

Langen, den 18.02.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

**Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach
Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am
27.12.2020 bis zum 12.02.2021**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 7.690 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), COVID-19 Vaccine Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) und COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AstraZeneca AB) zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 12.02.2021. Bis zum 12.02.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 3.967.246 Impfungen durchgeführt, davon 3.848.994 Impfungen mit Comirnaty, 86.967 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 31.285 Impfungen mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca. 7.277 Fälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 258 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 20 Fälle zu dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca und in 135 Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. In 1.178 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet, in 1.072 Fällen nach Impfung mit Comirnaty, in 41 Fällen nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff Moderna und in elf Fällen nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca. In 63 Fällen mit schwerwiegenden Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. Die Melderate betrug für die drei Impfstoffe zusammen 1,9 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,3 pro 1.000 Impfdosen gesamt.



Einleitung

Impfungen mit wirksamen und verträglichen COVID-19-Impfstoffen sind eine effektive Maßnahme, die Corona-Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen. Seit dem 22. Dezember 2020 ist in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Ländern hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der Impfstoff von Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) wurde am 06.01.2021 ebenfalls in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar begonnen. Bei den Impfstoffen Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna handelt es sich um RNA-Impfstoffe. Der Impfstoff von AstraZeneca (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar begonnen. Bei dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca handelt es sich um einen Vektorimpfstoff (https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html;jsessionid=39DD5B53C0FA608DBD831A5A02E4AFCE.intranet211?nn=169730&cms_pos=2).

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 12.02.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde sowohl mit dem Impfstoff Comirnaty (BioNTech), mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und auch mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

Die bisher gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty und dem COVID-19-Impfstoff Moderna sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden. Für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, für den die Impfkampagne erst kürzlich begonnen hat, wurden bisher wenige Fälle (n=20) spontan gemeldet.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach den drei in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffen berichtet. 52 Meldungen entsprachen der international akzeptierten Falldefinition einer Anaphylaxie der Brighton Collaboration (Level 1-3). In den USA wurde auf der Basis von mehr als 17

Millionen Impfdosen der beiden mRNA-Impfstoffe eine Meldehäufigkeit von 4,7 (Comirnaty) und 2,5 (Moderna) pro eine Millionen Impfdosen berichtet.¹ Auch nach anderen Impfstoffen wurden anaphylaktische Reaktionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen je nach Studie und Impfstoff in unterschiedlicher Häufigkeit von 1 bis 10 auf 100.000 Impfdosen veröffentlicht (Übersicht ²). Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung sollte immer eine angemessene medizinische Überwachung und Versorgung in Impfzentren und bei den mobilen Teams zur Verfügung stehen. Laut Fachinformationen der Impfstoffe stellt eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile eine Kontraindikation für die Impfung dar. Personen, die eine Anaphylaxie nach der ersten Impfdosis entwickelt haben, sollten keine zweite Dosis erhalten. Zwar ist der Pathomechanismus der anaphylaktischen Reaktionen der COVID-19-Impfstoffe nicht bekannt, allerdings kommen nach Gabe von Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel, besonders das darin enthaltene PEG, in Betracht. Pathomechanistisch könnten potenziell präexistierende Anti-PEG-IgM und/oder -IgG (theoretisch denkbar auch IgE) bei Impfungen z. B. nach vorhergehender Sensibilisierung über Medikamente oder Kosmetika vorhanden sein. Denkbar ist auch, dass die Reaktionen durch Lipidpartikel und Komplementaktivierung unspezifisch (nicht Immunglobulin-vermittelt) ausgelöst werden (Übersicht ³). Der COVID-19-Impfstoff AstraZeneca enthält als Hilfsstoff in geringen Mengen Polysorbat 80, welches auch PEG-Anteile enthält. Allerdings sind Berichte über IgE-vermittelte Reaktionen auf Polysorbate in Arzneimitteln insgesamt eine absolute Rarität, sodass die im Impfstoff vorhandene geringe Menge Polysorbat 80 als potenzieller Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion höchstens theoretisch in Betracht kommt.

Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anbetracht der Seltenheit der Reaktionen ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts kein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen für Personen mit bekannten Erkrankungen aus dem atopisch-allergischen Formenkreis, z. B. kontrolliertes Asthma bronchiale, Neurodermitis und allergischer Schnupfen mit Bindehautentzündung (Rhinokonjunktivitis), einschließlich Heuschnupfen und Hausstaubmilbenallergie, Neurodermitis, Bienen- und Wespengiftallergie oder Kontaktallergie, bei Impfung mit Comirnaty oder dem COVID-19-Impfstoff Moderna abzuleiten. So wurden beispielsweise in der pivotalen Zulassungsstudie 11.673 Teilnehmer mit einer allergischen/ atopischen Anamnese eingeschlossen, davon erhielten 5.839 den Prüfimpfstoff und n=5.834 Personen Placebo. Zwei Fälle einer allergischen Reaktion (jeweils

einer in jeder der beiden Behandlungsgruppen) wurden vom Prüfarzt ursächlich auf die Impfung zurückgeführt. Der Prüfungsteilnehmer, der den BioNTech Impfstoff erhielt, hatte eine Pollenallergie und entwickelte am Tag der Impfung eine Urtikaria. Der Placebo-Teilnehmer hatte eine anamnestiche Muschel- und Jodallergie und berichtete eine Allergie und Schwellung des Pharynx einen Tag nach Impfung.⁴

Die Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca haben erst kürzlich begonnen. In der nachfolgenden Analyse sind wenige Meldungen (n=20) über den Verdacht einer Nebenwirkung eingeflossen, da die Auswertung sich auf einen Zeitraum bis zum 12.02.2021 bezieht. Das PEI erhielt allerdings nachfolgend einzelne Berichte aus Kliniken und Pflegediensten/-einrichtungen, in denen über vermehrte Krankmeldungen des mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpften Personals berichtet wird. Bei den gemeldeten Reaktionen handelt es sich um bekannte und in der Fachinformation aufgeführte systemische, vorübergehende unerwünschte Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl, die insgesamt als grippeähnliche Beschwerden zusammengefasst werden können. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt, dass bei der Planung der Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, z. B. bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens, das aus den klinischen Prüfungen beobachtete Nebenwirkungsprofil des Impfstoffs berücksichtigt werden sollte, da unerwünschte Reaktionen gelegentlich zu Arbeitsausfällen in den 24-48 Stunden nach der Impfung führen können.⁵

In klinischen Prüfungen mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca waren die am häufigsten berichteten Impfreaktionen bei den Geimpften (≥ 18 Jahre) Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle ($> 60\%$), Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Ermüdung ($> 50\%$), Muskelschmerzen und Krankheitsgefühl ($>40\%$), Fiebrigkeitsgefühl und Schüttelfrost ($>30\%$), Gelenkschmerzen und Übelkeit ($>20\%$). Häufig (zwischen 1% und 10%) traten Fieber $> 38^\circ\text{C}$, Schwellung und Erythem (Rötung) an der Einstichstelle, Übelkeit und Erbrechen auf. Gelegentlich (zwischen $0,1\%$ und 1%) wurde über Lymphknotenschwellung, Juckreiz oder Hautausschlag berichtet. Diese Reaktionen treten in der Regel kurz nach der Impfung auf und sind nicht mit schwereren oder länger andauernden Erkrankungen verbunden. Die Art der unerwünschten Reaktionen spiegelt in der Regel die normale Immunantwort des Körpers auf die Impfung wieder.

Eine Analyse der Sicherheitsdaten der klinischen Prüfungen vor der Zulassung weist dabei auf eine etwas höhere systemische Reaktogenität der COVID-19-

Impfstoffe im Vergleich zum Meningokokken-Konjugatimpfstoff MenACWY hin. Aus den klinischen Prüfungen ist außerdem bekannt, dass die Reaktogenität des Impfstoffes bei älteren Personen geringer als bei jüngeren Personen ist. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nimmt bei der zweiten gegenüber der ersten Impfung leicht ab.^{6,7}

In dem aktuellen Sicherheitsbericht der britischen Arzneimittelbehörde wird ausgeführt, dass sich bei ca. drei Millionen verabreichter Impfdosen die gemeldeten unerwünschten Reaktionen für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca mehrheitlich auf Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. ein schmerzender Arm) und systemische Reaktionen wie "grippeähnliche" Beschwerden beziehen.⁸

Die Meldungen, die das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 12.02.2021 aus der Spontanerfassung erhielt, stehen im Einklang mit den Informationen in den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen und den internationalen Daten der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna und AstraZeneca. Für den Impfstoff Comirnaty wird dies auch in einer am 28.01.2021 veröffentlichten Analyse der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und des PRAC (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee, Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bestätigt.⁹

Es sind inzwischen mehrere Millionen Dosen der COVID-19-Impfstoffe, die in der EU zugelassenen sind, angewendet worden. Sowohl die Analyse des Paul-Ehrlich-Instituts als auch die internationalen Daten weisen nicht auf ein neues Risikosignal hin. Das Nutzen-Risiko-Profil wird für alle drei Impfstoffe als weiterhin positiv bewertet.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten. Der nächste Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts wird am 04.03.2021 erfolgen.

Darstellung der Meldungen

Übersicht

Bis zum 12.02.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 7.690 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-

Impfstoffen in Deutschland. In 1.178 (15,3 %) Fällen wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Comirnaty wurden 7.277 Fälle gemeldet, davon wurden 1.072 Meldungen als schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden 258 Fälle berichtet, davon waren 41 Fälle schwerwiegend. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 20 Fälle berichtet, davon waren elf Fälle schwerwiegend. Bei 135 Fällen wurde nicht spezifiziert, welcher Impfstoff verabreicht wurde. In 63 Fällen schwerwiegender Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. Bis zum 12.02.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 3.967.246 Impfungen durchgeführt. Es wurden 3.848.994 Impfungen mit Comirnaty durchgeführt, von denen 2.526.472 Erstimpfungen mit Comirnaty waren. 1.322.522 Personen erhielten auch schon die zweite Comirnaty-Impfung. 86.967 Personen wurden mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna geimpft, davon erhielten 77.916 Personen die erste Impfung und 9.051 Personen die zweite Impfung. Mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 31.285 Personen geimpft (Stand 13.02.2021*).

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

Melderate

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,9 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,3 pro 1.000 Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 1,9 pro 1.000 Impfungen für alle Fälle und 0,3 pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff Moderna betrug die Melderate 3,0 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,5 Fälle pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca betrug die Melderate 0,6 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und, 0,4 Fälle pro 1.000 Impfungen für schwerwiegende Fälle. Wegen der immer noch vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und auch der vergleichsweise geringen Anzahl an Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca ist die Berichtsrate als vorläufiger Wert zu betrachten.

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

Altersverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 57 Jahre alt (Minimum 15 Jahre, Maximum 107 Jahre, Median 44 Jahre).

Ausgang der Reaktionen

41,9 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 20,2 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 24,9 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 9,2 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 3,6 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten).

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 1.178 Fällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Die Personen wurden entweder im Krankenhaus behandelt oder die Reaktionen wurden als medizinisch bedeutsam eingeordnet. 1.072 dieser Fälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 41 schwerwiegende Fälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und elf schwerwiegende Fälle traten nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff AstraZeneca auf. In 63 Fällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 223 dieser Fälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 223 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 46 bis 101 Jahren (125 Frauen, 84 Männer, in 14 Fällen wurde das Geschlecht nicht angegeben) gemeldet. 187 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei 36 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem Covid-19-Impfstoff geimpft worden war. Der Median

des Alters betrug 86 Jahre, das mittlere Alter 85 Jahre. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde und 29 Tagen nach Impfung mit Comirnaty. 19 Personen verstarben nach der zweiten Impfung.

52 geimpfte Personen verstarben im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Nahezu alle Personen hatten einen inkompletten Impfschutz, da die COVID-19-Erkrankung nach der ersten Impfung erfolgte. Das Zeitintervall zwischen der Impfung und dem Tod auf Grund der COVID-19-Erkrankung betrug maximal 18 Tage. Bei einem Mann trat die COVID-19-Erkrankung 29 Tage nach der Impfung auf und bei einem weiteren Mann 26 Tage nach der Impfung. In diesen Fällen war unklar, ob die zweite Impfung zwischenzeitlich erfolgt war. Ein Mann mit Vorerkrankungen, der nach der zweiten Impfung mittels PCR SARS-CoV-2-positiv getestet worden war, verstarb zehn Tage nach der Impfung. Die Todesursache war unbekannt. Weitere Informationen stehen derzeit noch aus.

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

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

In 96 Fällen war die Todesursache als unbekannt angegeben worden. Diese Personen verstarben in einem zeitlichen Abstand von wenigen Stunden bis 22 Tage nach der Impfung; bei 16 Personen ist der zeitliche Abstand unbekannt.

Bis zum Stichtag 12.02.2021 wurden gemäß Impfquotenmonitoring des Robert Koch-Instituts (Stand: 13.02.2021) kumulativ 2.546.381 Impfdosen an Personen gemäß Alterspriorisierung sowie an Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner verabreicht. Bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 59,7 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 50 Jahren und älter sind innerhalb von 22 Tagen 91,6 Fälle von plötzlichem Tod (I46.1 nach ICD-10) oder Tod mit unbekannter Ursache (R96–R99 nach ICD-10) zu erwarten. Berücksichtigt man die berichteten Fälle mit unklarer Todesursache und bekanntem Zeitintervall, beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio, SMR) 0,87; 95%-Konfidenzintervall: 0,69–1,09; $p = 0,8984$. Das

bedeutet, dass die beobachtete Anzahl an Todesfällen nach Impfung die erwartete Anzahl Todesfälle ohne Impfung nicht übersteigt.

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

Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach der prozentualen Häufigkeit der Meldungen im Vergleich zur Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen in Abbildung 1 aufgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die Angaben zum COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wegen der sehr geringen Anzahl an Meldungen mit äußerster Vorsicht zu interpretieren ist.

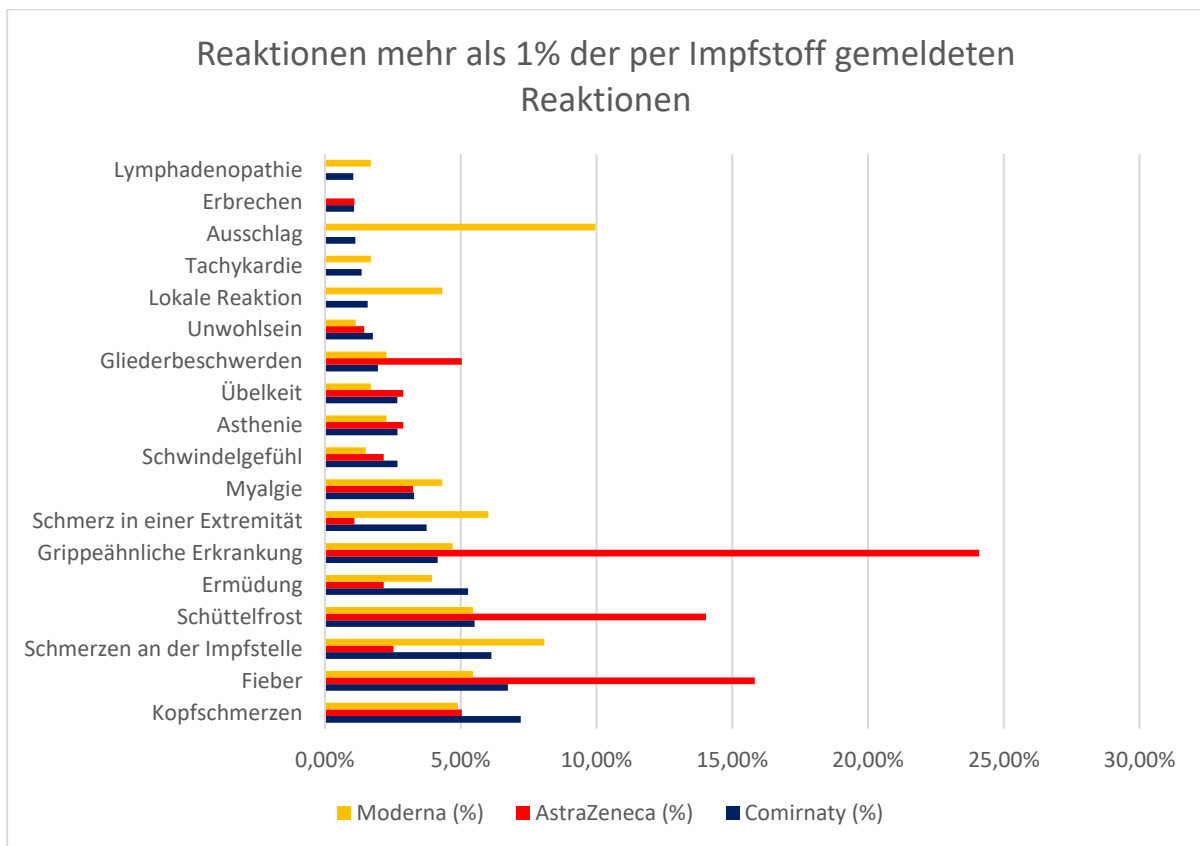


Abb. 1: Häufige gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer), dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca (Zeitraum 27.12.2020 – 12.02.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen)

Fazialisparese

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

Kumulativ wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 19 Fälle einer Fazialisparese bzw. Gesichtsparese innerhalb von Stunden bis elf Tagen nach Comirnaty-Impfung gemeldet. In zwei Fällen trat die Fazialisparese im Rahmen einer anderen Erkrankung auf. In zwei Fällen ist die Diagnose einer Fazialisparese auf Grund der beschriebenen Beschwerden nicht sicher. Bei zwei weiteren Fällen ist aufgrund von weiteren Beschwerden von einer anderen Ursache auszugehen. In fünf Fällen trat die Fazialisparese am Tag der Impfung auf, ebenso wie in einem weiteren Fall nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna . Wegen der kurzen, biologisch nicht plausiblen Latenzzeit ist der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als nicht konsistent (unwahrscheinlich) zu bewerten. Die Erkrankungsrate (Inzidenz) der idiopathischen Fazialisparese (Bell-Parese) beträgt nach Literaturangaben etwa 23 pro 100.000 Personen pro Jahr.¹⁰ Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl einer Fazialisparese nach Impfung mit Comirnaty und nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna ist geringer als die erwartete Zahl. Ein Risikosignal für die beiden Impfstoffe ist auf Basis der Daten nicht zu sehen.

Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 12.02.2020 wurden kumulativ 79 Fälle einer anaphylaktischen Reaktion berichtet, die vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration (BC)-Level 1–4 bewertet wurden (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, bei Level 4 liegen unvollständige Angaben zur klinischen Symptomatik vor).

Das mittlere Alter der 79 betroffenen Personen betrug 44,4 Jahre. Betroffen waren sieben Männer und 70 Frauen. Bei zwei Personen wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

76 Meldungen bezogen sich auf den Impfstoff Comirnaty, davon 63 Meldungen auf die erste Dosis, zehn Meldungen auf die zweite Dosis, bei drei Meldungen erfolgte keine Angabe zur Dosis. Zwei Fälle bezogen sich auf die erste Dosis des COVID-19-Impfstoffs Moderna und ein Fall auf die erste Dosis des COVID-19-Impfstoffs AstraZeneca (BC Level 2). Vierundzwanzig Meldungen entsprechen dem BC-Level 1, 25 Meldungen dem BC-Level 2, drei Meldungen dem BC-Level 3 und 27 Meldungen dem BC-Level 4, da bisher keine ausreichenden Informationen mitgeteilt wurden, um eine Beurteilung der diagnostischen Sicherheit vornehmen zu können.

Von den 52 BC-Level-1–3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 26 Personen (53,1 % der Personen mit bekanntem Symptombeginn) innerhalb von

0 bis 15 Minuten, bei 37 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten (75,5 %), bei 45 Personen innerhalb von 0 bis 4 Stunden und bei sechs Personen später als vier Stunden nach Impfung auf. Bei einer Person begannen die Symptome am Impftag, der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns wurde nicht mitgeteilt. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten lediglich 14 (26,9 %) betroffene Personen Adrenalin, in 32 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in sechs Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Von den 52 Fällen gemäß der BC-Klassifikation der diagnostischen Sicherheit I-III waren zum Zeitpunkt der letzten Information 43 (82,7 %) Personen vollständig wiederhergestellt, bei vier (7,7 %) Personen hatten sich die Symptome gebessert, bei drei (5,8 %) Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeklungen und bei zwei (3,8 %) Personen fehlen die Angaben.

Der Impfstoff Comirnaty wird seit dem 07.12.2020, beginnend mit U.K. und dann USA, inzwischen in zahlreichen Ländern weltweit eingesetzt. Einen Tag nach Impfstart wurden in U.K. zwei allergische Reaktionen gemeldet, bei denen es sich wahrscheinlich um Anaphylaxien handelte. Weitere Fälle wurden aus den USA berichtet.^{1,11,12} Kürzlich wurden aktuelle Berichtshäufigkeiten anaphylaktischer Reaktionen aus den USA publiziert. Danach beträgt die Berichtshäufigkeit eine Anaphylaxie (Brighton Collaboration Level 1-3) 4,7 Fälle pro 1 Million Comirnaty-Impfungen bei insgesamt mehr als 9,9 Millionen verimpfter Dosen und 2,5 Fälle pro 1 Million Impfdosen für den COVID-19-Impfstoff Moderna bei mehr als 7,6 Millionen Impfungen.¹ Anaphylaktische Reaktionen können lebensbedrohlich verlaufen. In den USA, ebenso wie in Deutschland, wurde kein tödlicher Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion berichtet.

Bezüglich eines möglichen Pathomechanismus ist bisher unklar, ob eine spezifische Komponente der Impfstoffe für anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen verantwortlich sein könnte. Als auslösende Agenzien für Hyperempfindlichkeitsreaktionen kommen die in den Impfstoffen enthaltenen Lipidnanopartikel (LNP) und besonders das darin enthaltene PEG (Polyethylenglykol) in Betracht.³ Die PEG-Ketten (mit einem Molekulargewicht von etwa 2000 Da, „PEG-2000“) an der Oberfläche der Impfstoff-LNP bilden eine Hydrathülle um die Partikel, die Löslichkeit und Stabilität vermittelt. Pseudoallergische (nicht IgE-vermittelte) Reaktionen (sog. CARPA, „complement activation-related pseudoallergy“) sind im Zusammenhang mit Liposomen (den LNP ähnliche Lipidvesikel) in Arzneimitteln beschrieben. (Literatur siehe [3]). Als klinische Symptome dieser nicht IgE-vermittelten

Hypersensitivität werden Dyspnoe, Tachypnoe, Hypo- und Hypertension kurz nach der intravenösen Verabreichung von Liposomen-haltigen Medikamenten genannt. Bei PEGylierten Partikeln könnten sie auch auf der Bindung von präexistierenden Anti-PEG-Antikörpern mit nachfolgender Komplementaktivierung beruhen.

Eine mögliche Sensibilisierung auf PEG bei Impfungen durch vorige Anwendung von Kosmetika oder Medikamenten (z. B. Macrogol-haltige Laxanzien oder Magen-Darm-Spüllösungen), die PEG enthalten, ist ebenfalls denkbar. Allergische Reaktionen nach Verwendung von PEG als Hilfsstoff in einer Vielzahl von Produkten sind beschrieben, es wird auch als „verstecktes“ Allergen bezeichnet. Über die Prävalenz von Anti-PEG-Antikörpern in der Bevölkerung ist wenig bekannt, zum Teil berichten Autoren über hohe Anteile in bestimmten Gruppen (Literatur siehe [3]).

Der COVID-19-Impfstoff AstraZeneca enthält als Hilfsstoff Polysorbat 80, das auch PEG-Anteile enthält. Hier ist jedoch zu bedenken, dass viele seit Jahren zugelassene Impfstoffe Polysorbate enthalten, z. B. Havrix (Hepatitis-A-Impfstoff), Influsplit Tetra (Grippe-Impfstoff), Gardasil (HPV-Impfstoff), ohne dass sie durch erhöhte Raten an Überempfindlichkeitsreaktionen aufgefallen sind. Berichte über IgE-vermittelte Reaktionen auf Polysorbate in Arzneimitteln sind insgesamt eine absolute Rarität.

Verzögerte lokale Reaktionen

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden Fälle verzögerter Lokalreaktion einschließlich verzögerter Hautreaktionen sowohl nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna als auch mit Comirnaty gemeldet. In der klinischen Prüfung der Phase III des COVID-19-Impfstoffs Moderna wurde über verzögerte Lokalreaktionen mit Rötung, Verhärtung, und Spannungsgefühl ab Tag 8 nach der Impfung berichtet. Diese Reaktionen traten bei 0,8 % der Teilnehmer nach der ersten Impfung auf und bei 0,2 % nach der zweiten Impfung. Die Beschwerden hielten etwa vier bis fünf Tage an.¹³ Zum jetzigen Zeitpunkt scheint die Melderate im Vergleich zu den in der Phase-III-Studie mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna beobachteten Häufigkeiten nicht erhöht zu sein.

Zu verzögerten Lokalreaktionen, die in klinischen Prüfungen nach Impfung mit Comirnaty beobachtet worden waren, liegen keine publizierten Daten vor.

Als Pathomechanismus könnte sowohl eine Typ-III-allergische Reaktion bei Entwicklung von Antikörpern gegen das Präfusions-Spikeprotein, als auch eine T-Zell-vermittelte Typ-IV-Reaktion diskutiert werden.

Erhebung mit der SafeVac 2.0-App

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zu unerwünschten Reaktionen nach Impfung nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 47.813 Personen teil. Dies entspricht 1,8 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 2.635.673 Erstimpfungen. Diese Daten tragen dazu bei, dass die Verträglichkeit der Impfung über die klinischen Prüfungen vor der Zulassung hinaus in der breiten Anwendung noch besser beurteilt werden kann. 42.361 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 2.882 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 307 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 2.026 Personen waren älter als 80 Jahre. 237 Teilnehmer haben keine Angaben zum Alter gemacht.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle (n= 32550 Einträge), Müdigkeit (n= 19942), Kopf- und Muskelschmerzen (n= 13357), Unwohlsein (n= 10861) und Schwellung an der Injektionsstelle (n= 10861).

Anhang

Methodik

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

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d.h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Angaben des Namens und der Adresse der Patientin bzw. des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, der Zulassungsinhaber über die Datenbank der EMA sowie direkt von Ärztinnen

und Ärzten sowie Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts (nebenwirkungen.bund.de) oder die EudraVigilance-Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beitragen kann, das Meldeaufkommen zu erhöhen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden Doppelmeldungen (die gleiche Meldung aus verschiedenen Meldequellen) zu einem Fall, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält, zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst alle Meldungen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammen. Im Sinne der frühzeitigen Erkennung von möglicherweise neuen Risikosignalen ist es wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen. Dies bedeutet, dass auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung bedeutsam sind (Link zum WHO-Manual <https://web.archive.org/web/20181019084617/http://qvsi-aeftools.org/new>).

Ausgewertet wurden alle Spontanmeldungen, die seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.01.2021 eingingen. Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus unterschiedlichen Meldequellen weitere Daten zu Meldungen. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Fälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Alle Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration¹⁴ hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte "observed-to-expected" (O/E) Analyse¹⁵ durch. Dabei wird die Häufigkeit der dem Paul-Ehrlich-Institut nach Impfung gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den statistisch zufälligen und zu erwartenden Häufigkeiten in einer vergleichbaren (nicht geimpften) Bevölkerung

unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster verglichen. Ergibt sich eine signifikant höhere Melderate für ein Ereignis nach Impfung als es statistisch zufällig in einer vergleichbaren Population zu erwarten wäre, geht das Paul-Ehrlich-Institut von einem Risikosignal aus, das dann durch zusätzliche, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte.¹⁶

Zudem führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bezüglich der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. sechs und zwölf Monate nach den Impfungen im Hinblick auf den Schutz vor der Erkrankung befragt werden. Eine statistische Zwischenauswertung der SafeVac 2.0-App-Befragung erfolgt nach Studienprotokoll, wenn >3.000 Personen verwertbare Angaben bis zu vier Wochen nach abgeschlossenem Impfschema zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Fallzahl besteht eine 95-prozentige Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum auch seltene unerwünschte Reaktionen zu beobachten. Für den Impfstoff Comirnaty wird der Stichtag für eine erste Auswertung der 20.02.2021 sein.

Literatur

- (1) TomT. Shimabukuro, TT, Cole M, John R, Su JR: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021 JAMA Published online February 12, 2021, https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2776557/jama_shimabukuro_2021_it_210009_1613071100.76085.pdf&hl=de&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=BfAtYPnnDsnDmAGDsrKgCQ&scisig=AA GBfm3uDzBWEnH8SIb5d0Tajhd1JQPOsw
- (2) Dreskin CD et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organization Journal (2016) 9:32).
- (3) Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institut zur Corona-Impfung von Allergikern https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- (4) EMA: European Public Assessment Report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- (5) Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID19 developed by Oxford University and AstraZeneca: interim guidance, 10 February 2021

- (6) Folegatti PM et al.: Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial *The Lancet* 2020, 396, 467 ff
- (7) Ramasauny MA et al: Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial, , *The Lancet* 2020, 396, 1474 ff
- (8) MHRA: Coronavirus vaccine – weekly summary yellow card reporting. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions#history>
- (9) EMA, 28 January 2021: COVID-19 vaccine safety update Comirnaty <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-safety-update-published>
- (10) Victor M, Martin J: Disorders of the cranial nerves. In: Isselbacher KJ, et al.: eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994: 2347-2352
- (11) 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.
- (12) MMWR: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021, Early release Vol 10, 2021
- (13) Baden et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 30.12.2020, update 15.01.2021: NEJM.org. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
- (14) Rüggeberg et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007:5675–5684
- (15) Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
- (16) Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*