Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut

Langen, den 07.05.2021

SICHERHEITSBERICHT

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

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.04.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 49.961 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), COVID-19-Impfstoff Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) und dem Vektor-Impfstoff Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca; AstraZeneca AB) zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.04.2021. Bis zum 29.04.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 28.774.580 Impfungen durchgeführt, davon 21.329.667 Impfungen mit Comirnaty, 1.667.261 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 5.775.546 Impfungen mit Vaxzevria und 2.106 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen. 20.160 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 3.073 Verdachtsfälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 26.206 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 3 Meldungen zu dem COVID-19.Impfstoff Janssen. In 519 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,7 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,2 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 22.12.2020 ist in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Staaten hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der COVID-19-Impfstoff 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 Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar begonnen. Bei Vaxzevria 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 Ende April begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 30.04.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde mit den Impfstoffen Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna sowie Vaxzevria und in geringem Ausmaß mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

Ein neues Syndrom, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist und das mit Blutungen einhergehen kann, wird sehr selten als schwerwiegende Nebenwirkung des COVID-19-Impfstoffs Vaxzevria beobachtet, wobei die Thrombosen oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen wie beispielsweise zerebrale Hirnvenen oder Portal-, Leber- oder Mesenterialvenen auftreten. Andere Fälle imponieren durch tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und akute arterielle Thrombosen. Bei mehreren der betroffenen Patientinnen und Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden Tests nachgewiesen.[1-5] Dieses

Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).[6]

Die meisten bisher berichteten TTS-Fälle traten innerhalb von drei Wochen nach Impfung auf. Nach bisherigen internationalen Daten sind am häufigsten Frauen unter 60 Jahren betroffen. Bislang konnten keine spezifischen Risikofaktoren für die Entstehung von TTS identifiziert werden. TTS ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die in einigen Fällen tödlich verlief. Daher ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung wichtig. Entsprechende Informationen werden auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts zur Verfügung gestellt (www.pei.de).

Medizinisches Fachpersonal sollte daher auf erste Anzeichen und Symptome einer Thrombose und/oder Thrombozytopenie achten. Die Geimpften sollten informiert werden, sofort eine Ärztin bzw. einen Arzt aufzusuchen, wenn sie wenige Tage nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, Schmerzen im Bein oder anhaltende Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen entwickeln. Außerdem sollten alle Personen, die nach der Impfung neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Krampfanfälle aufweisen oder bei denen nach einigen Tagen auf der Haut Blutergüsse (Petechien) außerhalb der Injektionsstelle der Impfung auftreten, umgehend eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen.

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. Ebenso sollten Personen, bei denen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, unverzüglich auf eine Thrombozytopenie untersucht werden. Wichtig ist, dass bei Patientinnen und Patienten mit Thrombose und normalen Thrombozytenzahlen oder Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie ohne nachweisbare Thrombose nach Impfung ein frühes Stadium des TTS vorliegen kann. Daher sind wiederholte Untersuchungen auf TTS u.U. erforderlich.

TTS erfordert ein spezialisiertes klinisches Management. Eine leitliniengerechte Standardtherapie gibt es bislang nicht. In jedem Fall sollten Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) konsultiert werden. Verschiedenste Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Behandlung und Therapie des neuen Syndroms publiziert, darunter die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase (GTH), die Britische Gesellschaft für Hämatologie sowie die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie.[7-9]

Ähnliche Fälle eines TTS wie nach Vaxzevria wurden auch in den USA nach Impfung mit dem Adenovirusvektorimpfstoff von Janssen berichtet.[10] Daher wurde neben einem Warnhinweis TTS auch als Nebenwirkung für diesen Impfstoff in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Nachdem erste TTS-Fälle aus Deutschland, Norwegen, Dänemark und Großbritannien nach Vaxzevria publiziert wurden, hat die Brighton Collaboration eine vorläufige Falldefinition dieses neuen Syndroms veröffentlicht,[11] die insbesondere für die Anwendung in epidemiologischen Studien gedacht ist. Danach ist TTS definiert als Auftreten einer venösen oder arteriellen Thrombose und dem Auftreten einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 150 G/L). Voraussetzung ist, dass eine vorhergehende Heparinexposition ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich dazu haben verschiedene Fachgesellschaften zusätzlich den Nachweis von PF4-Antikörpern mittels geeignetem ELISA gefordert.

Bei TTS nach Vaxzevria handelt es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung. Die Melderate in Deutschland für TTS variierte je nach Altersgruppe und Geschlecht zwischen 0,2 – 2,2 auf 100.000 Impfdosen (Auswertung Meldungen und Impfquoten bis 11.04.2021). 67 % der Meldungen eines TTS bezogen sich auf Hirnvenenthrombosen mit Thrombozytopenie. Allerdings ist selbst bei so schwerwiegenden Nebenwirkungen wie TTS eine Dunkelzifferrate anzunehmen, was zu einer Unterschätzung des Risikos führen würde. In einer dänisch-norwegischen populationsbasierten Registerstudie wurden erhöhte Raten für venöse Thromboembolien innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung mit Vaxzevria bei geimpften Personen (80,1 % und 77,6 % Geimpfte waren Frauen in Dänemark bzw. Norwegen) im Alter von 18 bis 65 Jahren festgestellt. Insgesamt wurden 11 zusätzliche Thrombosen pro 100.000 Impfungen gefunden, dies beinhaltete 2,5 zusätzliche Sinusvenenthrombosen pro 1.000.000 Impfdosen Vaxzevria.[12]

Die sehr seltene, gleichwohl schwerwiegende Nebenwirkung eines TSS ist dabei stets im Kontext des nachgewiesenen Nutzens der Impfung, nämlich Schutz vor schweren und tödlichen COVID-19-Erkrankungen, zu sehen. Wie in einer Analyse der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) gezeigt wurde, steigt der individuelle Nutzen der Impfung mit steigendem Alter und steigenden Infektionszahlen. Unabhängig vom gewählten Szenario der Viruszirkulation (niedrig, mittel, hoch) profitieren danach insbesondere Personen, die 60 Jahre und älter sind, von der Impfung.[13]

Auf Basis der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am 01.04.2021 empfohlen, die Impfung mit Vaxzevria für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden, sowohl Erst- als auch Zweitimpfung. Die Anwendung von Vaxzevria für eine erste oder zweite Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich. Bislang liegen keine ausreichenden Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung vor. Hinsichtlich der zweiten Impfstoffdosis für jüngere Personen, die bereits eine erste Dosis Vaxzevria erhalten haben, empfiehlt die STIKO, bei Personen im Alter < 60 Jahren anstelle der zweiten Vaxzevria-Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs zwölf Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen.[14]

Im Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria wurden Fälle einer ITP/ Thrombozytopenie berichtet. Thrombozytopenie ist als Nebenwirkung in der Produktinformation genannt.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit beiden mRNA-Impfstoffen sowie nach Impfung mit Vaxzevria berichtet.[14,15] Das Paul-Ehrlich-Institut hat gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands einen Algorithmus entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt (www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210409-was-bei-positiver-allergieanamnese-impfung-covid-19-beachten.html). Auch nach Vaxzevria wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem insbesondere Meldungen über Thrombose mit Thrombozytopenie, Thrombozytopenie, Myokarditis,und GBS intensiv monitoren, kontinuierlich auswerten und berichten.

VERIMPFTE COVID-19-IMPFSTOFFE

In Tabelle 1 sind die bis zum 29.04.2021 in Deutschland verimpften Dosen COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe nach den Angaben des Robert Koch-Instituts aufgeführt. Das Robert Koch-Institut weist jedoch darauf hin, dass

es vorkommen kann, dass Meldungen einzelner Bundesländer zu den verimpften COVID-19-Impfstoffen vervollständigt oder korrigiert werden. Nachträgliche Änderungen können zu Abweichungen der angegebenen Zahlen führen.

Tabelle 1: Bis zum 29.04.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich).

Impfstoff	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis
Comirnaty	21.329.667	15.394.941	5.934.726
COVID-19-Impfstoff Moderna	1.667.261	1.266.702	400.559
Vaxzevria	5.775.546	5.731.540	44.006
COVID-19- Impfstoff Janssen*	2.106	2.106	
GESAMT	28.774.580	22.393.183	6.379.291

*Bei dem COVID-19-Impfstoff Janssen besteht das Impfschema aus nur einer Dosis.

VERDACHTSFALLMELDUNGEN UND MELDERATEN VON NEBENWIRKUNGEN UND IMPFKOMPLIKATIONEN

Bis zum 30.04.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 49.961 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland.

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,7 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 pro 1.000 Impfdosen.

In Tabelle 2 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 30.04.2021 in Deutschland für die verschiedenen, bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 30.04.2021

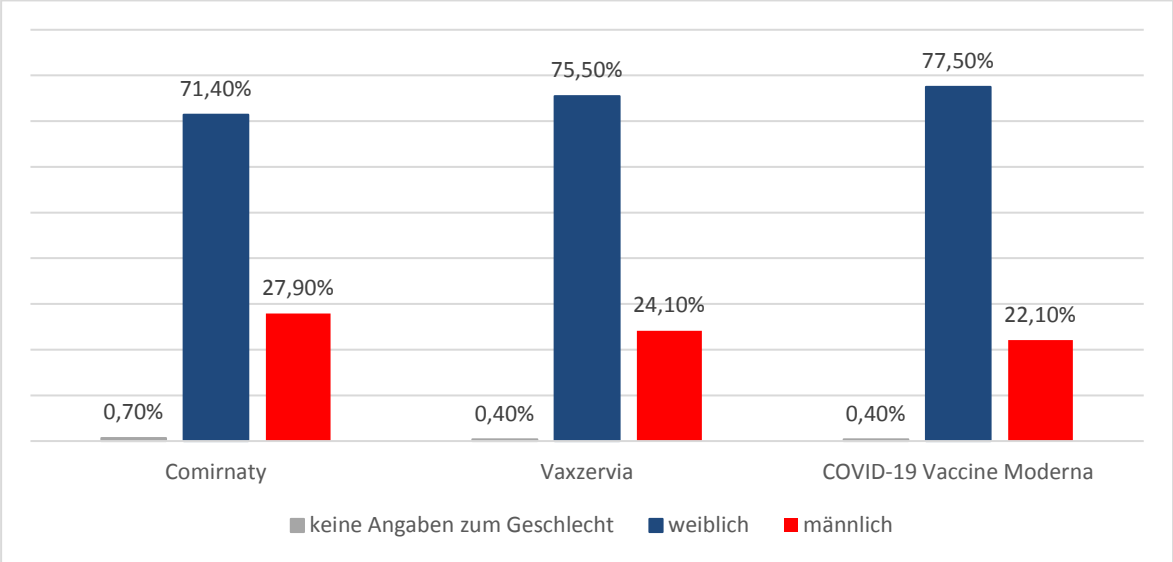
Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	Schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	20.160	2.386 (11,8 %)	0,9	0,1
COVID-19-Impfstoff Moderna	3.073	175 (5,7 %)	1,8	0,1
Vaxzevria	26.206	2.132 (8,1 %)	4,5	0,4
COVID-19-Impfstoff Janssen	3	0	1,4	
Impfstoff unbekannt	519	223 (43,0 %)		
GESAMT	49.961	4.916 (9,8%)	1,7	0,2

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

GESCHLECHTSVERTEILUNG DER VERDACHTSFALLMELDUNGEN

In der Abbildung 1 ist die prozentuale Geschlechtsverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen

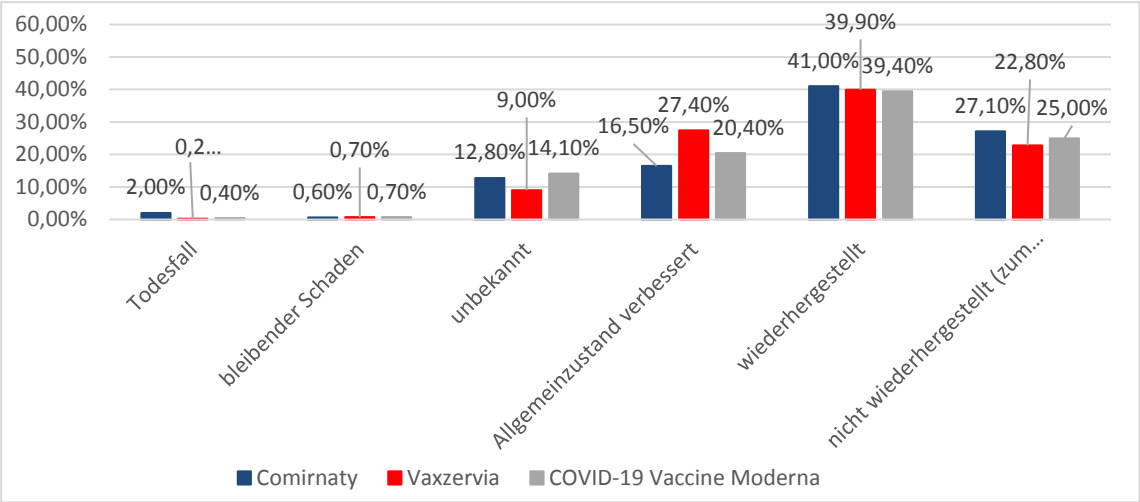


Drei Viertel der Meldungen betreffen Frauen, was vermutlich auf den höheren Frauenanteil bei den Impfungen zurückzuführen ist.

AUSGANG DER GEMELDETEN REAKTIONEN

In der Abbildung 2 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

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

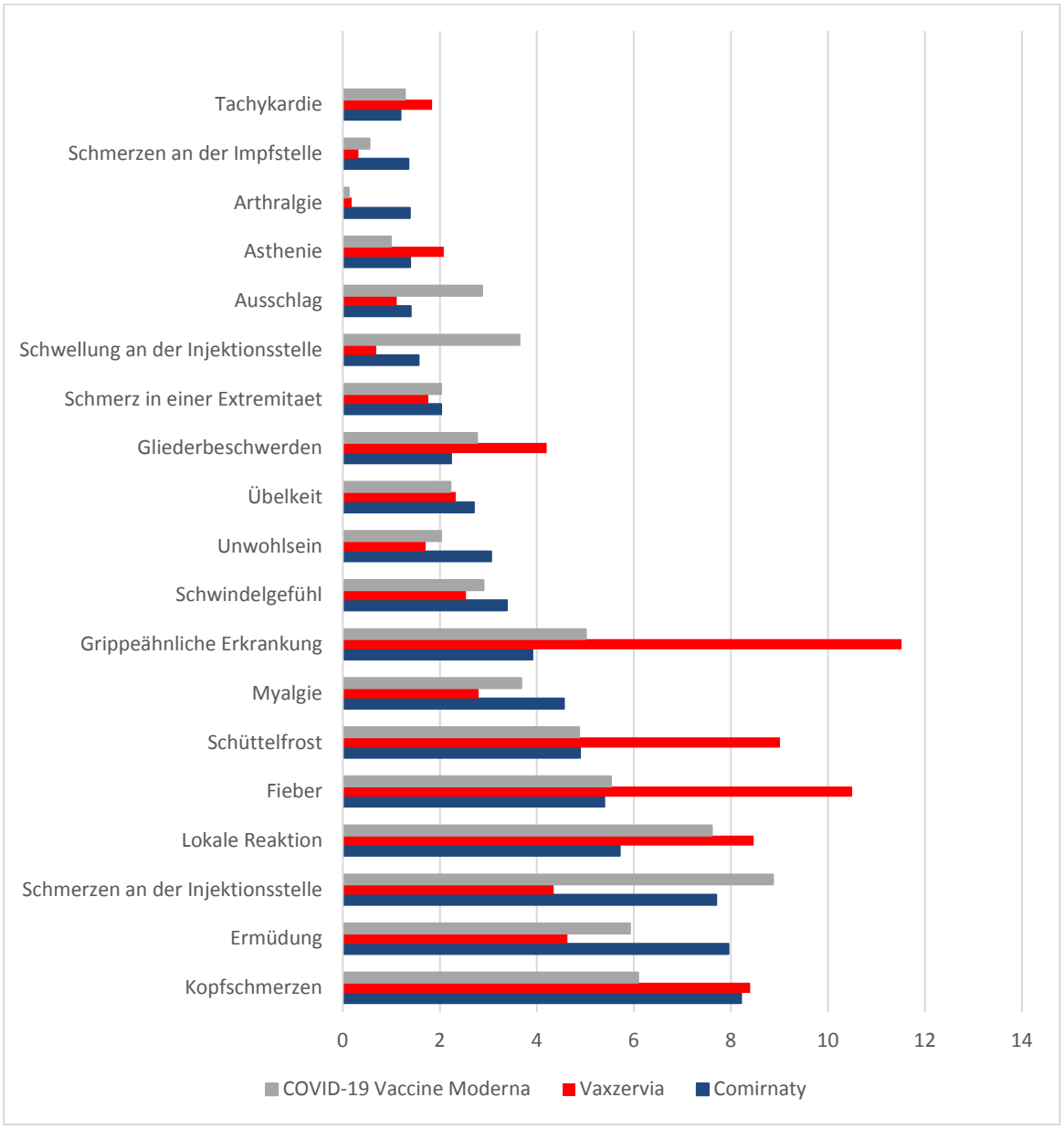


40,1 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 22,4 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 24,6 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 11,2 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 1,1 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten). In 0,6 % der Verdachtsfälle wurde über einen unterschiedlichen bleibenden Schaden berichtet (z. B. Myokardinfarkt, Netzhautablösung, Narbe nach Kratzen an der Injektionsstelle).

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 3 aufgeführt.

Abbildung 3: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, Vaxzevria (ehemals: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) und Comirnaty (BioNTech/ Pfizer) (Zeitraum 27.12.2020 – 30.04.2021); 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)



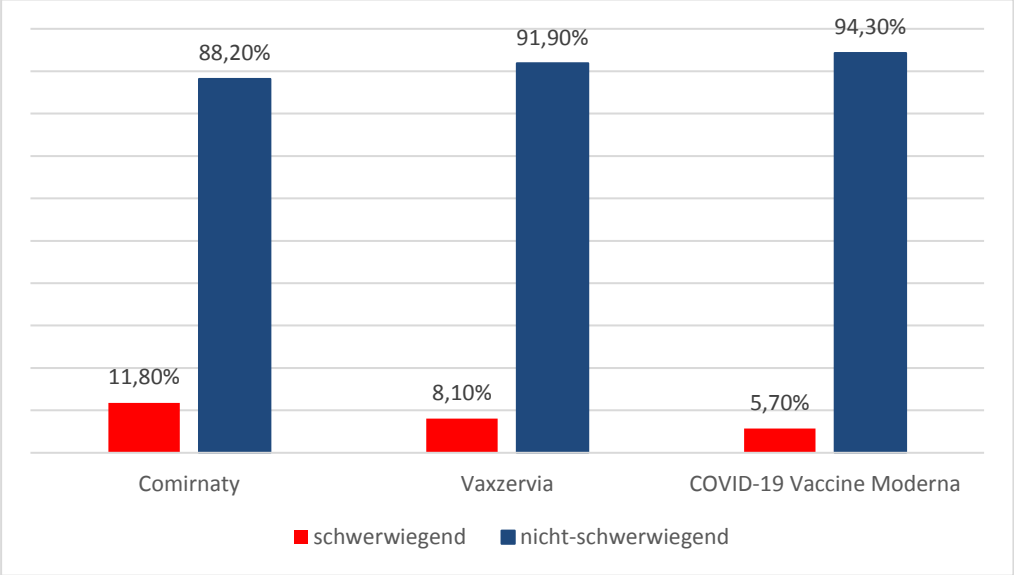
Während nach Comirnaty Kopfschmerzen, Ermüdung und Schmerzen an der Injektionsstelle am häufigsten berichtet wurden, wurden nach Impfung mit

Vaxzevria vor allem grippeähnliche Erkrankung, Fieber und Schüttelfrost gemeldet. Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden am häufigsten Lokalreaktionen, inklusive Schmerzen an der Injektionsstelle, gemeldet.

SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

In 4.916 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. 2.386 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 175 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 2.132 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria auf. In 223 Verdachtsfällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 527 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben. In Abbildung 4 sind die Anteile schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

Abbildung 4: Anteil der gemeldeten schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe (Zeitraum 27.12.2020 – 30.04.2021)



Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 524 Todesfälle (0,0018 % der geimpften Personen) in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung bei Personen im Alter von 24 bis 102 Jahren gemeldet. Der Median des Alters betrug 84 Jahre, das mittlere Alter 82 Jahre. 405 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei 61 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. In zehn Fällen verstarben Personen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und in 48 Fällen verstarben Personen nach Impfung mit Vaxzevria. 58 der 524 gemeldeten Todesfälle bezogen sich nicht auf eine Impfnebenwirkung, sondern auf eine COVID-19-Erkrankung, davon 52 nach Comirnaty, zwei nach Vaxzevria und in vier Fällen war der Impfstoff nicht spezifiziert. Bei der überwiegenden Mehrzahl der verstorbenen Personen bestanden multiple Vorerkrankungen, wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren. Ein jüngerer Patient verstarb nach Impfung mit Comirnaty vermutlich an den Folgen seines Drogenkonsums. Vierzehn Patienten, die mit Vaxzevria geimpft wurden, verstarben in der Folge eines TTS (siehe unten). Vier weitere, mit Vaxzevria geimpfte Patientinnen (drei Frauen in der Altersgruppe < 60 Jahre, eine Patientin in der Altersgruppe 60+) verstarben an einer Hirnblutung bei gleichzeitiger Thrombozytopenie.

Tabelle 3: Altersverteilung der gemeldeten Todesfälle nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen

	Comirnaty	COVID-19-Impfstoff Moderna	Vaxzevria	Impfstoff nicht spezifiziert
20 bis 39 Jahre	2	0	10	
40 bis 59 Jahre	19	4	16	
60 bis 79 Jahre	68	3	14	5
80+ Jahre	297	3	6	34
Unbekannt	19	0	2	10

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Vom Paul-Ehrlich-Institut wurden ausgewählte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet.

Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)

Bis zum 30.04.2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 67 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie (TTS) berichtet, die nach Impfung mit Vaxzevria auftraten. Vierzehn (21%) Patientinnen und Patienten verstarben. Nicht als TTS gemäß der vorläufigen Falldefinition der Brighton Collaboration wurde eine Sinusvenenthrombose bei einem 80 Jahre alten Mann klassifiziert, bei dem eine Thrombozytopenie auf der Meldung vermerkt wurde, jedoch war die Thrombozytenzahl > 150 G/L und lag somit im Normbereich. Bei zwei Männern, die nach Impfung mit Vaxzevria tot aufgefunden wurden, ergab die Autopsie eine Hirnvenenthrombose mit Hirnblutung. *Post mortem* lässt sich die Thrombozytenzahl nur ausnahmsweise zuverlässig bestimmen. Die beiden Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut konservativ den Fällen eines TTS zugeordnet. Alle Meldungen eines TTS beziehen sich auf die 1. Impfung mit Vaxzevria. Die Mehrzahl (67 %) der Meldungen eines TTS bezieht sich auf Sinusvenen-

thrombosen mit Thrombozytopenie. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Meldungen ist in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Thrombosen mit Thrombozytopenien nach Vaxzevria nach Altersgruppen und Geschlecht

	Vaxzevria TTS	
Alter in Jahren	Frauen (Todesfall)	Männer (Todesfall)
20-29	9	5 (1)
30-39	8 (1)	7* (3)
40-49	10 (4)	1
50-59	11 (2)	1
60-69	10 (1)	1
70-79	2 (1)	1* (1)
80-89	0	0
unbekannt		1
Gesamt	**50**	**17**

*Jeweils ein Todesfall einer Hirnvenenthrombose plus Hirnblutung, die *post mortem* in der Autopsie festgestellt wurde.

Die TTS-Melderate nach Vaxzevria wurde für Impfungen bis 11.04.2021 ermittelt, da nach diesem Zeitpunkt wegen unvollständiger Daten des Impfquoten-monitorings keine zuverlässige Berechnung mehr möglich ist. Für Frauen < 60 Jahre betrug die Melderate nach Impfung mit Vaxzevria bis zum 11.04.2021 (Data Lock Point, DLP) 2,2 Meldungen auf 100.000 Impfdosen und für Männer < 60 Jahre 2,0 Meldungen auf 100.000 Dosen. Für Frauen ≥ 60 Jahre lässt sich bis zum DLP eine Melderate für TTS von 1,6 Meldungen auf 100.000 Dosen ermitteln und für Männer ≥60 Jahre von 0,2 Meldungen auf 100.000 Impfdosen. Bei einem Fall eines TTS war das Alter des betroffenen Mannes nicht mitgeteilt worden, so dass diese Meldung nicht berücksichtigt werden konnte. Zu beachten ist, dass Melderaten keine Inzidenzen darstellen, da davon auszugehen ist, dass nicht alle Fälle eines TTS spontan gemeldet wurden (Dunkelzifferrate). Zudem klärt das Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Verdachtsmeldungen mit möglichem TTS ab, bei denen nicht die von der Brighton Collaboration geforderten Kriterien der diagnostischen Sicherheit eines TTS initial mitgeteilt wurden und die daher nicht in die Berechnung eingegangen sind.

Nach Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna wurde bisher kein Fall eines TTS berichtet.

Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 30.04.2021 wurden 226 Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration[17] (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 226 Personen betrug 44,5 Jahre. Betroffen waren 23 Männer und 202 Frauen. Bei einer Person wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

Von den 147 BC-Level 1–3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 69 Personen (53,1 % der Personen mit bekanntem Symptombeginn) innerhalb von 0 bis 15 Minuten, bei 96 Personen (73,8 %) innerhalb von 0 bis 30 Minuten, bei 118 Personen (90,8 %) innerhalb von 0 bis 4 Stunden und bei zwölf Personen (8,2 %) später als vier Stunden nach Impfung auf. Bei 17 Personen begannen die Symptome am Impftag, der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns wurde nicht mitgeteilt. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten 40 betroffene Personen (33,9 % der Personen mit diesbezüglichen Angaben) Adrenalin, in 78 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in 29 Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht. Von den 147 Fällen der BC-Level 1–3 waren zum Zeitpunkt der letzten Information 105 Personen vollständig wiederhergestellt (75,5 % der Personen mit Angaben), bei 20 Personen hatten sich die Symptome gebessert (14,4 %), bei 14 Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der letzten Information noch nicht abgeklungen (10,1 %) und bei acht Personen fehlen die Angaben.

Die Zahl der bewerteten anaphylaktischen Reaktionen ist gemäß der Definition der Brighton Collaboration bezogen auf den jeweiligen Impfstoff und die Dosis in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoffhersteller und Dosis

	Comirnaty			Moderna		Vaxzevria	Gesamt
Dosis	**1**	**2**	**k.A.**	**1**	**2**	**1**	
BC-Level 1	43	13	0	3	1	19	79
BC-Level 2	36	15	1	1	0	9	62
BC-Level 3	5	1	0	0	0	0	6
Gesamt BC-Level 1–3	84	29	1	4	1	28	**147**
BC-Level 4	47	10	2	6	0	14	**79**
Gesamt BC-Level 1–4	131	39	3	10	1	42	**226**

Die Melderaten anaphylaktischer Reaktionen, die das Paul-Ehrlich-Institut mit der diagnostischen Sicherheit BC 1-3 (höherer Grad der diagnostischen Sicherheit) bewertet hat, unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den drei Impfstoffen und für die beiden mRNA-Impfstoffe nicht wesentlich zwischen der 1. und 2. Impfung (Melderate zwischen 0,32 und 0,54 Meldungen auf 100.000 Erstimpfungen und 0,25 bzw. 0,49 Meldungen auf 100.000 Zweitimpfungen). Für Vaxzevria wurde bislang kein Fall einer Anaphylaxie BC-Level 1-3 nach 2. Impfung festgestellt. Zu beachten ist, dass für weitere Meldungen, z.B. Fälle des BC- Levels 4, noch zusätzliche Daten recherchiert werden, die Klassifizierung sich daher ändern und die Berichtsrate erhöhen kann.

Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)

Die Anzahl der AESI nach Impfstoffgabe sowie der Vergleich mit der aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwarteten Anzahl (O/E-Analyse, siehe Methodik im Anhang) ist in der folgenden tabellarischen Übersicht dargestellt. Ein erhöhtes O/E (rot gekennzeichnet) weist darauf hin, dass eine größere Anzahl Berichte einer bestimmten Erkrankung nach dem jeweiligen Impfstoff gemeldet wurden, als statistisch zufällig in der geimpften Population zu erwarten gewesen wäre. Die O/E-Analyse kann auf ein Risikosignal hinweisen. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen. Das O/E wurde nur für die Reaktionen pro Impfstoff berechnet, für die mindestens drei Meldungen identifiziert wurden. Die Tabelle weist auf ein Signal für Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und Thrombozytopenie/ Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP) nach Vaxzevria hin, wobei Thrombozytopenie bereits als Nebenwirkung in der

Produktinformation aufgeführt ist. Für alle anderen aufgeführten Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Analyse kein Signal.

Tabelle 6: Observed-versus-Expected-Analyse (Analyse mit Fallzahlen und Impfquoten bis 30.3.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; O/E-Analyse wird bei ≥3 Meldungen eines AESIs durchgeführt; Meldungen einer Thrombozytopenie ohne Thrombose)

AESI	Hintergrund-inzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenz-intervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95 % CI Comirnaty	Anzahl Fälle Moderna	SMR 95 % CI Moderna	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95 % CI Vaxzevria
Akuter Myokardinfarkt	334,7[2]	14	33	0,03 (0,02-0,04)	2	-	24	0,06 (0,04-0,09)
		30	36	0,01 (0,009-0,02)	2	-	25	0,03 (0,02-0,05)
Arthritis	580,30 (558,87-602,55)[3]	14	15	0,006 (0,004-0,01)	1	-	14	0,02 (0,01-0,04)
		30	16	0,003 (0,002-0,005)	1	-	14	0,01 (0,005-0,02)
Enzephalitis	59,4 (52,86-66,75)[3]	14	7	0,03 (0,01-0,06)	0	-	5	0,07 (0,02-0,17)
		30	7	0,01 (0,006-0,03)	0	-	5	0,03 (0,01-0,08)
Fazialisparese	25,2 (21,7-28,7)[4]	14	64	0,64 (0,49-0,81)	3	0,44 (0,09-1,27)	20	0,71 (0,43-1,09)
		30	72	0,33 (0,26-0,42)	3	0,20 (0,04-0,59)	24	0,40 (0,25-0,59)
GBS	1,77 (1,70–1,84)[5]	14	6	0,85 (0,31-1,85)	1	-	9	4,52 (2,07-8,58)
		30	6	0,40 (0,15-0,86)	1	-	13	3,05 (1,62-5,21)
Myokarditis	13,90 (12,50-16,40)[6]	14	12	0,22 (0,11-0,38)	1	-	2	-
		30	13	0,11 (0,06-0,19)	1	-	2	-
Thrombozytopenie/ ITP	2,92 (2,83-3,01)[8]	14	6	0,52 (0,19-1,12)	2	-	32	9,74 (6,66-13,76)
		30	8	0,32 (0,14-0,63)	2	-	46	6,54 (4,79-8,72)

[1]Keller K (2019) Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany. International journal of cardiology 287:132-138.
[2] ACCESS Projekt (BIPS 2017).
[2] Katusic et al. 1986 Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol 20: 622-627.
[3]Levison et al. 2019 Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. Clinical Epidemiology 11 275–283.
[4] ACCESS-Projekt (ARS 2020).

[5]Moulis G et al. (2014) Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 124(22):3308-15.

Myokarditis

Berichte über Myokarditis nach Impfung mit Cominaty wurden aus Israel berichtet. Aus diesem Grund werden die die Meldungen einer Myokarditis nach Comirnaty bis einschließlich 30.04.2021 kurz zusammengefasst.

Myokarditis (Herzmuskelentzündung) ist eine Sammelbezeichnung für entzündliche Erkrankungen des Herzmuskels. Unterschieden wird in akute von chronischen Formen der Herzmuskelentzündung, wobei die akute Myokarditis in eine chronische übergehen kann. Viele Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden) verlaufen symptomlos oder mit unspezifischen Symptomen. Eine Myokarditis kann aber auch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auslösen. Bei 15 % der Patientinnen bzw. Patienten mit einem viralen Infekt wird eine myokardiale Beteiligung angenommen.

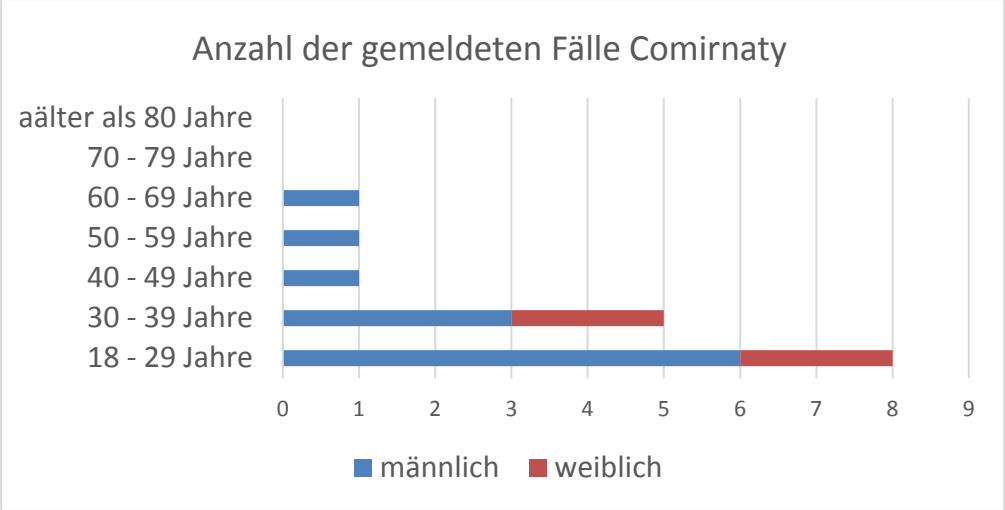
Man unterscheidet infektiöse, toxische und autoimmune Formen der Myokarditis. So kann eine Myokarditis mit verschiedensten infektiösen Erregern wie Coxsackie-Viren B1-B5, Parvovirus B19, Adeno- und Influenzaviren im Zusammenhang stehen. Toxine, z.B. Alkohol, aber auch Chemotherapeutika (Anthracycline, Cyclophosphamid, Fluorouracil) sowie Barbiturate und Antipsychotika können eine Myokarditis verursachen. Daneben werden bei autoimmuner Myokarditis zirkulierende Autoantikörper gefunden, die gegen kardiales Myosin und andere Herzantigene gerichtet sind.

Typische laborchemische Zeichen sind eine Erhöhung von CK bzw. CK-MB und Troponin-T sowie erhöhte Entzündungswerte. Zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit sollten weitere Untersuchungen wie Elektrokardiogramm Echokardiographie und Kardio-MRT erfolgen.

Nach Bereinigung von Doppelmeldungen wurden dem Paul-Ehrlich-Institut bis zum 30.04.2021 insgesamt 16 Fälle berichtet, in denen eine Myokarditis im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung gegen die COVID-19-Erkrankung diagnostiziert wurde. Einzelne Meldungen, in denen initial eine Myokarditis berichtet wurde, konnten zwischenzeitlich ausgeschlossen werden, da die anfängliche Verdachtsdiagnose nicht bestätigt wurde. Bei der Mehrzahl der Berichte fehlen Informationen zu möglichen alternativen Ursachen (z.B. Virusinfektionen), Begleiterkrankungen, Diagnose und Verlauf der Erkrankungen.

Daher ist keine medizinische Bewertung der Meldungen möglich. Derzeit ist auf der Basis der vorhandenen Daten aus Deutschland kein Risikosignal zu sehen. Das Paul-Ehrlich-Institut wird Berichte über Myokarditiden weiter monitoren und untersuchen. In der nachfolgenden Abbildung 5 ist die Altersverteilung der von Myokarditis betroffenen Personen nach Comirnaty-Impfung dargestellt. In zwölf von 16 Fällen traten erste Symptome innerhalb einer Woche nach Impfung auf.

Abbildung 5: Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle einer Myokarditis nach Alter und Geschlecht



ADEM (Akute disseminierte Enzephalomyelitis)

Bei der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) handelt es sich um eine seltene demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie kann als postinfektiöse Komplikation oder spontan auftreten. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurde ein Fall einer ADEM bei einer 29-jährigen Frau einen Tag nach Impfung mit Vaxzevria berichtet. Die vorliegenden Informationen lassen keine Bewertung zu, da sowohl Angaben zur Diagnostik als auch zum Verlauf fehlen. Der kurze zeitliche Abstand zur Impfung spricht gegen einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung.

Transverse Myelitis

Die transverse Myelitis ist eine seltene, akute, entzündliche Erkrankung des Rückenmarks. Nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen wurden insgesamt drei Fälle einer transversen Myelitis berichtet. Zwei Fälle wurden nach Impfung mit Vaxzevria gemeldet. Betroffen waren zwei Frauen im Alter von 20 und 42 Jahren. Die Beschwerden traten zwei und neun Tage nach der Impfung auf. Bei einer Patientin wird davon ausgegangen, dass es sich am ehesten um die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose handelt. Bei der zweiten Patientin sind die Informationen nicht ausreichend für eine Bewertung. Nach Impfung mit Comirnaty wurde ein Fall einer Myelitis bei einem 55 Jahre alten Mann gemeldet. Die Beschwerden traten drei Tage nach der Impfung auf. Die Informationen sind nicht ausreichend für eine Bewertung, insbesondere fehlen die Ergebnisse der Untersuchungen potentieller Infektionen.

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 302.639 Personen teil. Dies entspricht 1,4 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 22.393.183 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. 150.414 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 44 Jahre alt, 111.010 Personen waren 45 bis 64 Jahre alt, 28.679 Personen 65 bis 74 Jahre alt und 12.536 Personen waren älter als 75 Jahre.

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

Anhang

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplikationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z.B. der berichteten die Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich auch zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben.

Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen 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, Impfkomplikationen, 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 (www.nebenwirkungen.bund.de) oder die EudraVigilance-Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beitragen kann, das Meldeaufkommen zu erhöhen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden Doppelmeldungen (die gleiche Meldung aus verschiedenen Meldequellen) zu einem Fall, 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://gvsi-aefi-tools.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[17] 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[18] 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.[19]

Zur O/E-Analyse der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung (AESI) wurden die Impfquoten des RKI bis 31.3.2021 genutzt, um der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen Rechnung zu tragen. Im Fall der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung werden zum Vergleich

Hintergrundinzidenzen verwendet, die im Rahmen des ACCESS-Projekts der Europäischen Arzneimittelagentur, 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.

Zur Berechnung der Melderate von TTS nach Vaxzevria wurden alters- und geschlechtsspezifische Impfquoten des RKI genutzt. Bis zum 11.4.2021 wurden dem RKI aus den Impfzentren von neuen Bundesländern alters- und geschlechtsstratifizierte Impfraten impfstoffspezifisch elektronisch mitgeteilt (DIM Daten), die auf alle Bundesländer hochgerechnet wurden. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden nur wenige Impfdosen Vaxzevria von niedergelassenen Ärzten verimpft. Da aus dem niedergelassenen Bereich erst sehr viel später Daten zu alters- und geschlechtsspezifischen Impfquoten impfstoffspezifisch zur Verfügung gestellt werden, kann die Melderate für TTS lediglich für Impfungen mit Vaxzevria bis 11.4.2021 ermittelt werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut führt 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.

Literatur

1. Greinacher A et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
2. Schultz NH et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
3. Scully M et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385

4. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
5. Wolf M et al: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599
6. Greinacher A et al: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, J Thromb Haemost, 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 . Epub 2017 Sep 28
7. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, https://gth-online.org/
8. Britisch Society for Haematology: Guidance produced by Expert Haematology Panel (EMP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT), https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/
9. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia
10. Brighton Collaboration: https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/
11. Muir KL et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
12. Pottegård A et al: Arterial events, venous thromboembolism, Thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study, BMJ 2021;373:n1114 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1114
13. EMA: Use of Vaxzevria to prevent COVID-19. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions
14. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung, Aktualisierung vom 01. April 2021
15. 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):1101-110

16. Blumenthal KG et al.: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA Published online March 8, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3976
17. 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
18. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
19. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*