

Langen, den 20.01.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

Zeitraum: 27.12.2020 bis 17.01.2021

Bis zum 17.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 1.139.297 Personen gegen COVID-19 geimpft. Von diesen wurden 1.136.573 Personen mit Comirnaty (BioNTech) und 2.724 Personen mit dem Covid-19 Impfstoff von Moderna geimpft. Von den 1.139.297 Geimpften haben 6.581 Personen bereits die zweite Impfung erhalten (Stand 18.01.2021*). Das Paul-Ehrlich-Institut berichtet über 645 gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen aus Deutschland im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne bis zum 17.01.2021 in Deutschland. Es wurden 2.629 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel vier Reaktionen pro Meldung). In 145 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet. Nach der Gabe des COVID-19-Impfstoffes von Moderna wurden im Berichtszeitraum in zwei Fällen elf nicht schwerwiegende Reaktionen gemeldet. Die Melderate betrug für alle Einzelfallmeldungen 0,57 pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende 0,13 pro 1.000 Impfdosen Comirnaty.

Einleitung

Impfungen mit wirksamen und verträglichen 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 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 kürzlich begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 17.01.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde sowohl mit dem Impfstoff Comirnaty (BioNTech) als auch mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft.

Methodik

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit Comirnaty bzw. mit COVID-19 Vaccine Moderna 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 Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK) sowie die Arzneimittelkommission der Ärzte (AKdÄ), dem Zulassungsinhaber über die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie direkt von Ärztinnen und Ärzte und Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal www.nebenwirkungen.bund.de oder die EudraVigilance Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beiträgt, 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. D.h. auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung sind bedeutsam. WHO-Manual:

<https://web.archive.org/web/20181019084617/http://gysi-aeft-tools.org/new>

Ausgewertet wurden alle Spontanmeldungen, welche seit Beginn der Impfkampagne bis zum 17.01.2021 eingingen. Das Paul-Ehrlich-Institut holt bei

einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus den unterschiedlichen Meldequellen zu Meldungen weitere Daten. 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 Collaboration [1] hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 die höchste und Level 2 und 3 eine jeweils geringere Stufe der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik eingeholt werden können, 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 durch. Dabei wird die Häufigkeit der dem PEI 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 PEI von einem Risikosignal aus, das dann durch weitere, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte. [2,3]

Zusätzlich führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillige Teilnehmer sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bzgl. der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. zwölf Monate nach jeder Impfung bzgl. des Schutzes vor der COVID-19-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.

Übersicht

Bis zum 17.01.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 645 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty in Deutschland. Es wurden 2.629 unerwünschte Reaktionen geschildert (im Mittel vier Reaktionen pro Meldung). In 145 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna wurden zwei Fälle mit elf nicht schwerwiegenden allergischen Reaktionen berichtet. Bis zum 17.01.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 1.139.297 Personen geimpft. Von diesen wurden 1.136.573 Personen mit Comirnaty (BioNTech) und 2.724 Personen mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna geimpft. Von den 1.139.297 Geimpften haben 6.581 Personen bereits die zweite Impfung erhalten (Stand 18.01.2021*). Eine Übersicht über die Meldungen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Melderate

Die Melderate für Comirnaty betrug 0,57 Fälle auf 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,13 auf 1.000 Impfdosen. Für den COVID-19-Impfstoff von Moderna wurden zwei nicht schwerwiegende Fälle berichtet. Dies entspricht einer Melderate von 0,73 Fällen auf 1.000 Impfungen.

Altersverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 49,1 Jahre alt (Minimum 16 Jahre, Maximum 99 Jahre). Das Durchschnittsalter der Personen, die nicht schwerwiegende Reaktionen hatten, betrug 44,9 Jahre und die Personen, die schwerwiegende Reaktionen entwickelten, waren im Durchschnitt 66,9 Jahre alt. 420 Meldungen betrafen Personen unter 60 Jahren, 74 Meldungen Personen im Alter von 60 bis 79 Jahre und 74 Personen waren 80 Jahre alt oder älter. Bei 79 Personen war das Alter nicht bekannt.

Ausgang der Meldungen

In 244 Fällen wurde über Reaktionen berichtet, die wieder abgeklungen waren. In weiteren 98 Fällen hatten sich die Reaktionen gebessert. In 166 Fällen hielten die Beschwerden zum Zeitpunkt der Meldung noch an, in 118 Fällen war der Ausgang der Beschwerden unbekannt und in 21 Fällen verstarb die geimpfte Person in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung.

Schwerwiegende Reaktionen

In 145 Fällen wurden schwerwiegende Reaktionen gemeldet. Die Personen wurden entweder im Krankenhaus behandelt oder die Reaktionen wurden als medizinisch bedeutsam eingeordnet. In 21 dieser Fälle sind die Personen gestorben.

Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 21 Todesfälle bei Patienten im Alter von 56 bis 99 Jahren (14 Frauen, 7 Männer) in einem zeitlichen Abstand von 1 Stunde bis 14 Tagen nach Impfung mitgeteilt. Der Median des Alters betrug 87 Jahre, das mittlere Alter 83,5 Jahre. Zwei geimpfte Patienten verstarben im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung, wobei diese 4 bzw. 5 Tage nach der ersten Impfung mit Comirnaty erste Symptome der neuen Lungenkrankheit entwickelten. Innerhalb dieser kurzen Zeitspanne kann nicht von einer Wirksamkeit des Impfstoffes ausgegangen werden. Neun Patienten mit multiplen Vorerkrankungen sind an einer Verschlechterung ihrer Grunderkrankung gestorben. Eine Patientin mit bekanntem Bluthochdruck und Diabetes verstarb an einer Lungenembolie und HerzKreislaufstillstand, bei den anderen neun Patienten ist die Todesursache unklar. Alle Patienten hatten schwerwiegende Vorerkrankungen wie z.B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Demenz vom Alzheimer Typ, Enzephalopathie, die vermutlich todesursächlich waren, allerdings stehen in einzelnen Fällen noch weitere Informationen aus.

Bis zum Stichtag 17.01.2021 wurden gemäß Impfquoten-Monitoring des Robert Koch-Instituts (Stand 18.01.2021) insgesamt 1.139.297 Erstimpfungen durchgeführt. Bei einer kumulativen Exposition von 673.579 ersten Impfdosen an Personen, die auf Grund ihres Alters geimpft wurden sowie Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner, wären bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 98,8 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 65 Jahren und älter innerhalb von vier Tagen 7,3 Fälle von plötzlichem Tod (I46.1 nach ICD-10) oder Tod mit unbekannter Ursache (R96-R99 nach ICD-10) zu erwarten. Berücksichtigt man die neun berichteten Fälle mit unklarer Todesursache (s. oben), beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio, SMR) 1,23 (95%-Konfidenzintervall 0,56–2,34; $p=0,30917$). Das bedeutet, dass die beobachtete Zahl die erwartete nicht signifikant 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.

Schwerwiegende Reaktionen

In 32 Fällen traten allergische Symptome auf, davon 20 Fälle einer anaphylaktischen Reaktion, die nachfolgend beschrieben werden (davon ein Fall einer wahrscheinlichen Doppelmeldung). Die Fälle wurden als vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung bewertet.

Als vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang wurden zudem neun schwerwiegende Fälle bewertet. In diesen Fällen wurden Beschwerden wie Fieber, Diarrhö, Schwindelgefühl mit Erythem an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein berichtet.

Bei vier Personen erfolgte eine Überdosierung, 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 und Ermüdung. In einem Fall waren die Beschwerden zum Zeitpunkt der Meldung komplett abgeklungen und bei drei Personen waren sie gebessert. In einem weiteren Fall wurde eine falsche Verdünnung verwendet, es wurden aber keine Reaktionen berichtet. Bei einer Patientin traten starke Schmerzen auf, die auf die Injektionstechnik zurückgeführt wurden.

Drei Patienten entwickelten bakterielle Infektionen (Sepsis n=2, Pneumonie n=1), die nicht ursächlich auf die Impfung zurückzuführen sind.

In 10 Fällen wurden Beschwerden berichtet, die unabhängig von der Impfung als Verschlechterung der Grunderkrankung gewertet wurden.

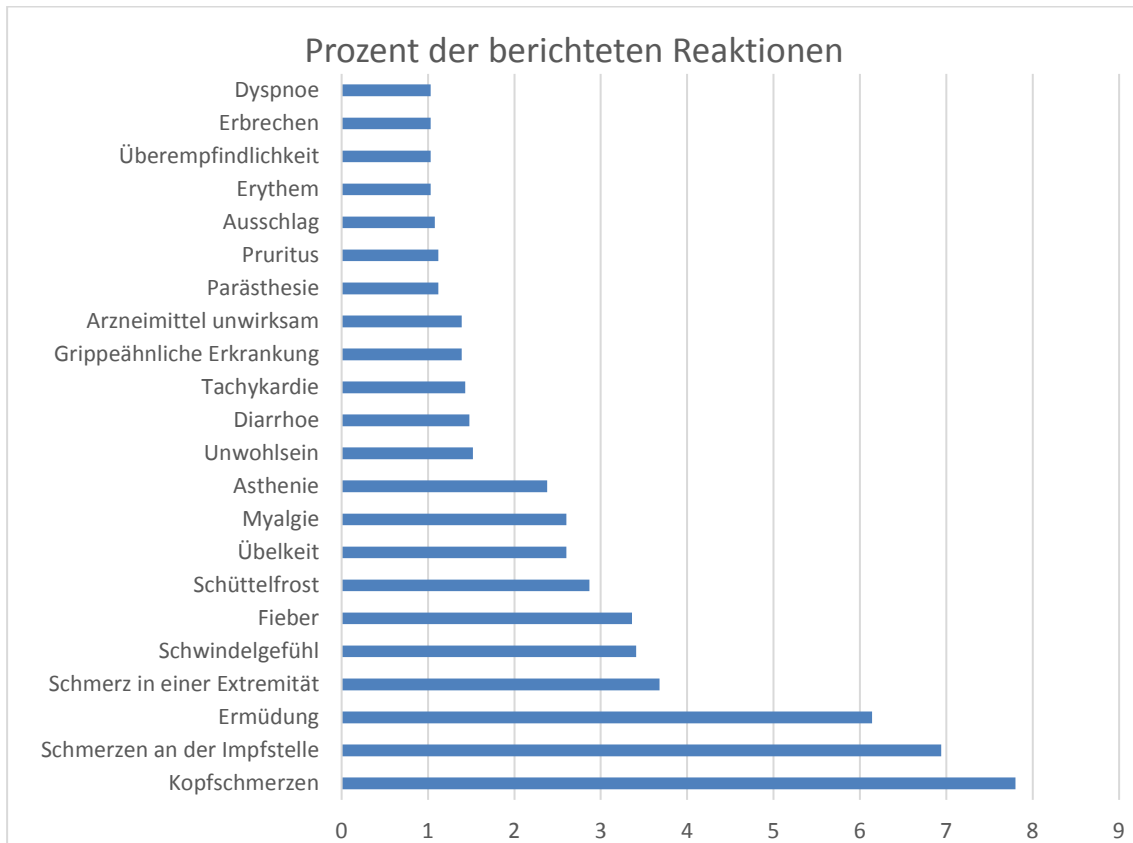
Bei den übrigen schwerwiegenden Fällen wurde in 32 Fällen eine COVID-19-Infektion kurz nach der Impfung berichtet, die als inkonsistent (unwahrscheinlicher kausaler Zusammenhang mit der Impfung) bewertet wurden. Die COVID-19-Infektionen traten in einem Intervall von einem bis neun Tagen nach der ersten Impfung auf (siehe unten). Eine Meldung war wegen fehlender Datumsangaben nicht beurteilbar.

Die übrigen 32 Meldungen waren aufgrund fehlender Informationen z. B. zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und differenzialdiagnostischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Meldung nicht beurteilbar. Das Paul-Ehrlich-Institut bemüht sich um weitere Informationen.

Häufigste unerwünschte Reaktionen

In Abbildung 1 sind unerwünschte Reaktionen, die $\geq 1\%$ berichtet wurden, aufgeführt.

Abbildung 1: Gemeldete Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/Pfizer) 27.12.2020 bis 17.01.2021, prozentuale Häufigkeiten



Anmerkung: In den Fällen, die als „Arzneimittel unwirksam“ berichtet und kodiert wurden, wurden mit einer Ausnahme mit fehlenden Datumsangaben SARS-CoV-2-Infektionen im Abstand von einem bis zu neun Tagen nach der ersten Impfung festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt bestand kein vollständiger Impfschutz (siehe oben).

Fazialisparese

Vereinzelte Fälle einer (idiopathischen) peripheren 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 drei Fälle einer Fazialisparese innerhalb von ein bis vier Tagen nach Comirnaty-Impfung gemeldet. Ein Fall einer Gesichtsparese und Hypoakusis wurde anonym über das Web-Meldeportal gemeldet mit nur minimalen Informationen. Es kann daher nicht geklärt werden, ob es sich um eine Fazialisparese handelt oder nicht. Die Erkrankungsrate (Inzidenz) der idiopathischen Fazialisparese (Bell-Parese) beträgt nach Literaturangaben etwa 23 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr [4]. Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl einer Fazialisparese nach Comirnaty ist deutlich geringer als die erwartete Zahl. Ein Signal ist daher nicht zu sehen.

Anaphylaktische Reaktionen

Nach Definition der Brighton Collaboration ist Anaphylaxie eine akute Hypersensitivitätsreaktion, die mehrere Organsysteme betrifft [1]. Im Berichtszeitraum wurden 20 Anaphylaxien gemeldet. Alle 20 Personen erhielten eine Comirnaty-Impfung. Acht Fälle wurden als Level 1, sieben Fälle als Level 2 und fünf Fälle als Level 4 klassifiziert. Die einzelnen Fälle sind in Tabelle 1 mit Level der diagnostischen Sicherheit, Alter, Geschlecht, Hauptsymptomen, Behandlung mit Adrenalin oder Suprarenin, Ausgang der Reaktion zum Zeitpunkt der letzten Meldung, Dauer der Symptome und Angabe zu bestehenden Allergien aufgeführt. Einer der fünf mit Level 4 eingestuften Fälle wurde vom Zulassungsinhaber an die EudraVigilance-Datenbank gemeldet. Nach den vorliegenden Angaben ist diese Meldung wahrscheinlich eine Doppelmeldung zu einem als Level 2 eingestuften Fall. Im Folgenden wird deshalb von 19 Fällen insgesamt ausgegangen. Diese 19 Anaphylaxien betrafen einen Mann und 18 Frauen über alle Altersstufen, wobei jüngere Frauen vorwiegend betroffen waren. Bei knapp der Hälfte der Fälle (47 %) traten die ersten Symptome innerhalb der ersten 15 Minuten nach Impfung ein, bei 21 % der Fälle im Zeitintervall 16 bis 30 Minuten. Zwei der Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut als lebensbedrohlich beurteilt. Insgesamt betrug die Melderate 16,7 Fälle pro eine Million verabreichter Impfdosen. Bei ausschließlicher Betrachtung der über Einzelsymptome validierbaren Fälle (Level 1 und 2) betrug die Melderate 13,2 Fälle pro eine Million verabreichter Impfdosen.

Tabelle 1: Übersicht über die Charakteristika der gemeldeten Anaphylaxien, sortiert nach BC-Level der diagnostischen Sicherheit und Zeitintervall Symptombeginn nach Comirnaty-Impfung

BC Level	Alter	Geschlecht	Hauptsymptome ^a	Zeit-Intervall Impfung-Symptome	Adrenalin / Suprenin Behandlung	Wieder hergestellt	Dauer Symptome ^b	Anamnese Allergien	HCP-Angabe
Level 1	40	w	Generalisierte Urtikaria mit Juckreiz, Hypotonie, Bewusstseinsintrübung, Tachykardie, Tachypnö	2–3 Min.	nein	ja	3 h	nein	ja
Level 1	33	w	Generalisierte Urtikaria, Angioödem, Hypotonie, Schwellung der Zunge und des Rachens	10 Min.	nein	ja	1,5 h	k.A.	ja
Level 1	25	w	Generalisierte Urtikaria, Schwellung der Zunge und des Rachens	10 Min.	nein	ja	1,5 h	InsA	ja
Level 1	94	w	Angioödem, Bewusstseinsintrübung, Lippen-, Zungen- und Rachenschwellung, Zyanose	15 Min.	nein	ja	30–60 Min.	nein	ja
Level 1	33	w	Generalisierter Juckreiz mit Hausausschlag, Lippenschwellung, Globusgefühl	1 h	nein	ja	30 Min.	k.A.	ja
Level 1	43	w	Angioödem, Bronchospasmus, Schwellung der Lippen, der Zunge und des Rachens, Tachykardie	1 h	nein	ja	2 d	MA / NA	ja
Level 1	60	m	Generalisierte Urtikaria, Bewusstseinsintrübung, Hypotonie, Schwellung der Lippen und der Kehle, Bronchospasmus	3 h bis zur Notarztalarmierung ^g	i.m. + inh.	nein	anhaltend	nein	ja
Level 1	30	w	Generalisiertes Erythem, Tachykardie, Rekapillarierungszeit > 3 s, Tachypnö, Keuchatmung, Engegefühl im Hals	11 h	nein	ja	4–5 d	V.a. MA / An	ja
Level 2	32	w	Generalisiertes kribbelndes Gefühl, Schock, Engegefühl im Hals, Tachypnö, Übelkeit	Wenige Minuten	nein	k.A.	nach 6 h gebessert	nein	ja
Level 2	43	w	Generalisierter Juckreiz, Hypotonie, Bronchospasmus, Übelkeit	10–15 Min.	i.m.	ja	30 Min.	MA / InhA / An	ja
Level 2	36	w	Ausbreitende Hautrötung, Luftnot, Globusgefühl	15 Min.	i.v. + i.m.	ja	1,5 h	SA	ja

BC Level	Alter	Geschlecht	Hauptsymptome ^a	Zeit-Intervall Impfung-Symptome	Adrenalin / Suprarenin Behandlung	Wiederhergestellt	Dauer Symptome ^b	Anamnese Allergien	HCP-Angabe
Level 2	26	w	Ödematöse Schwellung Hände und Gesicht, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Tachypnö, Übelkeit	20 Min.	k.A.	ja	2–3 d	PA / MA / As	ja
Level 2	48	w	Generalisiertes Erythem, Dyspnö, Tachykardie	20 Min.	nein	k.A.	k.A.	MA	ja
Level 2	40	w	Generalisiertes Erythem, Engegefühl im Hals, Tachypnö, Übelkeit	30 Min.	nein	ja	2 h	MA / NA	ja
Level 2	19	w	Generalisierte Urtikaria mit Juckreiz, Gesichtssödem, rote und juckende Augen, Niesen, Bauchschmerzen	< 10 h ^c	nein	ja	3 d	SA / An	ja
Level 4	36	w	Anaphylaktischer Schock gemeldet ^d	3 Min.	k.A.	ja	2 d	k.A.	k.A.
Level 4	64	w	Anaphylaktische Reaktion Schweregrad II (beginnend III) gemeldet ^d	15 Min.	nein	ja	30 Min. nach Therapie	k.A.	ja
Level 4	42	w	Anaphylaktische Reaktion Schweregrad III gemeldet ^d	30 Min.	i.v.	ja	< 24 h	InhA	k.A.
Level 4	33	w	Anaphylaktische Reaktion Schweregrad II gemeldet ^d	30–120 Min.	nein	ja	30 Min. nach Therapie	k.A.	ja
Level 4 evtl. Duplikat Lev. 2	48	w	Anaphylaxie Schweregrad II gemeldet ^d	< 24 h	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ja

Erläuterungen zu den Abkürzungen: An (Anaphylaxie), As (Allergisches Asthma), HCP (Health Care Professional, Angehöriger eines Gesundheitsberufes), InhA (Inhalationsallergie auf Pollen oder Milben), InsA (Insektengiftallergie), k.A. (keine Angabe), MA (Medikamentenallergie), NA (Nahrungsmittelallergie), SA (sonstige Allergie), V.a. (Verdacht auf)

^a Selektierte Hauptsymptome, aufgeführt in der Reihenfolge dermatologisch, kardiologisch, respiratorisch, gastrointestinal

^b Zeit bis die letzten anaphylaktischen Symptome verschwunden waren; bei langer Dauer meist die dermatologischen Symptome

^c Der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns ist nicht klar definierbar.

^d ohne vollständige Information zu Symptomen. Die den gemeldeten Schweregraden zugrundeliegende Definition wurde nicht weiter spezifiziert und bezieht sich möglicherweise auf in Deutschland gültige Leitlinien.

Erhebung mit der SafeVac 2.0-App

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 18.683 Personen teil (1,6 % der geimpften Personen, bei bisher insgesamt 1.139.297 Erst und 6581 Zweitimpfungen), die dazu beitragen, dass die Verträglichkeit der Impfung über die klinischen Prüfungen vor der Zulassung hinaus in der breiten Anwendung noch besser beurteilt werden kann. 16.708 Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 1.166 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 126 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 683 Personen waren älter als 80 Jahre.

Bislang am häufigsten berichtet wurden Schmerzen (n=11.600 Reaktionen) und Schwellung (n=2.073 Reaktionen) an der Injektionsstelle, Ermüdung (n=4.215 Reaktionen), Kopfschmerzen (n=3.479 Reaktionen) und Muskelschmerzen (n=2.726 Reaktionen).

Zusammenfassung und Fazit

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln, da so rasch neue Signale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass auch 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 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 zwei nicht schwerwiegende Fälle berichtet.

Das Risiko für einen schweren und auch tödlichen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion steigt mit steigendem Alter rapide an. Sehr alte Menschen sind am meisten gefährdet, an der Infektion zu versterben. In einem Kontext, in dem das SARS-CoV-2-Virus 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, dann wird es eine gewisse Anzahl von zufälligen Todesfällen geben, die kurz nach der Impfung auftreten, ohne aber kausal mit

der Impfung assoziiert zu sein. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis zum 17.01.2021 insgesamt 21 Todesfälle aus Deutschland gemeldet, die mit Ausnahme von neun ungeklärten Todesfällen, auf andere Ursachen unabhängig von der Impfung zurückzuführen sind. In neun Fällen wurde eine unklare Todesursache im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung berichtet. Diese Todesfälle sind nicht signifikant häufiger als die erwartete Anzahl von Todesfällen mit unklarer Ursache.

Der Comirnaty-Impfstoff wird seit dem 07.12.2020, beginnend mit UK und dann USA, inzwischen in zahlreichen Ländern weltweit eingesetzt. Einen Tag nach Impfstart wurden in UK zwei allergische Reaktionen gemeldet, bei denen es sich wahrscheinlich um Anaphylaxien handelte [5]. Weitere einzelne Fälle wurden aus den USA berichtet [5]. Die obersten Gesundheitsbehörden in den USA veröffentlichten einen Bericht über alle Verdachtsmeldungen auf anaphylaktische Reaktionen nach Comirnaty-Impfung, die in den ersten zehn Tagen nach Impfstart (vom 14.12.2020 bis 23.12.2020) eingegangen sind (6). Im genannten Zeitraum wurden in den USA 1.893.360 erste Dosen geimpft und es wurden 21 anaphylaktische Reaktionen der Level 1 und 2 gemeldet. Dies entspricht einer Rate von 11,1 gemeldeten Fällen pro eine Million verabreichte Dosen. Die dem Paul-Ehrlich-Institut bis zum 17.01.2021 gemeldeten Fälle einer Anaphylaxie nach Comirnaty, die der Falldefinition der Brighton Collaboration Level 1 bis 3 entsprechen, ergeben eine Melderate von 13,2 Meldungen auf eine Million Impfungen (Level 1 bis 4 entspricht einer Melderate von 16,7 auf eine Million Impfungen).

Vor allem aufgrund von Meldeverzögerungen der Anzahl geimpfter Dosen als auch der Anzahl anaphylaktischer Reaktionen sind sowohl die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts als auch die US-Daten derzeit mit Unsicherheit behaftet. Wie bei den US-Daten befinden sich auch dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Reaktionen für den Zeitraum 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 Hypersensitivitätsreaktionen kommen die in den Impfstoffen enthaltenen Lipidnanopartikel (LNP), besonders das darin enthaltene PEG (Polyethylenglykol), in Betracht [5, 7]. Die PEG-Ketten (mit einem Molekulargewicht von etwa 2000 g/mol, „PEG-2000“) an der Oberfläche der Impfstoff-LNP bilden eine Hydrathülle um die Partikel, die Löslichkeit und Stabilität vermittelt.

Pseudoallergische (nicht-IgE-vermittelte) Reaktionen (sog. CARPA, complement activation-related pseudoallergy) sind im Zusammenhang mit Liposomen (den LNP ähnliche Lipidvesikel) in Arzneimitteln beschrieben [7]. Als klinische Symptome dieser nicht IgE-medierten 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), die PEG enthalten, ist 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 [7].

Die Meldungen stehen im Einklang mit der Information der Fach- und Gebrauchsinformation. Das Paul-Ehrlich-Institut wird über weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten und regelmäßig berichten.

Literatur

- [1] Rüggeberg et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;5675–5684.
- [2] Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr
- [3] Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
- [4] Victor M, Martin J. Disorders of the cranial nerves. In: Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th edition 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] Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zur Corona-Impfung von
Allergikern

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6

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