebral venous sinus thrombosis in adults in Germany – a retrospective study using health claims data. doi 10.21203/rs.3.rs-428469/v2. <https://www.researchsquare.com/article/rs-428469/v2>

Tabelle 15: Observed-versus-Expected-Analyse zu Sinusvenenthrombose ohne Thrombozytopenie nach Comirnaty; eingeschlossen wurden Fälle, die bis zum 30.09.2021 geimpft wurden und bei denen das Alter sowie das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist.

Altersgruppe	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall) ¹	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty gesamt	SMR 95 %-Konfidenzintervall Comirnaty gesamt
18-29 Jahre männlich	0,8 (0,0-1,9)	14	1	0,65 (0,02-3,61)
		30	3	0,91 (0,19-2,65)
		42	3	0,65 (0,13-1,89)
≥30 Jahre männlich	1,6 (0,9-2,2)	14	10	0,51 (0,24-0,94)
		30	23	0,55 (0,35-0,82)
		42	26	0,44 (0,29-0,65)
≥18 Jahre gesamt männlich	1,4 (0,8-2,0)	14	11	0,55 (0,28-0,99)
		30	26	0,61 (0,40-0,89)
		42	29	0,49 (0,33-0,70)
18-29 Jahre weiblich	2,6 (0,5-4,7)	14	8	1,56 (0,67-3,07)
		30	11	1,00 (0,50-1,79)
		42	11	0,71 (0,36-1,28)
≥30 Jahre weiblich	2,2 (1,4-3,0)	14	33	1,06 (0,73-1,50)
		30	43	0,65 (0,47-0,87)
		42	47	0,51 (0,37-0,67)
≥18 Jahre gesamt weiblich	2,3 (1,5-3,0)	14	41	1,11 (0,80-1,51)
		30	54	0,68 (0,51-0,89)
		42	58	0,52 (0,40-0,68)

¹Jacob et al. 2021 Incidence of cerebral venous sinus thrombosis in adults in Germany – a retrospective study using health claims data. doi 10.21203/rs.3.rs-428469/v2. <https://www.researchsquare.com/article/rs-428469/v2>

8. SafeVac-2.0-Erhebung

An der Befragung mittels SafeVac-2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 30.09.2021 insgesamt 712.341 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert. Dies entspricht 1,3 Prozent der geimpften Personen bei bisher insgesamt 56.622.246 Erstimpfungen (Stand 30.09.2021). In 2.632 Meldungen (0,37 %) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

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

9. 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.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle.

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.

9.1. 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. Auf Grund von Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt in jedem Sicherheitsbericht Themenschwerpunkte vor, da es aus Platzgründen nicht möglich ist, alle Auswertungen, die das Paul-Ehrlich-Institut innerhalb eines Monats durchführt, abzubilden.

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 zusammengeführt, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält.

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-aefi-tools.org/new>). Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein.

Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie oder GBS gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion oder GBS hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration^{18, 38} 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 Identifizierung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend sogenannte "Observed-versus-Expected" (OvE)-Analysen³⁹ 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 Studien weiter untersucht werden sollte.⁴⁰ Ein $OvE < 1$ weist darauf hin, dass weniger Meldungen als erwartet erfasst wurden (grün gekennzeichnet). 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 30.09.2021 mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (Time-To-Onset, TTO) eingegangen.

Die Hintergrundinzidenz für Myokarditis wurde auf Basis von Patientenzahlen in der InGef-Forschungsdatenbank für Patienten mit mindestens einer ambulanten und/oder stationären Myokarditis-Diagnose I41, I40, I51.4, I01.2 oder I09.0 ermittelt. Beschränkt man sich bei der Ermittlung der Hintergrundinzidenz auf Patientenzahlen in der InGef-Forschungsdatenbank für Patienten mit mindestens einer ambulanten und/oder stationären Myokarditis-Diagnose I40, erhält man niedrigere Schätzer. Werden diese in der OvE -Analyse verwendet, erhält man höhere SMR. Zu berücksichtigen ist auch, dass alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen jährlichen Schwankungen unterliegen können. Es wurde die Inzidenz des Jahres 2020 gewählt, also während der Pandemie, da SARS-CoV-2-Infektionen auch mit Myokarditis in Zusammenhang gebracht wird.

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

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf der Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom Robert Koch-Institut (RKI) erhält. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag (30.09.2021) verimpften Dosen nach Impfstoff, Altersgruppe und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Für die Expositionsdaten aus dem niedergelassenen Bereich wurden die nach Impfstoff aggregierten Daten des RKI genutzt. Da die Daten der niedergelassenen Ärzte keine Angaben zu Alter und Geschlecht der Impflinge enthalten, wurden zur Ermittlung der impfstoffbezogenen Alters- und

Geschlechterverteilung IQVIA-Daten einer repräsentativen Gruppe von niedergelassenen Ärzten genutzt. Die so erhaltene impfstoffbezogene Alters- und Geschlechterverteilung wurde auf die nach Impfstoff stratifizierten aggregierten Daten, die das RKI von niedergelassenen Ärzten erhält, projiziert.

Sensitivitätsanalysen berücksichtigten eine potenzielle Untererfassung der Impfquote, auf die ein Vergleich zwischen der vom RKI offiziell angegebenen Impfquote und den Ergebnissen der COVIMO-Studie ⁴¹ hinweist.

Um fehlende Angaben zu vervollständigen und mit in die jeweilige Kalkulation einzubeziehen, wurde das Verfahren der Imputation angewendet. Beispielsweise wurde bei fehlender Angabe der Impfdosis (erste oder zweite) angenommen, dass bei den Meldungen mit fehlender Angabe der Impfdosis der Anteil der ersten bzw. zweiten Impfdosis dem der Meldungen mit dieser Angabe entspricht.

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 zwölf Monate angelegten Beobachtungsstudie.⁴²

9.2. Literatur

1. Kim HW 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 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 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 et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation.* 2021;144:503–506.
5. Abu Mouch et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39:3790-3793
6. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation.* 2021;144:507–509
7. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39(29): 3790-3793
8. Hause AM et al: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years- United States, December 14, 2020 – July 16, 2021
9. Gargano JW et al.: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021, *MMWR* July 9, 2021/ 70(27) 977-982
10. Arola A et al.: Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306
11. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children, *JAMA Cardiol.* August 10, 2021).
12. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021. News release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021.
13. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 25 August 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2110475

14. Witberg G et al: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization., DOI: 10.1056/NEJMoa2110737
15. Mevorach D et al: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel, DOI: 10.1056/NEJMoa2109730).
16. <https://www.canada.ca/en/public-health/news/2021/10/statement-from-the-council-of-chief-medical-officers-of-health-ccmoh-update-on-covid-19-vaccines-and-the-risk-of-myocarditis-and-pericarditis.html>
17. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation
18. 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
19. Krantz MS et al.: Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. JAMA Intern Med, 2021.
20. Rasmussen TH et al.: Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. Clinical and Translational Allergy, 2021. **11**(5): p. e12044.
21. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
22. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
23. Scully M et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385
24. Tiede A et al.: Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
25. Wolf M et al.: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599>
26. Muir KL et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
27. Pavord S et al.: Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis August 11, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2109908)
28. 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



29. Schönborn L et al.: Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. *N Engl J Med* 2021 Sep 8; doi: 10.1056/NEJMc2112760
30. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, <https://gth-online.org/>
31. 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/>
32. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
33. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine* 2021; 27: 1290-1297
34. Hippiley-Cox J et al: Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* : *BMJ* 2021;374:n1931
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1931>
35. Potegard A et al.: Aterial events, venous thrombosis, thrombocytopenia and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca CHAdOx1-S in Denmark and Norway. *BMJ* 2021, 378
36. Burn E et al: Thromboembolic Events and Thrombosis With Thrombocytopenia After COVID-19 Infection and Vaccination in Catalonia, Spain, *Lancet* 20 July 2021
37. Stahl-Pehe A, Rosenbauer J: Inzidenz und Prävalenz des Typ 1 – Diabetes in Deutschland. *Der Diabetologe* 3/2019.
<https://www.springermedizin.de/typ-1-diabetes/inzidenz-und-praevalenz-des-typ-1-diabetes-in-deutschland/16396102>
38. 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
39. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
40. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*

41. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html
42. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0501-0600/0565-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=1