

Langen, den 23.03.2021

## 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 12.03.2021**

**Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 19.194 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 dem Vektor-Impfstoff COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AstraZeneca AB) zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 12.03.2021. Bis zum 12.03.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 8.863.270 Impfungen durchgeführt, davon 7.093.082 Impfungen mit Comirnaty, 298.788 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 1.471.400 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. 10.498 Fälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 736 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 7.663 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca und in 297 Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für die drei Impfstoffe zusammen 2,2 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. Seit dem 11.03.2021 ist der COVID-19 Impfstoff Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff. Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland noch nicht begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 12.03.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde mit den Impfstoffen Comirnaty (BioNTech), COVID-19-Impfstoff Moderna und COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

**Aus aktuellem Anlass wurden in diesem Sicherheitsbericht Meldungen über Sinusvenenthrombosen bis zum 19.03.2021 einbezogen.**

## Zusammenfassung und Fazit

Die bisher gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty, dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland nach der Zulassung ist dabei für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, für den

insbesondere Fieber, Schüttelfrost und grippeähnliche Beschwerden berichtet wurden, derzeit höher als die für die beiden mRNA-Impfstoffe. Aus der vergleichsweise höheren Melderate des AstraZeneca-Impfstoffes kann jedoch nicht zwangsläufig auf eine höhere Reaktogenität des Impfstoffes geschlossen werden, da die erhöhte Melderate auch mit der erhöhten medialen Aufmerksamkeit für den Impfstoff und den unterschiedlichen Altersgruppen der geimpften Personen zusammenhängen könnte.

Am 15.03.2021 wurden die Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca zunächst ausgesetzt. Anlass waren Meldungen über schwerwiegende thrombotische Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Es wurde eine auffällige Häufung einer speziellen Form von sehr seltenen Hirnvenenthrombosen (Sinusvenenthrombosen) in Verbindung mit einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) und Blutungen in zeitlicher Nähe zu Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca gemeldet.

Seit dem 19.03.2021 gehen die Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca weiter, nachdem am 18.03.2021 der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in einer außerordentlichen Sitzung die von einigen EU-Mitgliedstaaten beobachteten sehr seltenen Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca bewertet hatte. Der Ausschuss, in dem die Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten zusammenarbeiten, kam zu dem Ergebnis, dass der Nutzen des Impfstoffs zur Bekämpfung der SARS-CoV-2-Pandemie und der damit verbundenen COVID-19-Erkrankungen gegenüber den Risiken überwiegt. Es wurde beschlossen, zu den oben genannten sehr seltenen Ereignissen einen Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformationen aufzunehmen und die Information mittels Rote-Hand-Brief zu kommunizieren ([www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html)).

Weitere Untersuchungen werden derzeit durchgeführt, um den möglichen Zusammenhang mit der Impfung aufzuklären.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit beiden mRNA Impfstoffen<sup>1,2</sup> sowie dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca berichtet. Der PRAC hat auf seiner Sitzung vom 08.-11.03.2021 eine Aktualisierung der Produktinformation des COVID-19-Impfstoffes AstraZeneca empfohlen. Anaphylaxie und Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen)

sollen als Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit in Abschnitt 4.8 aufgenommen werden. Ferner soll der bereits bestehende Warnhinweise aktualisiert werden.<sup>2,3</sup> In den Fachinformationen der beiden in der EU zugelassenen mRNA-COVID-19-Impfstoffe ist die Anaphylaxie bereits in Abschnitt 4.8 aufgeführt.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden wiederholt Fälle verzögerter Lokalreaktionen einschließlich verzögerter Hautreaktionen sowohl nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna als auch mit Comirnaty gemeldet und vereinzelt auch nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. In den USA und Kanada werden diese Reaktionen in den Medien auch als «Covid-Arm» bezeichnet. Der genaue Mechanismus dieser Reaktionen ist nicht bekannt, der zeitliche Abstand zur Impfung lässt eine verzögerte kutane Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit dem Aufbau des körpereigenen Immunsystems vermuten, die nicht gesundheitsschädlich ist und nach einigen Tagen wieder verschwindet. Es gibt keinen Grund, bei den betroffenen Personen die zweite Impfdosis auszusetzen oder zu verzögern.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten und berichten.

## Darstellung der Meldungen

### 1. Übersicht

Bis zum 12.03.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 19.194 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland. In 2.287 (11,9 %) der Fälle wurde über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen berichtet. Im zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung mit Comirnaty wurden 10.498 Fälle gemeldet, davon wurden 1.728 Meldungen als schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden 736 Fälle berichtet, davon waren 113 Fälle schwerwiegend. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 7.663 Fälle berichtet, davon waren 352 Fälle schwerwiegend. Bei 297 Fällen wurde nicht spezifiziert, welcher Impfstoff verabreicht wurde, darunter 94 Fälle schwerwiegender Reaktionen ohne Angabe des Handelsnamens. Bis zum 12.03.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland

8.863.270 Impfungen durchgeführt. Es wurden 7.093.082 Impfungen mit Comirnaty durchgeführt, davon 4.413.935 Erst- und 2.679.147 Zweitimpfungen. 298.788 Impfungen wurden mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna durchgeführt, davon erhielten 228.311 Personen die erste und 70.477 Personen auch die zweite Impfung. Mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 1.471.400 Impfungen durchgeführt, 1.471.238 Personen erhielten die erste Impfung und 162 Personen die zweite Impfung (Stand 13.03.2021\*).

Der Anteil der Frauen an den geimpften Personen liegt insgesamt bei 64 % und bei den Personen, die jünger als 60 Jahre alt sind, bei 68 %. Der Anteil der Personen unter 60 Jahren, die mit Comirnaty geimpft wurden, liegt bei 23 %, für den COVID-19-Impfstoff Moderna bei 38 %. Der Anteil der Personen unter 60 Jahren, die mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft wurden, liegt demgegenüber bei 86 %.

\*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.

### **1.1. Melderate**

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 2,2 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,3 pro 1.000 Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 1,5 pro 1.000 Impfungen für alle Fälle und 0,2 pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff Moderna betrug die Melderate 2,5 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,4 Fälle pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca betrug die Melderate 5,2 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,2 Fälle pro 1.000 Impfungen für schwerwiegende Fälle. Wegen der immer noch vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna ist die Berichtsrate als vorläufiger Wert zu betrachten.

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

## 1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 45 Jahre alt (Minimum 15 Jahre, Maximum 107 Jahre, Median 43 Jahre).

Drei Viertel der Meldungen betreffen Frauen. Diese Verteilung ist nach Daten des Robert Koch-Instituts vermutlich durch eine höhere Rate an Impfungen bei Frauen bedingt.

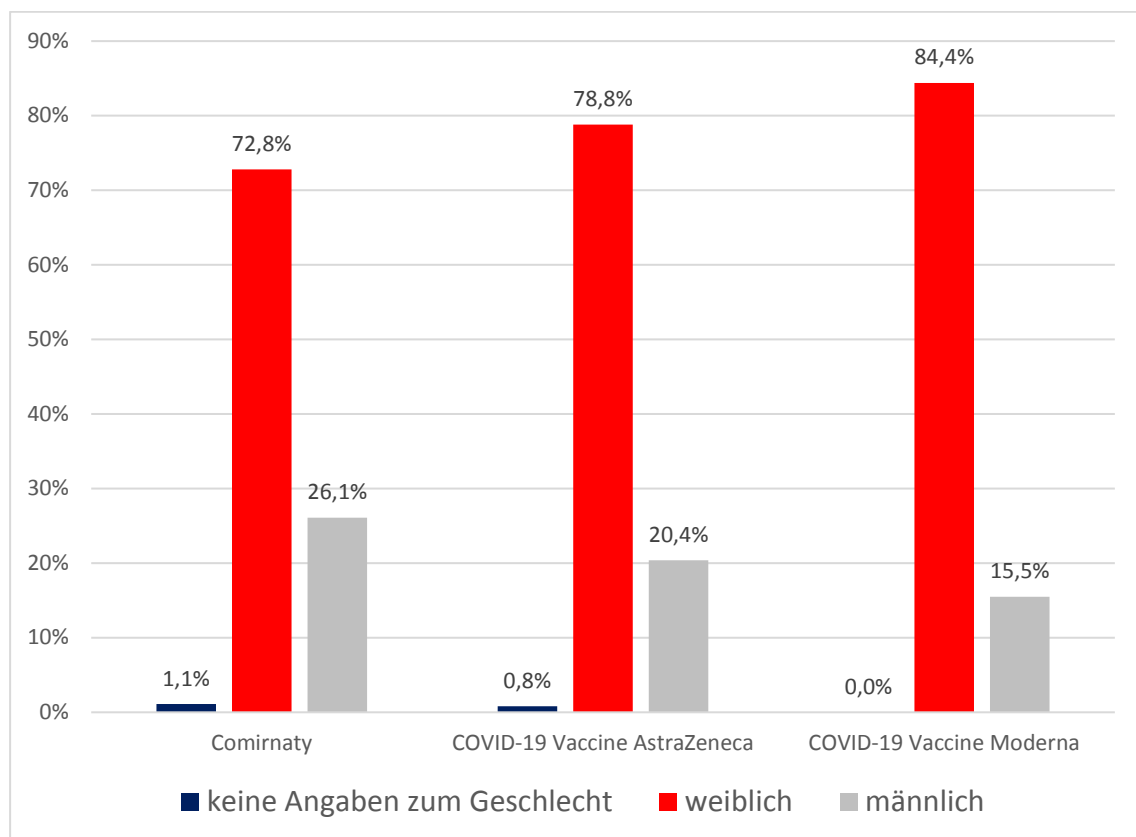


Abb. 1: Geschlechtsverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen

## 1.3. Ausgang der Reaktionen

41,2 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 23,4 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 22,9 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben

und der Ausgang von 10,4 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 1,8 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten). In 0,2 % der Verdachtsfälle wurde über einen unterschiedlichen bleibenden Schaden berichtet (z. B. Myokardinfarkt, Netzhautablösung, Narbe nach Kratzen an der Injektionsstelle).

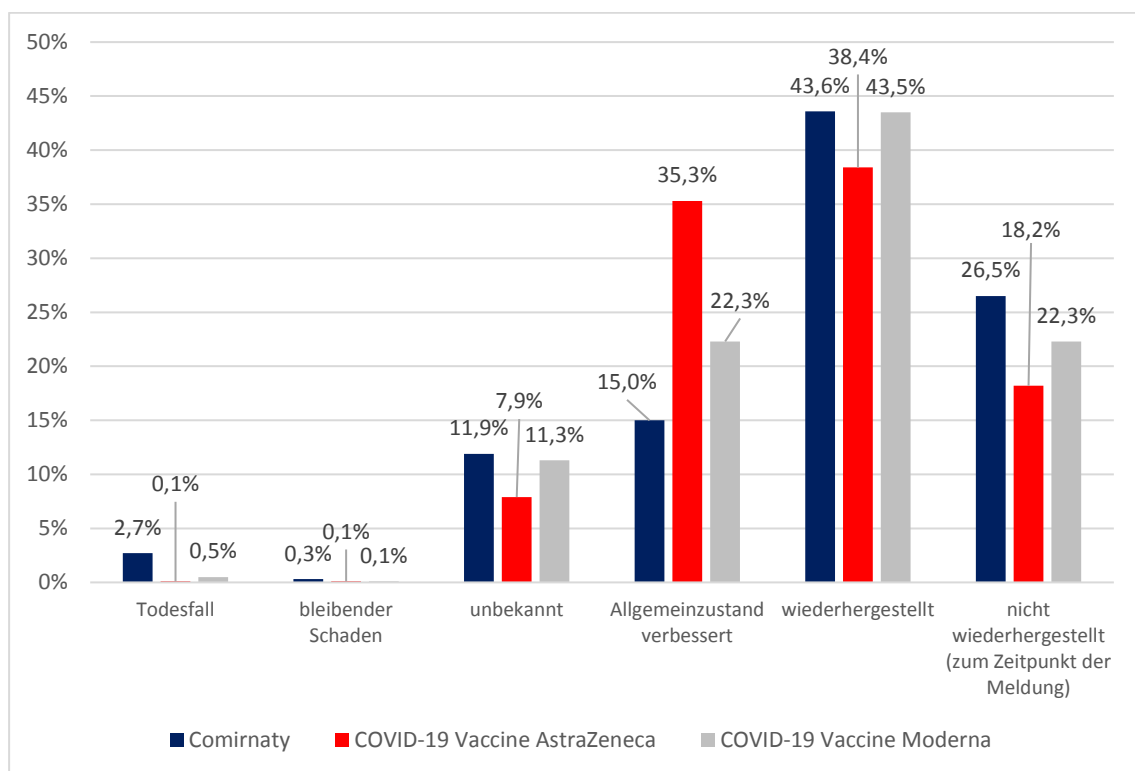


Abb. 2: Ausgang der gemeldeten Reaktionen, dargestellt für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe

#### 1.4. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 2.287 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Als schwerwiegende Reaktionen gelten solche, bei denen die Personen im Krankenhaus behandelt werden oder Reaktionen, die als medizinisch bedeutsam eingeordnet wurden. 1.728 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 113 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 352 schwerwiegende Verdachtsfälle

traten nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca auf. In 94 Verdachtsfällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 351 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

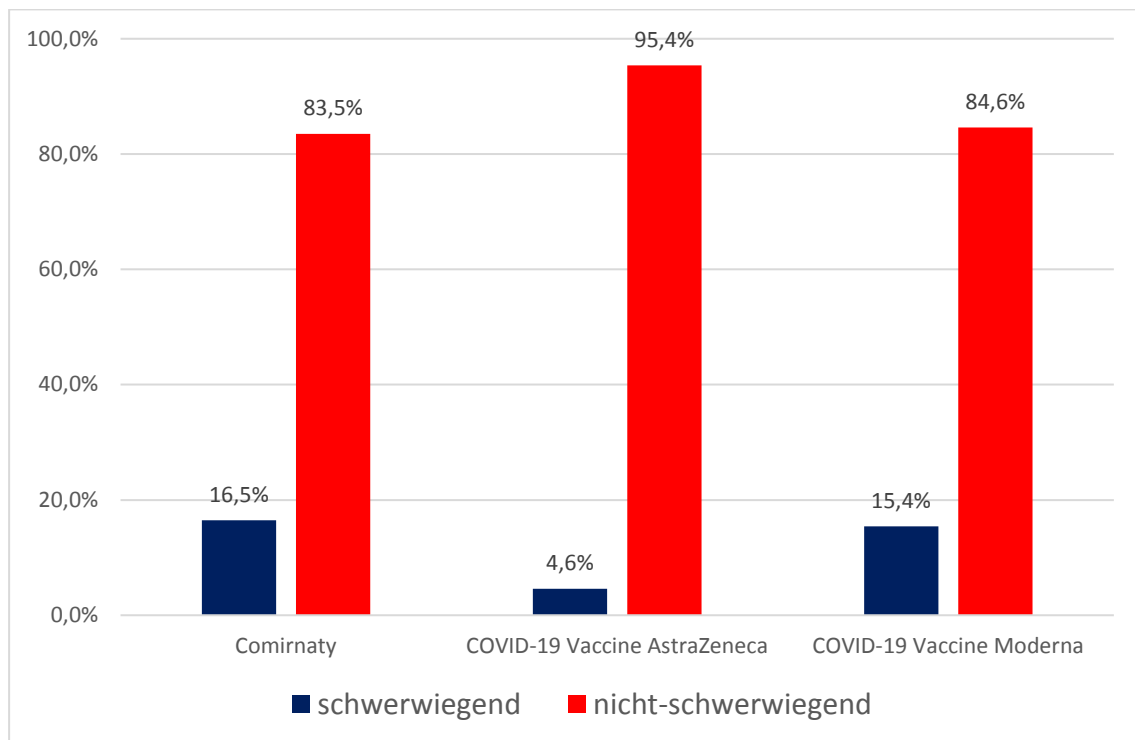


Abb. 3: Anteil der schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen

Nach Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna wurden prozentual mehr als schwerwiegend beurteilte unerwünschte Reaktionen berichtet, als nach dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass der Impfstoff von AstraZeneca zunächst gemäß der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) bei Personen  $\leq 64$  Jahre verimpft wurde und somit die geimpften Altersgruppen unterschiedlich waren und sich vermutlich auch hinsichtlich der Grunderkrankungen unterscheiden.

#### 1.4.1. Todesfälle



Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 351 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 24 bis 102 Jahren gemeldet. Der Median des Alters betrug 86 Jahre, das mittlere Alter 74 Jahre. 286 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde und 40 Tagen nach Impfung.

Bei 57 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. In vier Fällen verstarben Personen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und ebenfalls in vier Fällen verstarben Personen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. Zwei Patientinnen verstarben in der Folge einer Sinusvenenthrombose mit Thrombozytopenie, ein Patient verstarb bei einer Hirnblutung und Thrombozytopenie. Bei einer weiteren Meldung wurde ein Herzinfarkt einen Tag nach Impfung gemeldet. In diesem Fall liegen keine weiteren Informationen vor.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Personen, bei welchen nicht eine COVID-19-Infektion oder andere Erkrankungen zum Tod geführt hatten, bestanden zum Teil multiple Vorerkrankungen, wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren. In einzelnen Verdachtsfällen wurden vom Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Informationen angefordert.

### **1.5. 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 4 aufgeführt.

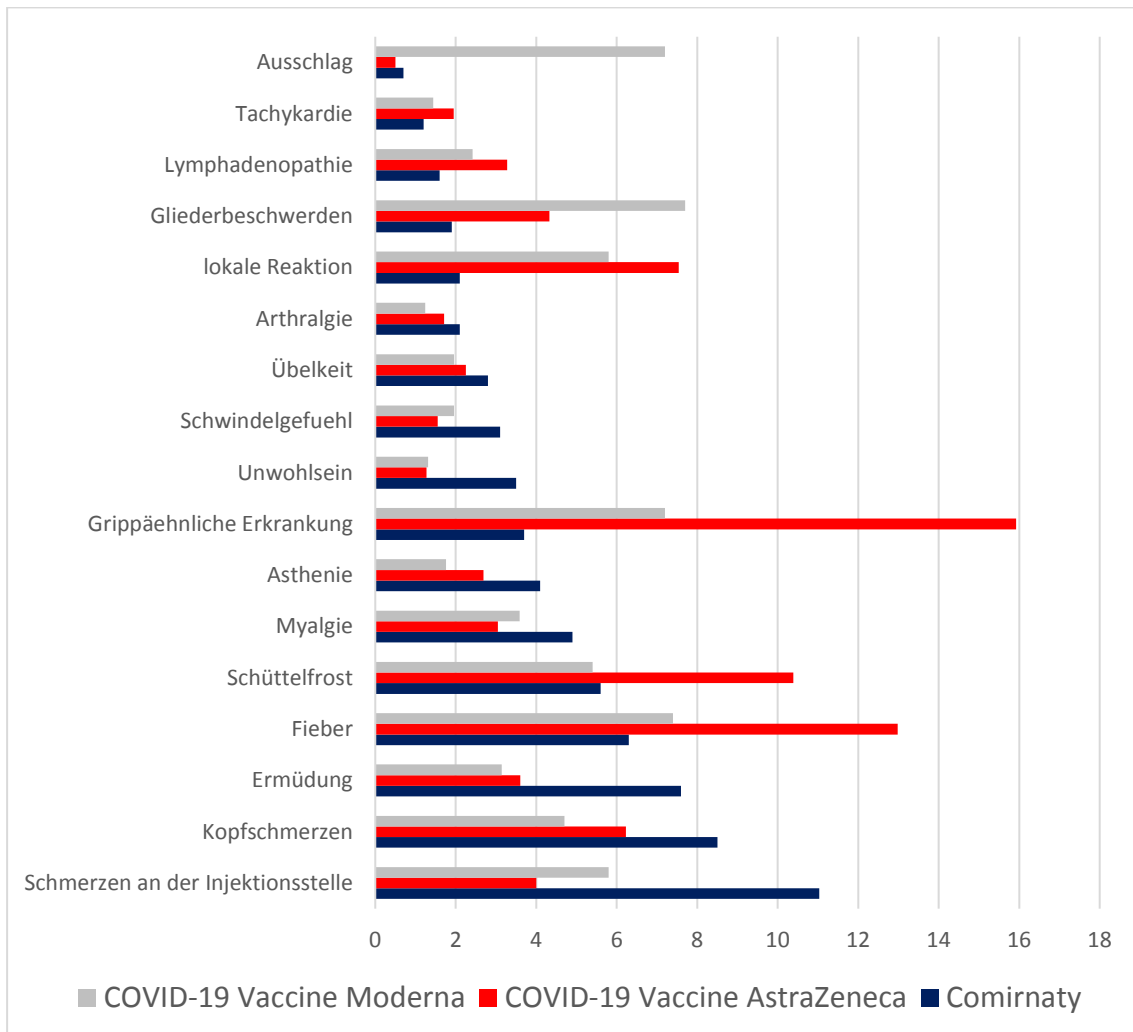


Abb. 4: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer), dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca (Zeitraum 27.12.2020 – 12.03.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

Während nach Comirnaty Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Ermüdung am häufigsten berichtet wurden, wurden nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca vor allem grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost und Fieber gemeldet. Ein Hautausschlag als unerwünschte Reaktion fiel bei dem COVID-19-Impfstoff Moderna auf.

## 2. Verdachtsfälle anaphylaktischer Reaktionen

Bis zum 12.03.2021 wurden 127 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration<sup>4</sup> (BC)-Level 1-4 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit; Level 4 sind Meldungen eines Verdachts auf Anaphylaxie mit unvollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik). Das mittlere Alter der Personen betrug 41,8 Jahre. Betroffen waren sieben Männer und 119 Frauen. Bei einer Person wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

Von den 99 BC-Level 1-3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 49 Personen innerhalb von 0 bis 15 Minuten (53,8 % der 91 Personen mit bekanntem Symptombeginn), bei 69 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten (75,8 %), bei 82 Personen (90,1 %) innerhalb von 0 bis 4 Stunden und bei neun Personen (9,8 %) später als vier Stunden nach Impfung auf. Bei acht Personen begannen die Symptome am Impftag, der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns wurde nicht mitgeteilt. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten lediglich 29 betroffene Personen (33,3 % der Personen mit diesbezüglichen Angaben) Adrenalin, in 58 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in zwölf Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Von den 99 BC-Level 1–3-Fällen waren zum Zeitpunkt der letzten Information 76 Personen vollständig wiederhergestellt (77,6 % der Personen mit Angaben), bei elf Personen hatten sich die Symptome gebessert (11,2 %), bei neun Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der letzten Information noch nicht abgeklungen (9,2 %) und bei einer Person fehlen die Angaben. Die Zahl der anaphylaktischen Reaktionen gemäß der Definition der Brighton Collaboration (BC-Level-1–3) bezogen auf den jeweiligen Impfstoff und die Dosis ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle (BC-Level-1–3) nach Impfstoffhersteller und Dosis (n = 99)

	<b>Comirnaty 1. Dosis</b>	<b>Comirnaty 2. Dosis</b>	<b>Moderna 1. Dosis</b>	<b>Moderna 2. Dosis</b>	<b>AstraZeneca 1. Dosis</b>	<b>Gesamt</b>
<b>BC-L 1</b>	32	9	1	1	9	52
<b>BC-L 2</b>	28	10	0	0	4	42
<b>BC-L 3</b>	4	1	0	0	0	5
<b>Gesamt</b>	64	20	1	1	13	<b>99</b>

Erläuterungen zu den Abkürzungen: BC-L (Brighton Collaboration-Level der diagnostischen Sicherheit)

### **3. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESIs)**

Im Folgenden geht das Paul-Ehrlich-Institut auf ausgewählte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) ein.

#### **3.1: Thrombozytopenie**

Thrombozytopenie beschreibt die Abnahme der Anzahl an Blutplättchen unter den Wert von 150.000/ $\mu$ l. Bei einer ausgeprägten Abnahme der Thrombozyten kann es zu punktförmigen Einblutungen in der Haut (Petechien) und/oder anderen Blutungen kommen.

Der PRAC hat eine Überprüfung eines Sicherheitssignals begonnen, um Berichte über Immunthrombozytopenie bei Patienten zu bewerten, die einen der drei COVID-19-Impfstoffe Comirnaty, COVID-19-Impfstoff AstraZeneca oder COVID-19-Impfstoff Moderna erhalten hatten, da mehrere Fälle von Immunthrombozytopenie gemeldet worden waren. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht klar, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung und den Berichten über Immunthrombozytopenie gibt.

Bis zum 19.03. 2021 wurden nach Impfung mit Comirnaty 17 Fälle einer Thrombozytopenie bei 13 Frauen im Alter von 16 bis 92 Jahren und vier Männern im Alter von 42 bis 85 Jahren gemeldet. Die Thrombozytopenien traten zwischen einem und mehr als 14 Tagen auf. Bei drei Fällen war der Zeitraum nicht bekannt, sodass in diesen Fällen eine Bewertung nicht möglich ist.

Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 15 Fälle gemeldet, darunter zwei Fälle mit einer zerebralen Blutung. Die Patienten, eine Frau und ein Mann, 24 und 37 Jahre alt, sind beide verstorben. Von den bis zum 19.03.2021 gemeldeten Fällen von Thrombozytopenie wurden neun in Verbindung mit einer Sinusvenenthrombose berichtet.

Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff von Moderna wurden zwei Fälle gemeldet. In beiden Fällen waren Frauen im Alter von 40 und 41 Jahren

betroffen. Der Zeitraum bis zum Auftreten der Thrombozytopenie betrug in beiden Fällen drei Tage und ist für ein immunologisches Geschehen zu kurz.

Im Vergleich zur Hintergrundinzidenz für Thrombozytopenie, die im Rahmen des ACCESS-Projekts der Europäischen Arzneimittelagentur für Deutschland ermittelt wurde, übersteigt die beobachtete Anzahl von Thrombozytopenien für keinen der drei Impfstoffe die erwartete Anzahl.

### **3.2. Sinusvenenthrombosen**

Aus aktuellem Anlass berichtet das Paul-Ehrlich-Institut über Fälle einer Sinusvenenthrombose ([www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html)). Bis zum 19.03.2021 wurden 14 Fälle einer Sinusvenenthrombose nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca gemeldet. In neun Fällen wurde auch eine Thrombozytopenie gemeldet. Mit Ausnahme eines Falles betrafen alle Fälle Frauen im Alter von 20 bis 63 Jahren. Zwei Patientinnen verstarben.

Zwei Fälle einer Sinusvenenthrombose wurden nach Impfung mit Comirnaty gemeldet. In keinem Fall lag hier eine Thrombozytopenie vor. Die Patientinnen waren 47 und 86 Jahre alt.

### **4. 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 106.152 Personen teil. Dies entspricht 1,7 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 6.113.484 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. 94.593 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 6.945 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 754 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 3.860 Personen waren älter als 80 Jahre.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle (n= 72.895 Einträge), Müdigkeit (n= 58.638), Kopfschmerzen (n= 54.275), Muskelschmerzen (n=38.623), Unwohlsein (n= 35.822), Schüttelfrost (n=30.194), Fieber (n=26.969), Gelenkschmerzen (n=23.083) und Schwellung an der Injektionsstelle (n= 21.238).

## **Anhang**

Die Verwendung der Begriffe „Patient“ umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen (Anmerkung der Redaktion).

### **I. 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 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 ([nebenwirkungen.bund.de](https://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://qvs-i-aeftools.org/new>).

Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus unterschiedlichen Meldequellen weitere Daten zu Meldungen. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Verdachtsfälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie 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<sup>4</sup> hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte "observed-to-expected" (O/E)-Analyse<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup>

Im Fall der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung werden zum Vergleich Hintergrundinzidenzen verwendet, die im Rahmen des ACCESS-Projekts der Europäischen Arzneimittelagentur für Deutschland oder in einem gemeinsamen Projekt des Paul-Ehrlich-Instituts mit dem Robert Koch-Institut und der PMV-Forschungsgruppe der Universität Köln auf Basis von Sekundärdatenanalysen oder Daten des statistischen Bundesamtes ermittelt wurden. Des Weiteren wurden Literaturdaten herangezogen.

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.

## II. Literatur

- (1) Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1101-1110
- (2) Blumenthal KG et al.: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA Published online March 8, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3976
- (3) Baden LR 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
- (4) 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
- (5) Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
- (6) Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*