

Faktencheck „Verträglichkeit der COVID-19 Impfstoffe“

(Nr. 2, Stand: 09.03.2021)

Autoren: Jürgen Rissland und Sören Becker

Zentrum für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät des Saarlandes

für die Ärztekammer und Kassenärztliche Vereinigung sowie das Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie des Saarlandes

Zusammenfassung

In der Gesamtbewertung eines Vergleiches von Daten zur Sicherheit der in Deutschland und Großbritannien eingesetzten COVID-19 Impfstoffe und unter Annahme einer mit den klinischen Zulassungsstudien vergleichbaren Wirksamkeit auf Bevölkerungsniveau lässt sich folgendes für die saarländische Ärzteschaft und Allgemeinbevölkerung feststellen:

- Die Analysen sowohl des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) als auch der britischen Medicines & Health Regulatory Agency (MHRA) weisen ebenso wie weitere internationale Daten nicht auf bislang unbekannte Risikosignale für unerwünschte Impfreaktionen hin.
- Vor dem Hintergrund der derzeitigen Datenlage überwiegen die Vorteile aller zugelassenen und eingesetzten Impfstoffe bei der Prävention von COVID-19 und den damit zusammenhängenden Komplikationen bei weitem die bislang bekannt gewordenen unerwünschten Impfreaktionen.
- Es ist daher unter den Aspekten Eigen- und Fremdschutz fachlich geboten, die Impfkampagne konsequent fortzusetzen.
- Ebenso ist es erforderlich, unerwünschte Impfreaktionen so vollständig wie möglich zu melden, um das Auftreten von Sicherheitsproblemen frühzeitig identifizieren zu können.

Der vorliegende Bericht wird kontinuierlich aktualisiert, die Veröffentlichung des nächsten Sicherheitsberichtes vom PEI ist zum 18.03.2021 angekündigt.

Einführung

In Deutschland sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt über 70.000 (Saarland: über 900) Menschen nach einem positiven Test auf SARS-CoV-2 gestorben. Trotz eines Rückgangs der Infektionszahlen bleiben die stationären und intensivmedizinischen Behandlungszahlen auf einem hohen Niveau.

Die Impfung ist der effektivste Weg zur Reduktion von Tod und schwerer Krankheit bei COVID-19. Allerdings erfolgt bei den seit dem 27.12.2020 in Deutschland verfügbaren und eingesetzten COVID-19 Impfstoffen derzeit eine kritische Debatte um deren Wirksamkeit und Sicherheit sowohl in der allgemeinen als auch in der Fachöffentlichkeit.

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Impfstofflieferungen liegt die Durchimpfungsquote (Erstimpfung 5,1 bis 6,7 % der Bevölkerung und Zweitimpfung 2,4 bis 3,5 % der Bevölkerung; Stand: 05.03.2021, Quelle: RKI) noch verhältnismäßig niedrig. Auch wenn noch keine Aussagen zur realen Effektivität auf generellem Bevölkerungsniveau möglich sind, zeichnet sich als Folge der Impfpriorisierung bei genauer Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen ein deutlicher Rückgang der Infektionszahlen bei den >80-Jährigen sowohl in Deutschland als auch im Saarland ab. Diese Beobachtungen decken sich mit dem ersten wissenschaftlichen Bericht aus Israel zum Erfolg der dortigen Impfkampagne, wobei hier die geschätzte Effektivität der COVID-19 Impfung auf den Rückgang der Infektionsraten und symptomatische Verläufe in allen beobachteten Altersgruppen (16 Jahre und älter) konsistent war (1).

Um die laufende Impfkampagne zu unterstützen und Transparenz zu schaffen, sollen im Folgenden die Daten zur Verträglichkeit bzw. Reaktivität aus den Zulassungsstudien kompakt präsentiert und den Daten aus der bisherigen Anwendung in der Bevölkerung gegenübergestellt werden.

Basis des Faktenchecks sind der Sicherheitsbericht des PEI vom 04.03.2021 (2) sowie die Ergebnisse des „Yellow Card reporting“ (3) und die Einzelanalysen der verschiedenen Impfstoffe (4, 5) der britischen MHRA (Stand: 04.03.2021). Grund hierfür ist, dass in Großbritannien bereits seit Anfang Dezember (Beginn der Impfkampagne am 09.12.2020) die Impfstoffe der Firmen Biontech/Pfizer und AstraZeneca/Oxford zur Anwendung kommen und mit Stand zum 21. Februar 2021 8,4 Millionen Impfdosen von AstraZeneca/Oxford sowie 9,4 Millionen Impfdosen Biontech/Pfizer als Erstimpfung (Prime dose, plus weitere 600.000 Impfdosen als Boost dose) verimpft wurden. In Deutschland sind dagegen bis zum 26.02.2021 nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) über 5 Millionen Impfungen (5.378.703, davon 3.383.521 als Erstimpfung) mit Comirnaty (Biontech/Pfizer), 168.189 (134.324 Erstimpfung) Impfungen mit dem Impfstoff Moderna und 363.645 Impfungen (keine Angaben über Erst- und Zweitimpfung) mit dem Impfstoff AstraZeneca/Oxford erfolgt.

In Deutschland erfolgen Meldungen über unerwünschte Reaktionen nach Impfung gemäß Infektionsschutzgesetz und Arzneimittelgesetz an das PEI, in Großbritannien an die MHRA. In beiden Fällen werden die Meldungen sowohl von Privatmenschen als auch von professionellen Gesundheitsfachkräften veranlasst (sog. Spontanerfassung von unerwünschten Wirkungen). In Großbritannien erfolgt zusätzlich die Auswertung von weiteren Daten aus der Gesundheitsversorgung (z. B. anonymisierte Berichte aus hausärztlichen Praxen). Die Natur dieser Meldemethodik bringt mit sich, dass Reaktionen in zeitlicher Nähe zu einer Impfung nicht unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung stehen müssen.

Zur Natur von Impfstoffen und Arzneimitteln gehören in einem gewissen Umfang unerwünschte Wirkungen. Diese Effekte müssen kontinuierlich gegen die erwarteten Vorzüge bei der Verhinderung der schweren COVID-19 Erkrankung geprüft werden. Der vorliegende Faktencheck ist daher der Auftakt zu einer regelmäßigen Begleitung und Analyse der Vor- und Nachteile von COVID-19 Impfstoffen für die saarländische Ärzteschaft und Allgemeinbevölkerung.

Wirksamkeitsdaten aus den klinische Zulassungsstudien

Die Biontech/Pfizer-Vakzine wurde hinsichtlich Wirksamkeit in den klinischen Studien an mehr als 36.000 Freiwilligen (18.508 Verum vs. 18.435 Placebo) evaluiert. Für die Impfstoffe von Moderna sowie AstraZeneca/Oxford wurden mehr als 28.000 (14.134 vs. 14.073) bzw. 11.000 (5.807 vs. 5.829; hierbei handelt es sich um eine Interimsanalyse bei insgesamt mehr als 23.000 Testpersonen) Teilnehmer rekrutiert.

Die Wirksamkeit eines Impfstoffs in der Fachinformation beschreibt die Verminderung des sogenannten „relativen Risikos“ in der Gruppe der Geimpften verglichen mit den Nicht-Geimpften mit vergleichbarem Infektionsrisiko, und nicht die Schutzwirkung und Wirksamkeit für den einzelnen Geimpften. Eine Wirksamkeit von 70 % bedeutet also nicht einen 70%igen Schutz des Geimpften, etwa gleichzusetzen einer Abmilderung der Erkrankung verglichen mit der Erkrankung des Nicht-Geimpften, sondern dass 70 % der Fälle verhindert werden, die ohne Impfung auftreten würden.

In Abbildung 1 finden sich die einzelnen Wirkprinzipien und Wirksamkeitsdaten aus den entsprechenden Veröffentlichungen. Demnach kann festgehalten werden, dass alle bereits verfügbaren Impfstoffe (Biontech/Pfizer, Moderna und AstraZeneca/Oxford) eine nahezu vergleichbar hohe Schutzwirkung gegen schwere COVID-19 Verläufe und Todesfolgen aufweisen. Unterschiede bestehen lediglich bei Betrachtung der Schutzwirkung gegen jegliche Form von COVID-19 Erkrankung, was leichte und mäßig schwere Verlaufsformen einschließt.

Impfstoff	BioNTech/Pfizer	Moderna	AstraZeneca/Oxford
Wirkprinzip	mRNA	mRNA	Vektorviren
Applikationsform	2 x im Abstand von ca. 3 Wochen	2 x im Abstand von ca. 4 Wochen	2 x im Abstand von 9-12 Wochen
Schutzwirkung gegen jede Form von COVID	95%	94%	70% (bei längerem Dosisintervall bis 90%)
Schutzwirkung gegen schwere COVID-Verläufe	>95%	>95%	>95%
Schutz vor COVID-bedingtem Tod vier Wochen nach Impfung	~100%	~100%	~100%
Schutz gegen Virusmutationen	UK ja, Südafrika etwas reduziert, Brasilien noch unklar	UK ja, Südafrika etwas reduziert, Brasilien noch unklar	UK ja, Südafrika reduziert (aber wahrscheinlich Schutz vor schweren Verläufen), Brasilien noch unklar
Quelle	https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389	https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932661-1

Abb. 1: Vergleich der einzelnen Wirkprinzipien und Wirksamkeitsdaten aus den entsprechenden Veröffentlichungen für die in Deutschland zugelassenen und eingesetzten COVID-19 Impfstoffe

Das Ausmaß der Schutzwirkungen gegen Virusmutationen ist gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilbar. Auch wenn erste Daten auf eine Verringerung der allgemeinen Schutzwirkung von COVID-19 Impfstoffen v.a. gegen südafrikanische bzw. brasilianische Varianten schließen lassen, gilt dies nicht automatisch auch für die

Schutzwirkung gegen schwere Verläufe. Preliminäre Daten aus einer Presseveröffentlichung zur Wirksamkeit der im Zulassungsverfahren der European Medical Agency (EMA) befindlichen adenoviralen Vektorvakzine der Fa. Johnson und Johnson belegen eine Schutzwirkung gegen moderate bis schwere COVID-19 Verläufe von 72% in den USA, 66% in Lateinamerika und 57% in Südafrika, wo nahezu alle Fälle auf eine SARS-CoV-2 Infektion mit der südafrikanischen Variante B.1.351 zurückgehen (6).

Sicherheitsdaten aus den klinische Zulassungsstudien

a) Vorübergehende unerwünschte Impfreaktionen in milder bzw. moderater Ausprägung

Für den Biontech/Pfizer-Impfstoff wurden in den klinischen Studien folgende unerwünschten Impfreaktionen mit einer Frequenz von mehr als 1 von 10 Studienteilnehmern registriert: Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80%), Müdigkeit (> 60%), Kopfschmerzen (> 50%), Frösteln (> 50%), Muskelschmerzen und Schüttelfrost (> 30%), Arthralgien (> 20%) und Fieber mit Schwellungen an der Injektionsstelle (> 10%). Diese traten verstärkt nach der zweiten Impfdosis auf und verschwanden innerhalb weniger Tage nach Impfung. Das Auftreten dieser Impfreaktionen wurde bei älteren Erwachsenen (über 55 Jahre) seltener berichtet als bei jüngeren Erwachsenen.

Bei der Vakzine von Moderna wurden in den klinischen Studien folgende unerwünschten Impfreaktionen mit einer Frequenz von mehr als 1 von 10 Studienteilnehmern berichtet: Schmerzen an der Injektionsstelle (> 90%), Müdigkeit (> 65%), Kopfschmerzen (> 60%), Muskelschmerzen (> 60%), Arthralgien (> 60%), Frösteln (> 50%), Übelkeit/Erbrechen (> 20%), axilläre Schwellung/Empfindlichkeit (> 15%) und Fieber mit Rötungen bzw. Schwellungen an der Injektionsstelle (> 10%). Diese traten ebenfalls verstärkt nach der zweiten Impfdosis auf und verschwanden diese Impfreaktionen innerhalb weniger Tage nach Impfung. Das Auftreten dieser Impfreaktionen wurde bei älteren Erwachsenen (über 60 Jahre) seltener berichtet als bei jüngeren Erwachsenen.

Für den AstraZeneca/Oxford-Impfstoff wurden in den klinischen Studien folgende unerwünschten Impfreaktionen mit einer Frequenz von mehr als 1 von 10 Studienteilnehmern berichtet: Schmerzen an der Injektionsstelle (> 90%), Müdigkeit (> 65%), Kopfschmerzen (> 60%), Muskelschmerzen (> 60%), Arthralgien (> 60%), Frösteln (> 50%), Übelkeit/Erbrechen (> 20%), axilläre Schwellung/Empfindlichkeit (> 15%) und Fieber mit Rötungen bzw. Schwellungen an der Injektionsstelle (> 10%). Diese traten verstärkt nach der ersten Impfdosis auf und verschwanden innerhalb weniger Tage nach Impfung. Das Auftreten dieser Impfreaktionen wurde bei älteren Erwachsenen (über 65 Jahre) seltener berichtet als bei jüngeren Erwachsenen.

b) Sehr seltene unerwünschte Impfreaktionen stärkerer Ausprägung

Bei beiden mRNA-Impfstoffen von Biontech/Pfizer (4 in der Verumgruppe, 0 in der Placebogruppe) und Moderna (3 in der Verumgruppe, 1 in der Placebogruppe) wurden in den klinischen Studien periphere Fazialispareesen in einer Frequenz von < 1:10.000 beobachtet. Diese bildeten sich mit einer Ausnahme spontan zurück.

Da bei den oben genannten Studien Probandinnen und Probanden mit der Vorgeschichte einer schweren unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit einem Impfstoff und/oder einer schweren allergischen Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf eine Komponente der Studienmedikation(en) von der Studie ausgeschlossen waren, liegen für diese Personengruppe zu schweren allergischen Reaktionen keine klinischen Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffs vor.

Kausal mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den klinischen Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Sicherheitsdaten aus den Spontanerfassungen unerwünschter Impfreaktionen - Deutschland

Bis zum 26.02.2021 wurden dem PEI 8.368 Fälle zur Impfung mit Comirnaty (Biontech/Pfizer), 484 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 2.765 Fälle zu dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca/Oxford gemeldet. In 298 Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. In 2.003 Fällen wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet, in 1.705 Fällen nach Impfung mit Comirnaty, in 107 Fällen nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff Moderna und in 69 Fällen nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca/Oxford. In 298 Fällen mit schwerwiegenden Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. In 330 dieser Fälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

Die Melderate betrug für die drei Impfstoffe zusammen 2,0 pro 1.000 Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 1,6 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 2,9 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,6 Fälle pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca/Oxford betrug die Melderate 7,6 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,2 Fälle pro 1.000 Impfungen für schwerwiegende Fälle.

Die Verteilung der vorübergehenden unerwünschten Impfreaktionen in milder bzw. moderater Ausprägung ergibt sich aus Abbildung 2:

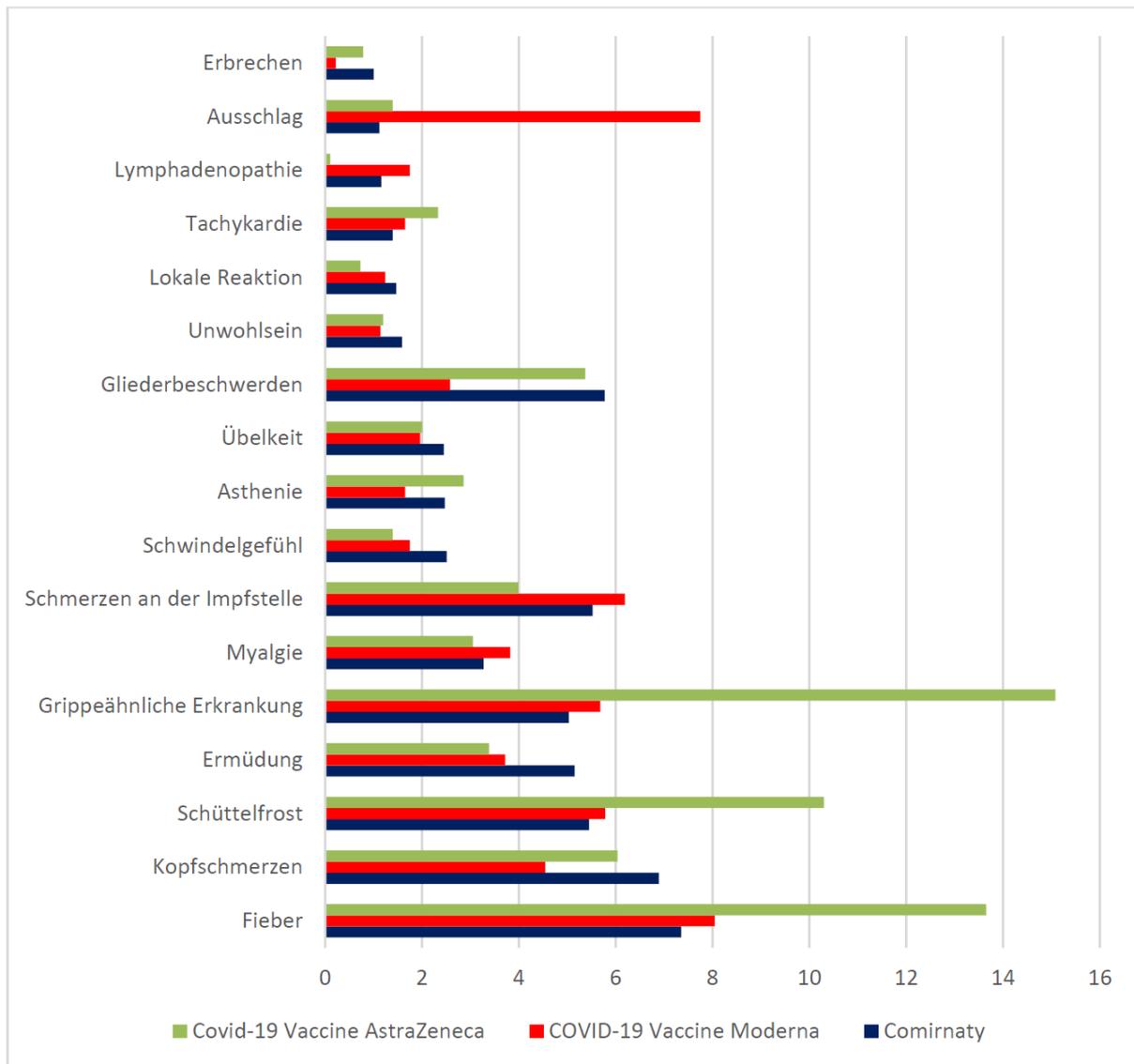


Abb. 2: Häufige gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer), dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca/Oxford (Zeitraum 27.12.2020 – 21.02.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19 Impfstoffes)

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

Eine Besonderheit stellen die dem Paul-Ehrlich-Institut wiederholt gemeldeten Fälle verzögerter Lokalreaktion einschließlich verzögerter Hautreaktionen sowohl nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna als auch mit Comirnaty dar. Diese verzögerten Lokalreaktionen können etwa eine Woche nach der Impfung auftreten und sind gekennzeichnet durch eine in der Regel gut abgrenzbare Hautrötung und Schwellung am geimpften Arm, in einigen Fällen verbunden mit Schmerzen und/oder Juckreiz. In der klinischen Prüfung der Phase III des COVID-19-Impfstoffs Moderna wurde über verzögerte Lokalreaktionen mit Rötung, Verhärtung, und Spannungsgefühl ab Tag acht 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.⁶ 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. 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.

Fazialisparesen

Bisher wurden dem PEI kumulativ 33 Fälle einer Fazialisparese bzw. Gesichtsparese (Bell-Parese, Lähmung bzw. Schwäche der Gesichtsmuskulatur) gemeldet. In neun Fällen lagen andere Erkrankungen vor, die als ursächlich angesehen werden können, wie Schlaganfall oder entzündliche Erkrankungen, die also keine Bell-Parese darstellen. In fünf Fällen war die Diagnose nicht gesichert. In den weiteren fünf Fällen traten die Symptome unmittelbar nach der Impfung bzw. am Tag der Impfung auf, sodass das Zeitintervall als nicht plausibel bewertet wurde, da es unwahrscheinlich ist, dass ein hypothetisches, durch Impfung ausgelöstes immunologisches Geschehen innerhalb so kurzer Zeit zu einer Affektion des Nervus facialis mit Lähmungserscheinungen führen kann. Es verbleiben 14 Fälle, in denen die Fazialisparese nach ein bis 44 Tagen nach der Impfung mit Comirnaty aufgetreten ist. Die Erkrankungsrate (Inzidenz) der idiopathischen Fazialisparese (Bell-Parese) beträgt nach Literaturangaben etwa 23 pro 100.000 Personen pro Jahr. 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.

Aus der allgemeinen Inzidenz der Bell-Parese ergibt sich für Deutschland rechnerisch eine Größenordnung von etwa 19.000 Erkrankungen pro Jahr bzw. 362 Fälle pro Woche. Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl einer Fazialisparese nach Impfung mit einem COVID-19 Impfstoff (eine genaue Angabe über den Zusammenhang mit den jeweiligen Impfstoffen ist im Sicherheitsbericht des PEI nicht enthalten) ist geringer als die erwartete Zahl. Vereinzelt Fälle einer Bell-Parese wurden in den klinischen Prüfungen beider mRNA-Impfstoffe berichtet, ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist jedoch fraglich. Ein Risikosignal für die beiden Impfstoffe ist auf Basis der Daten nicht zu sehen.

Anaphylaxie

Bis zum 21.02.2020 wurden kumulativ 100 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).

Von den 67 BC-Level-1–3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 34 Personen innerhalb von 0 bis 15 Minuten (53,1 % der Personen mit bekanntem Symptombeginn), bei 48 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten (75,0 %), bei 57 Personen innerhalb von 0 bis 4 Stunden und bei sieben Personen später als vier Stunden nach Impfung auf. Bei drei Personen begannen die Symptome am Impftag, der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns wurde nicht mitgeteilt. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten lediglich 19 betroffene Personen (31,7 % der Personen mit diesbezüglichen Angaben) Adrenalin, in 41 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in sieben Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Von den 67 BC-Level-1–3-Fällen waren zum Zeitpunkt der letzten Information 54 Personen vollständig wiederhergestellt (81,8 % der Personen mit Angaben), bei sieben Personen hatten sich die Symptome gebessert (10,6 %), bei fünf Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeklungen (7,6 %) 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 wird in der Abbildung 3 dargestellt. Bisher wurde nur die erste Dosis des COVID-19-Impfstoffs von AstraZeneca verimpft.

	Comirnaty 1. Dosis	Comirnaty 2. Dosis	Moderna 1. Dosis	Moderna 2. Dosis	AstraZeneca 1. Dosis	Gesamt
BC-L 1	26	5	1	0	2	34
BC-L 2	22	5	0	0	1	28
BC-L 3	4	1	0	0	0	5
Gesamt	52	11	1	0	3	67

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

Abb. 3: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle (BC-Level-1–3) nach Impfstoffhersteller und Dosis (n = 67)

Zur Einordnung können Daten aus den USA dienen. Dort wurde auf der Basis von mehr als 17 Millionen Impfdosen der beiden mRNA-Impfstoffe eine Meldehäufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen in der Größenordnung von 4,7 (Comirnaty) und 2,5 (Moderna) pro eine Million Impfdosen berichtet (7). 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 (8). Umgerechnet auf 1.000 Impfdosen ergeben sich somit Häufigkeiten für anaphylaktische Reaktionen von 0,0047 (Biontech/Pfizer) und 0,0025 (Moderna) sowie 0,01 bis 0,1 für andere Impfstoffe.

Die derzeit dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldete Zahl von anaphylaktischen Reaktionen nach Impfung mit einem COVID-19 Impfstoff ist somit etwas höher als die gemäß den Daten aus den USA erwartete Zahl, aber noch im Bereich der für andere Impfstoffe berichteten Häufigkeit. Drei Fälle einer anaphylaktischen Reaktion wurden nach dem AstraZeneca-Impfstoff berichtet. Anaphylaxie ist eine bisher unbekannte Nebenwirkung für den Impfstoff, da derartige Fälle nicht in den umfangreichen

klinischen Prüfungen vor der Zulassung beobachtet wurden (vergleiche hierzu aber auch die entsprechenden Yellow Card Meldungen in Großbritannien).

Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anbetracht der Seltenheit der Reaktionen ist aus Sicht des PEI 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, dem COVID-19-Impfstoff Moderna oder dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca abzuleiten.

Todesfälle

Bis zum 21.02.2021 wurden dem PEI 330 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 33 bis 101 Jahren gemeldet. 269 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei 60 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. In einem Fall verstarb eine Person nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna. Der Median des Alters betrug 86 Jahre, das mittlere Alter 83 Jahre. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde und 34 Tagen nach Impfung mit Comirnaty.

78 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. Zwei Personen verstarben zehn 10 und 29 Tage nach der zweiten Impfung und bei sechs Personen war das Zeitintervall zwischen zweiter Impfung und dem Tod nicht bekannt. Bei allen Personen wurde der Beginn der COVID-19-Erkrankung nicht mitgeteilt.

95 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 Verdachtsfällen wurden vom Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Informationen angefordert.

In 157 Verdachtsfällen war die Todesursache als unbekannt angegeben worden. Diese Personen verstarben in einem zeitlichen Abstand von wenigen Stunden bis 29 Tage nach der Impfung; bei 19 Personen ist der zeitliche Abstand unbekannt.

Bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 59,7 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 50 Jahren und älter sind innerhalb von 29 Tagen 180 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 (n=138), beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio, SMR) 0,77 (95%-Konfidenzintervall: 0,64–0,91; p = 0,9995). Das bedeutet, dass die beobachtete Anzahl an Fällen mit unklarer Todesursache nach

Impfung die erwartete Anzahl an Fällen von plötzlichem Tod oder Tod unbekannter Ursache ohne Impfung nicht übersteigt.

Unerwünschte Ereignisse unter besonderer Beobachtung

Von der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) wurde gemeinsam mit der Brighton Collaboration bereits vor der Zulassung der ersten COVID-19-Impfstoffe unerwünschte Ereignisse definiert, die unter besonderer Beobachtung stehen sollten (Adverse Events of Special Interest, AESI, Safety Platform for Emerging vACCines, SPEAC).⁸ Die Liste der AESIs wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur erweitert und ist Teil des Risikomanagement-Plans der jeweiligen Impfstoffe, auch wenn in den Zulassungsstudien zu diesen Nebenwirkungen keine Risikosignale identifiziert wurden.

Neben der bereits angesprochenen Fazialisparese gehören hierzu vornehmlich Erkrankungen aus dem entzündlichen Formenkreis (Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Enzephalitis, Multiple Sklerose, Arthritis, Myokarditis und Vaskulitis) sowie Durchblutungsstörungen (Schlaganfall), Thrombozytopenien und Krampfanfall. Bisher liegen zu diesen unerwünschten Ereignissen jeweils nur eine geringe Zahl an Verdachtsmeldungen vor, daher wird bezüglich der Details auf den Sicherheitsbericht des PEI verwiesen. Bei keinem dieser unerwünschten Ereignisse unter Beobachtung überstieg aktuell die Anzahl der beobachteten Fälle die Anzahl der aufgrund der Hintergrundinzidenz in der Bevölkerung erwarteten Fälle, d.h. die Zahl der Meldungen lässt sich durch ein zeitlich zufälliges Zusammentreffen zwischen Impfung und Erkrankung interpretieren.

Sicherheitsdaten aus den Spontanerfassungen unerwünschter Impfreaktionen - England

Bis zum 21. Februar 2021 sind in Großbritannien 29.715 Yellow Card-Meldungen für den Impfstoff Biontech/Pfizer und 42.917 Yellow Card-Meldungen für die Vakzine AstraZeneca/Oxford berichtet worden. Bei 288 Yellow Card-Meldungen fehlte die Angabe des Impfstoff-Handelsnamens.

Daraus ergibt sich eine Melderate von 3 bis 5 Yellow Card-Meldungen pro 1.000 Impfdosen.

Die dem MHRA vorliegenden Informationen zu unerwünschten Impfreaktionen summieren sich auf 157.637 Symptome bei 8,4 Millionen Impfdosen für die AstraZeneca/Oxford-Vakzine und auf 85.179 Symptome bei 10 Millionen Impfdosen für den Biontech/Pfizer-Impfstoff. Bei dieser Betrachtung muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Yellow Card-Meldung mehrere Symptome enthalten kann.

Für beide Impfstoffe bezieht sich die weitaus überwiegende Mehrheit der Meldungen auf Reaktionen an der Injektionsstelle und generalisierte Symptome wie „grippeähnliche“ Beschwerden. Diese Reaktionen treten kurz nach der Impfung auf und sind nicht mit einer schwerwiegenden oder andauernden Erkrankung assoziiert.

Die unerwünschten Impfreaktionen stärkerer Ausprägung werden von der MHRA als sehr selten und den natürlichen Erwartungen entsprechend eingeordnet.

Bis zum 21.02.2021 sind bei den Fazialparesen 159 Berichte für den Biontech/Pfizer-Impfstoff eingegangen, für die AstraZeneca/Oxford-Vakzine 64 Berichte.

Anaphylaktische bzw. schwere allergische Reaktionen wurden in 190 Fällen für den Biontech/Pfizer-Impfstoff und in 150 für die AstraZeneca/Oxford-Vakzine beobachtet

Todesfälle nach einer COVID-19 Impfung wurden in 212 Fällen für den Biontech/Pfizer-Impfstoff, in 244 Fällen für die AstraZeneca/Oxford-Vakzine und in 4 Fällen ohne Angabe des Impfstoffnamens registriert. Die Mehrheit der Todesfälle ereignete sich bei älteren Impfungen und solchen mit vorbestehenden Grunderkrankungen. Eine vertiefte Analyse von individuellen Berichten ergab keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Tod und Impfung.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse unter besonderer Beobachtung wird eine große Bandbreite von nicht-tödlichen, aber ernsthaften Verdachtsmeldungen registriert. Beim Vergleich mit erwarteten Raten ohne Anwesenheit der COVID-19 Impfung zeigt sich bislang kein Hinweis auf spezifische Muster oder Ratenerhöhungen als Folge der COVID-19 Impfung.

Gegenüberstellung der Datenlage

Wirksamkeit aus den klinische Zulassungsstudien

Alle Impfstoffe sind gemäß den Daten der klinischen Zulassungsstudien vergleichbar wirksam gegen schwere COVID-19 Verläufe und Todesfolge.

Sicherheit aus den klinische Zulassungsstudien

Aus den klinischen Zulassungsstudien ergeben sich in Bezug auf die Sicherheit der eingesetzten Impfstoffe keine wesentlichen Unterschiede zwischen Impf- (Verum-) und Placebo- bzw. Vergleichsgruppe.

Bei der Verteilung ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der hohen Immunogenität des AstraZeneca/Oxford-Impfstoffs das Auftreten von unerwünschten Impfreaktionen bei der ersten Impfdosis höher liegt, während für den Biontech/Pfizer-Impfstoff mehr unerwünschte Impfreaktionen für die zweite Impfdosis beobachtet wurden.

Melderaten unerwünschter Impfreaktionen (vgl. Abbildung 4)

Die Spontanerfassung unerwünschter Impfreaktionen belegt in Deutschland eine Melderate von 2,0 pro 1.000 Impfdosen und für schwerwiegende Reaktionen eine Melderate von 0,3 pro 1.000 Impfdosen für alle drei im Einsatz befindlichen Impfstoffe. Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland nach der Zulassung ist dabei für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, für den insbesondere nicht schwerwiegende Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost und grippeähnliche Beschwerden berichtet wurden, derzeit mit 7,6 auf 1000 Impfungen höher als die für die beiden mRNA-Impfstoffe (1,6-2,9 auf 1000 Impfungen). Aus der vergleichsweise höheren Melderate des AstraZeneca-Impfstoffes für nicht schwerwiegende Reaktionen 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.

In Großbritannien zeigt sich eine Melderate von 3 bis 5 Yellow Card-Meldungen pro 1.000 Impfdosen. Bei Einbezug aller vorliegenden Informationen steigt die Melderate auf 13,2 pro 1.000 Impfdosen (242.816 bei 18,4 Millionen Impfdosen), wobei die Verteilung der Melderate mit 18,8 pro 1.000 Impfdosen (157.637 bei 8,4 Millionen Impfdosen) für die AstraZeneca/Oxford-Vakzine höher liegt als die Melderate von 8,5 pro 1.000 Impfdosen (85.179 bei 10 Millionen Impfdosen) für den Biontech/Pfizer-Impfstoff.

Die Verteilung des Auftretens der unerwünschten Impfreaktionen nach Erst- bzw. Zweitimpfdosis ist dabei noch nicht durchgängig beurteilbar.

Fazialispareesen

In Deutschland wurden bislang 33 Fälle einer Fazialisparese beobachtet. Auch bei Berücksichtigung von Verdachtsmeldungen mit voraussichtlich anderer Ätiopathogenese als der COVID-19 Impfung würde dies einer kombinierten Melderate von lediglich 0,0056 pro 1.000 Impfdosen entsprechen.

In Großbritannien wurden 223 Meldungen über Fazialispareesen registriert (159 Biontech/Pfizer, 64 AstraZeneca/Oxford). Daraus ergibt sich kombinierte Melderate von 0,012 pro 1.000 Impfdosen.

Anaphylaxien

67 Meldungen über Anaphylaxien erfüllen die Deutschland die international anerkannte Falldefinition der Brighton Collaboration (Level 1 – 3). Daraus ergibt sich eine kombinierte Melderate von 0,011 pro 1.000 Impfdosen.

In Großbritannien wurden 340 Meldungen über Anaphylaxien registriert (190 Biontech/Pfizer, 150 AstraZeneca/Oxford). Daraus ergibt sich kombinierte Melderate von 0,018 pro 1.000 Impfdosen.

Todesfälle

330 Todesfälle nach insgesamt 5.919.537 Impfungen traten in Deutschland bislang auf. Auch bei Berücksichtigung von Verdachtsmeldungen mit voraussichtlich anderer Ätiopathogenese als der COVID-19 Impfung würde die kombinierte Melderate daher 0,056 pro 1.000 Impfdosen betragen.

In Großbritannien wurden insgesamt 460 Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-19 Impfung gesammelt (212 Biontech/Pfizer, 244 AstraZeneca/Oxford, 4 ohne Angabe des Impfstoffnamens), die eine kombinierte Melderate von 0,025 pro 1.000 Impfdosen ergeben.

Unerwünschter Ereignisse unter besonderer Beobachtung

In Deutschland liegt bisher jeweils nur eine geringe Zahl an Verdachtsmeldungen vor, daher wird bezüglich der Details auf den Sicherheitsbericht des PEI verwiesen. Bei keinem dieser unerwünschten Ereignisse unter Beobachtung überstieg aktuell die Anzahl der beobachteten Fälle die Anzahl der aufgrund der Hintergrundinzidenz in der

Bevölkerung erwarteten Fälle, d.h. die Zahl der Meldungen lässt sich durch ein zeitlich zufälliges Zusammentreffen zwischen Impfung und Erkrankung interpretieren.

Auch in Großbritannien wird eine große Bandbreite von nicht-tödlichen, aber ernsthaften Verdachtsmeldungen registriert. Beim Vergleich mit erwarteten Raten ohne Anwesenheit der COVID-19 Impfung zeigt sich bislang kein Hinweis auf spezifische Muster oder Ratenerhöhungen als Folge der COVID-19 Impfung.

Unerwünschte Impfreaktion	Deutschland (Melderate je 1000 Impfdosen)	Großbritannien (Melderate je 1000 Impfdosen)
Allgemein	2,0	3-5
Periphere Fazialisparese	0,0056 (Kein auffälliges Signal)	0,012 (Kein auffälliges Signal)
Anaphylaxie	0,011 (Kein auffälliges Signal)	0,018 (Kein auffälliges Signal)
Tod	0,056 (Keine Kausalität!)	0,025 (Keine Kausalität!)
AESI*	Einzelfälle (Kein auffälliges Signal)	Große Bandbreite (Kein auffälliges Signal)

Abb. 4: Gegenüberstellung unerwünschter Impfreaktionen in Deutschland und Großbritannien auf der Basis von Spontanerfassungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 26.02.2021 (Deutschland) bzw. 09.12.2020 bis 21.02.2021 (Großbritannien); *AESI = Adverse Event of Special Interest

Bewertung der Datenlage und Schlussfolgerungen für die saarländische Ärzteschaft und Allgemeinbevölkerung

Der Vergleich der Daten zur Sicherheit der in Deutschland und Großbritannien eingesetzten COVID-19 Impfstoffe ergibt bei den Melderaten unerwünschter Impfreaktionen höhere Werte in Großbritannien.

Für schwerwiegende Impfreaktionen zeigt sich dagegen mit Ausnahme der Fazialisparesen eine höhere Melderate in Deutschland. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Melderaten aus der Spontanerfassung in der Regel niedriger liegen als die beobachtete Zahl in den klinischen Zulassungsstudien.

In der Gesamtbewertung und unter Annahme einer mit den klinischen Zulassungsstudien vergleichbaren Wirksamkeit auf Bevölkerungsniveau lässt sich folgendes für die saarländische Ärzteschaft und Allgemeinbevölkerung feststellen:

- Die Analysen des Paul-Ehrlich-Instituts als auch der britischen Medicines & Health Regulatory Agency weisen ebenso wie weitere internationale Daten nicht auf bislang unbekannte Risikosignale für unerwünschte Impfreaktionen hin.
- Vor dem Hintergrund der derzeitigen Datenlage überwiegen die Vorteile aller zugelassenen und eingesetzten Impfstoffe bei der Prävention von COVID-19 und den damit zusammenhängenden Komplikationen bei weitem die bislang bekannt gewordenen unerwünschten Impfreaktionen.
- Es ist daher unter den Aspekten Eigen- und Fremdschutz fachlich geboten, die Impfkampagne konsequent fortzusetzen.
- Ebenso ist es erforderlich, unerwünschte Impfreaktionen so vollständig wie möglich zu melden, um das Auftreten von Sicherheitsproblemen frühzeitig identifizieren zu können.

Der vorliegende Bericht wird kontinuierlich aktualisiert, die Veröffentlichung des nächsten Sicherheitsberichtes vom PEI ist zum 18.03.2021 angekündigt.

Literatur

- (1) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021 Feb 24. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Epub ahead of print. PMID: 33626250.
- (2) Paul-Ehrlich-Institut. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 26.02.2021. Sicherheitsbericht vom 04.03.2021. Erhältlich unter: [Paul-Ehrlich-Institut - Coronavirus und COVID-19 - Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen \(pei.de\)](https://www.pei.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/20210304_COVID-19_Impfstoffe/20210304_COVID-19_Impfstoffe.html)
- (3) Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card Reporting. Data included: 09/12/2020 to 21/02/2021. Last updated 04 March 2021, erhältlich unter: [Coronavirus \(COVID-19\) vaccine adverse reactions - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/collections/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions)
- (4) COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech vaccine analysis print. Report Run Date: 04-Mar-2021, erhältlich unter: [Coronavirus \(COVID-19\) vaccine adverse reactions - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/collections/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions)
- (5) COVID-19 vaccine AstraZeneca/Oxford analysis print. Report Run Date: 25-Feb-2021, erhältlich unter: [Coronavirus \(COVID-19\) vaccine adverse reactions - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/collections/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions)
- (6) Johnson & Johnson (J&J). Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. [updated 29 January 2021]. Available from: [Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial | Johnson & Johnson \(jnj.com\)](https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial)
- (7) 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, [Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021 | Allergy and Clinical Immunology | JAMA | JAMA Network](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1000)

(8) Dreskin CD et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines.
World Allergy Organization Journal (2016) 9:32).