

Langen, den 23.12.2021

## SICHERHEITSBERICHT

### Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.11.2021

**Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über die aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektor-Impfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.11.2021. Bis zum 30.11.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 123.347.849 Impfungen durchgeführt, davon 96.606.131 Impfungen mit Comirnaty, 10.576.131 Impfungen mit Spikevax, 12.703.030 Impfungen mit Vaxzevria und 3.462.557 Impfungen mit COVID-19 Vaccine Janssen. 113.792 Verdachtsfälle wurden nach Impfung mit Comirnaty gemeldet, 28.289 Verdachtsfälle nach Spikevax, 46.325 Verdachtsfälle nach Vaxzevria und 7.758 Meldungen nach COVID-19 Vaccine Janssen. In 810 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,6 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,2 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.**

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. in diesem Sicherheitsbericht umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen.





## Inhalt

1. Einleitung.....	4
2. Sehr seltene COVID-19-Impfstoff-Nebenwirkungen – Zusammenfassung.....	5
2.1. Myokarditis und Perikarditis.....	5
2.2. Anaphylaxie.....	5
2.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS).....	6
2.4. Guillain-Barré-Syndrom.....	6
2.5. Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie (ITP).....	6
2.6. Thrombose.....	7
3. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen.....	8
3.1. Übersicht.....	8
3.2. Ausgang der gemeldeten Reaktionen.....	9
3.3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Reaktionen.....	9
4. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren.....	12
5. Verdachtsfallmeldungen nach Auffrischungsimpfung (Booster-Impfung).....	17
6. Sehr seltene Risiken der COVID-19-Impfstoffe.....	21
6.1. Anaphylaktische Reaktionen.....	21
6.2. Myokarditis und/oder Perikarditis.....	22
6.2.1. Übersicht.....	22
6.2.2. Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen.....	24
6.2.3 Melderate (Imputation fehlender Angaben zur Dosis).....	25
6.2.4. Myo-/Perikarditis und Booster-Impfung.....	26
6.2.5. Myo-/Perikarditis nach Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffen.....	27
6.2.6 Ausgang der unerwünschten Reaktionen.....	27
6.3. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom.....	28
6.4. Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	29
6.5. Thrombozytopenie/ Immunthrombozytopenie.....	31
7. Weitere Analysen.....	32
7.1. Hepatitis/Autoimmunhepatitis.....	34

8. SafeVac 2.0-Erhebung .....	35
9. Anhang .....	36
9.1. Methodik .....	36
9.2. Literatur .....	40

## 1. 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. Spikevax (Moderna), ebenfalls ein mRNA-Impfstoff, wurde am 06.01.2021 in der EU zugelassen. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Mitte Januar 2021 begonnen. Der Vektorimpfstoff Vaxzevria (AstraZeneca) auf Adenovirusvektor-Basis wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Anfang Februar 2021 begonnen. Seit dem 11.03.2021 ist COVID-19 Vaccine Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff auf Adenovirusvektor-Basis. Die Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland Ende April 2021 begonnen.

Allein in Deutschland wurden nach Angaben des RKI bis zum Stichtag dieser Auswertung 123.347.849 Impfungen mit den vier oben genannten zugelassenen COVID-19-Impfstoffen durchgeführt. Seit nunmehr elf Monaten bewertet das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit den Schwesterbehörden in der EU und anderen internationalen Behörden kontinuierlich das Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe. Die weltweiten Daten zeigen, dass die ganz überwiegende Mehrzahl der Nebenwirkungen der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe vorübergehende lokale und systemische Reaktionen betreffen, wie sie auch schon in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung beobachtet wurden. Die Verträglichkeit der mRNA-Impfstoffe bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren entspricht weitgehend dem junger Erwachsener. Erste Ergebnisse der Spontanerfassung weisen für die Booster-Impfung (dritte Impfung, auch als Auffrischimpfung bezeichnet) mit Comirnaty oder Spikevax auf eine niedrigere Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Vergleich zu den vorausgegangenen Impfungen hin. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden, sehr selten und ändern nicht das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Impfstoffe.

## **2. Sehr seltene COVID-19-Impfstoff-Nebenwirkungen – Zusammenfassung**

### **2.1. Myokarditis und Perikarditis**

Zu den bekannten, sehr seltenen Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe zählen Myokarditis und Perikarditis. Die Daten aus vielen Ländern einschließlich Deutschland haben ein erhöhtes Risiko insbesondere bei jungen Männern nach der zweiten Dosis gezeigt<sup>1-15</sup>, wohingegen eine dänische Studie ein leicht erhöhtes Risiko bei jüngeren Frauen gefunden hat.<sup>16</sup> Typischerweise treten erste Beschwerden innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung auf. Die publizierten Daten zeigen sehr konsistent, dass die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen gut auf Behandlung und Ruhe ansprechen und sich schnell besser fühlen, auch wenn im Einzelfall schwerwiegendere Verläufe beobachtet wurden.<sup>1-16</sup>

Vorläufige Sicherheitsdaten nach der Markteinführung in Deutschland und anderen Ländern deuten darauf hin, dass das Risiko einer Myo-/Perikarditis bei jüngeren Menschen nach Spikevax sehr selten, aber möglicherweise höher als nach Comirnaty ist<sup>15-17</sup>, weshalb die Ständige Impfkommission (STIKO) vorsorglich Comirnaty für Personen < 30 Jahre empfiehlt.

### **2.2. Anaphylaxie**

Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten beobachtete Komplikationen aller vier zugelassenen COVID-19-Impfstoffe. Die Melderate einer Anaphylaxie (Brighton Collaboration BC Level 1-4)<sup>18</sup> beträgt in Deutschland mit Stand 30.11.2021 weniger als 1 Fall pro 100.000 Impfungen. Sie ist bei Frauen etwas höher als bei Männern und auch bei der ersten Impfdosis höher als bei den Folgeimpfungen. Die Ergebnisse erster retrospektiver Studien<sup>18,20</sup> weisen darauf hin, dass anaphylaktische Reaktionen mehrheitlich vermutlich nicht auf Immunglobulin-E-vermittelte allergische Sofortreaktionen zurückzuführen sind und betroffene Patienten nach allergologischer Testung zumeist risikoarm erneut geimpft werden können. Eine Studie aus den USA stellte bei Patienten mit Anaphylaxie nach erster mRNA-Impfung eine Pseudoallergie fest. Dabei handelte es sich um nicht IgE-vermittelte Reaktionen, die als komplementaktivierungsbezogene Pseudoallergie (CARPA, complement activation-related pseudoallergy) bezeichnet werden.<sup>21</sup>

### **2.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)**

Als schwerwiegende, in einigen wenigen Fällen auch tödliche Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen wurde sehr selten ein neues Syndrom berichtet, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist. Die Thrombosen treten hierbei oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen auf, wie beispielsweise in zerebralen Hirnvenen, Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen. Bei mehreren der betroffenen Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (Anti-PF4-Antikörper) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden Gerinnungstests nachgewiesen.<sup>22-28</sup> Dieses Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).<sup>29</sup> Dabei scheint es sich ersten Ergebnissen<sup>30</sup> zufolge um transiente Antikörper zu handeln, die bei den untersuchten Personen, die zuvor ein TTS entwickelt hatten, zumeist innerhalb von zwölf Wochen nicht mehr nachweisbar waren. Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum sehr viel seltener nach der zweiten als nach der ersten Impfung mit Vaxzevria ein TTS in Deutschland berichtet wurde. Ganz besonders wichtig ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung des TTS. Verschiedenste Fachgesellschaften haben Empfehlungen zur Behandlung und Therapie des neuen Syndroms publiziert, darunter die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).<sup>31-33</sup>

### **2.4. Guillain-Barré-Syndrom**

Sehr selten können Personen, die mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen geimpft wurden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) entwickeln. Die Melderate eines GBS nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff war sehr niedrig mit einer Meldung pro ca. 0,88 bzw. 1,89 auf 100.000 Dosen.

### **2.5. Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie (ITP)**

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise Blutzellen, sogenannte Blutplättchen, angreift, die für eine normale Blutgerinnung benötigt werden. Eine sehr niedrige Anzahl von

Blutplättchen (Thrombozytopenie) kann zu Blutungen führen und schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben.

Einzelfallberichte nach der Zulassung und einzelne Literaturdaten<sup>34,35</sup> weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Impfung mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen und dem Auftreten sehr selten berichteter Fälle von ITP hin. Die berichteten Fälle einer ITP traten zumeist innerhalb von vier Wochen nach Impfung auf. Wenn eine Person eine ITP in der Vorgeschichte hat, sollte vor der Impfung das Risiko der Entwicklung niedriger Blutplättchenwerte bedacht werden. Nach der Impfung mit einem dieser Impfstoffe wird eine Überwachung der Blutplättchenzahl empfohlen.

## 2.6. Thrombose

In mehreren Studien wurde das potenzielle Thromboserisiko der COVID-19-Impfstoffe (zumeist Comirnaty und Vaxzevria) untersucht.<sup>13,34-37</sup> Allerdings waren die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht konsistent, sodass es schwierig ist, aus den Studien eine eindeutige Aussage im Hinblick auf ein potenzielles Thromboserisiko nach COVID-19-Impfstoffen abzuleiten. Sofern in den Studien auch SARS-CoV-2-Infektionen und das Risiko für Thrombosen untersucht worden waren, war das Risiko nach Virusinfektion stets höher als nach Impfung. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat auf seltene Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) nach COVID-19 Vaccine Janssen hingewiesen. VTE war bereits im Rahmen der Zulassung des Impfstoffs als potenzielles, weiter zu untersuchendes Signal aufgefallen, da in der großen klinischen Prüfung, die zur Zulassung von COVID-19 Vaccine Janssen führte, in der geimpften Gruppe ein höherer Anteil an VTE-Fällen beobachtet wurde als in der Placebogruppe. In einer weiteren großen klinischen Prüfung war allerdings kein Anstieg venöser thromboembolischer Ereignisse bei geimpften Personen festgestellt worden.

Ein Risikosignal wurde ebenfalls für sehr seltene Sinusvenenthrombosen ohne Thrombozytopenie nach Vaxzevria detektiert, wobei allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Fälle wegen fehlender Angaben der Thrombozytenzahl in Wirklichkeit einem TTS entsprechen.

### 3. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

#### 3.1. Übersicht

Bis zum 30.11.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 196.974 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle COVID-19-Impfstoffe 1,6 Verdachtsfälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 Verdachtsfälle (aufgerundet) pro 1.000 Impfdosen. In Tabelle 1 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 30.11.2021 in Deutschland für die verschiedenen bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

**Tabelle 1: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 30.11.2021**

Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
<b>Comirnaty</b>	113.792	16.874 (14,8 %)	1,2	0,17
<b>Spikevax</b>	28.289	1.924 (6,8 %)	2,7	0,18
<b>Vaxzevria</b>	46.325	6.147 (13,3 %)	3,6	0,48
<b>COVID-19 Vaccine Janssen</b>	7.758	925 (11,9 %)	2,2	0,27
<b>Impfstoff unbekannt</b>	810	326 (40,2 %)		
<b>Gesamt</b>	<b>196.974</b>	<b>26.196 (13,3 %)</b>	<b>1,6</b>	<b>0,2</b>

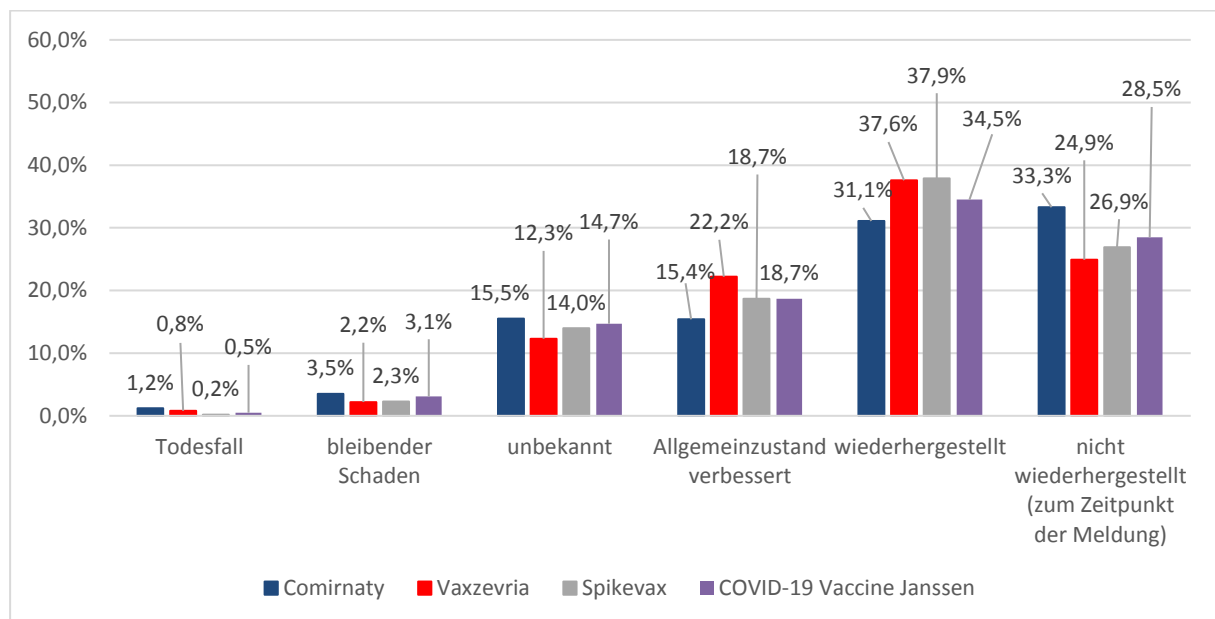


Da Melderaten durch viele Faktoren wie Altersstruktur der geimpften Kohorte oder öffentliche Aufmerksamkeit beeinflusst werden, ist ein Vergleich der Gesamtmelderaten unterschiedlicher Impfstoffe mit Vorsicht zu interpretieren.

### 3.2. Ausgang der gemeldeten Reaktionen

In Abbildung 1 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

**Abbildung 1: Ausgang der gemeldeten Reaktionen in Prozent aller gemeldeten Ereignisse zu einem Impfstoff, dargestellt für einzelne COVID-19-Impfstoffe**



Hinweis: Rechnerisch wurde auf- bzw. abgerundet, sodass die Summe der Prozentzahlen von 100 % abweichen kann.

### 3.3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwünschter Reaktionen

In 26.196 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. 16.874 Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen traten nach Impfung mit Comirnaty, 1.924 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit

Spikevax, 6.147 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit Vaxzevria und 925 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19 Vaccine Janssen auf. In 326 Verdachtsfällen wurde der Name des Impfstoffs nicht angegeben.

In 1.919 Verdachtsfallmeldungen wurde über einen tödlichen Ausgang in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung (0 Tage bis 289 Tage) berichtet. In 78 Einzelfällen, in denen Patienten an bekannten Impfrisiken wie Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS), Blutungen aufgrund einer Immunthrombozytopenie oder Myokarditis im zeitlich plausiblen Abstand zur jeweiligen Impfung verstorben sind, hat das Paul-Ehrlich-Institut den ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung als möglich oder wahrscheinlich bewertet.

**Tabelle 2: Anzahl und Melderate der gemeldeten Todesfälle für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe**

<b>Impfstoff</b>	<b>Todesfälle</b>	<b>Melderate für Todesfälle pro 1.000 Impfungen</b>
Comirnaty	1.427	0,02
Spikevax	80	0,01
Vaxzevria	307	0,02
COVID-19 Vaccine Janssen	52	0,02
Unbekannter Impfstoff	53	
<b>Gesamt</b>	<b>1.919</b>	<b>0,02</b>

Ein Vergleich der Anzahl der gemeldeten Todesfälle im Abstand von einem Tag bis sechs Wochen nach einer COVID-19-Impfung mit der im gleichen Zeitraum statistisch zufällig zu erwartenden Anzahl der Todesfälle (Daten des Statistischen Bundesamtes) ergab für keinen der vier bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe ein Risikosignal. Dies gilt für die Booster-Impfung (Tabelle 3) und für plötzliche, unerwartete Todesfälle (Tabelle 4). Da nicht in allen Meldungen der Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen bzw. der Todeszeitpunkt mitgeteilt wurde, wurde eine weitere Analyse unter der Annahme durchgeführt, dass alle Todesfälle, auch solche mit unbekanntem oder sehr langem Abstand nach Impfung in einem 30-Tage-Zeitfenster stattgefunden hätten. Auch hier zeigte sich kein Risikosignal für eine erhöhte Sterblichkeit für alle vier Impfstoffe mit einem Standardisierten Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR) deutlich unter 1 (SMRs zwischen 0,007-0,022; Daten nicht separat dargestellt).

**Tabelle 3: Observed-versus-Expected-Analyse zu den dem Paul-Ehrlich-Institut berichteten Todesfällen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gegen COVID-19;** eingeschlossen wurden Fälle, die bis zum 30.11.2021 geimpft wurden und bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist. Nach Daten des Statistischen Bundesamts (abgerufen am 04.08.2021) gab es 982.453 Sterbefälle im Jahr 2020 im Alter von 12 Jahren und älter auf 73.918.151 Einwohner im gleichen Altersbereich im Jahr 2020 in Deutschland. Die Hintergrundinzidenz betrug 1.329,11 Fälle pro 100.000 Personenjahre (Statistisches Bundesamt).

Zeitintervall Impfung und Symptombeginn	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI
<b>Gesamt</b>								
1 Tag	122	0,035 (0,029-0,041)	9	0,023 (0,011-0,044)	18	0,039 (0,023-0,062)	2	0,016 (0,002-0,057)
2 Tage	173	0,025 (0,021-0,028)	11	0,014 (0,007-0,026)	27	0,029 (0,019-0,042)	3	0,012 (0,002-0,035)
7 Tage	363	0,015 (0,013-0,016)	19	0,007 (0,004-0,011)	63	0,019 (0,015-0,025)	7	0,008 (0,003-0,016)
14 Tage	506	0,010 (0,009-0,011)	23	0,004 (0,003-0,006)	94	0,015 (0,012-0,018)	9	0,005 (0,002-0,010)
30 Tage	618	0,0058 (0,0054-0,0063)	28	0,0024 (0,0016-0,0035)	117	0,008 (0,007-0,010)	11	0,003 (0,001-0,005)
42 Tage	645	0,0044 (0,0040-0,0047)	30	0,0019 (0,0013-0,0026)	121	0,006 (0,005-0,007)	14	0,003 (0,001-0,004)
<b>Booster-Impfung D3</b>								
1 Tag	11	0,031 (0,016-0,056)	1	0,0358 (0,0009-0,1992)			*	
2 Tage	13	0,019 (0,010-0,032)	1	0,0179 (0,0005-0,0996)				
7 Tage	27	0,011 (0,007-0,016)	1	0,0051 (0,0001-0,0285)				
14 Tage	30	0,0061 (0,0041-0,0088)	1	0,0026 (0,00006-0,0142)				
30 Tage	33	0,0031 (0,0022-0,0044)	3	0,0036 (0,0007-0,0105)				
42 Tage	33	0,0022 (0,0015-0,0032)	3	0,0026 (0,0005-0,0075)				

**Tabelle 4: Observed-versus-Expected-Analyse unklarer Todesfälle nach Impfung gegen COVID-19;** eingeschlossen wurden Fälle, die bis zum 30.11.2021 geimpft wurden und bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist, Todesursachen ICD-10 I46.1, + R96-R99, Hintergrundinzidenz Todesursachenstatistik Berichtsjahr 2020: 31.521 Sterbefälle mit den Todesursachen ICD-10 I46.1, R96-R99, in der Altersgruppe 10 Jahre und älter; Bevölkerung im gleichen Altersbereich im Jahr 2020: 75.440.349, Inzidenz 41,78 Fälle pro 100,000 Personenjahre); CI: Konfidenzintervall

Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI
<b>Gesamt</b>								
1 Tag	64	0,58 (0,45-0,74)	6	0,50 (0,18-1,08)	13	0,89 (0,48-1,53)	1	0,25 (0,01-1,42)
2 Tage	89	0,40 (0,32-0,50)	7	0,30 (0,12-0,60)	16	0,55 (0,31-0,89)	2	0,25 (0,03-0,91)
7 Tage	166	0,21 (0,18-0,25)	10	0,12 (0,06-0,22)	31	0,30 (0,21-0,43)	4	0,14 (0,04-0,37)
14 Tage	224	0,14 (0,13-0,17)	12	0,07 (0,04-0,12)	42	0,21 (0,15-0,28)	5	0,09 (0,03-0,21)
30 Tage	261	0,08 (0,07-0,09)	13	0,04 (0,02-0,06)	49	0,11 (0,08-0,15)	6	0,05 (0,02-0,11)
42 Tage	271	0,06 (0,05-0,07)	13	0,03 (0,01-0,04)	49	0,08 (0,06-0,11)	7	0,04 (0,02-0,09)
<b>Booster-Impfung</b>								
1 Tag	7	0,64 (0,26-1,31)	2	2,28 (0,28-8,22)	-	-	*	
2 Tage	8	0,36 (0,16-0,72)	2	1,14 (0,14-4,11)	-	-		
7 Tage	14	0,18 (0,10-0,31)	2	0,33 (0,04-1,17)	-	-		
14 Tage	15	0,10 (0,05-0,16)	2	0,16 (0,02-0,59)	-	-		
30 Tage	15	0,05 (0,03-0,08)	2	0,08 (0,01-0,27)	-	-		
42 Tage	15	0,03 (0,02-0,08)	2	0,05 (0,01-0,20)	-	-		

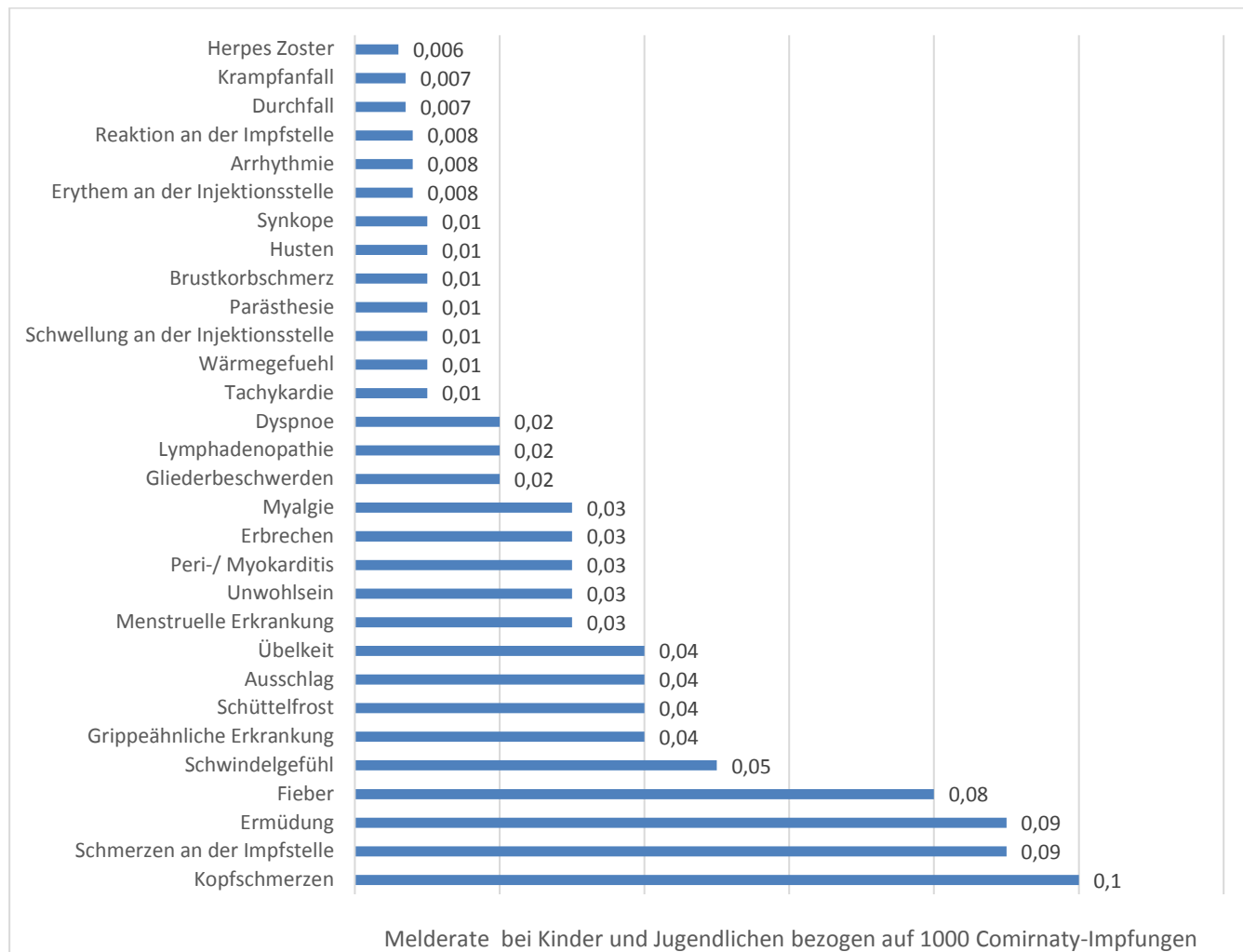
#### 4. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

Seit dem 31.05.2021 ist Comirnaty für die Impfung von 12- bis 15-Jährigen (Comirnaty war schon vorher ab 16 Jahre zugelassen) und seit dem 23.07.2021 Spikevax für die Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen zugelassen. Seit Kurzem ist auch eine entsprechende Darreichungsform (mit einem Drittel der Dosis des Impfstoffs ab 12 Jahre) von Comirnaty für die Impfung von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren zugelassen.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 insgesamt 2.777 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung berichtet worden, in denen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen mindestens eine Impfreaktion gemeldet wurde. Bei 2.661 Fällen wurde der Impfstoff Comirnaty und in 62 Fällen wurde der Impfstoff Spikevax verimpft. Obwohl bis 30.11.2021 (Datum der Analyse der Meldungen) aktuell nur die beiden mRNA-Impfstoffe für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen waren, wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 55 Verdachtsfälle berichtet, in denen ein mRNA-Impfstoff bei Kindern < als 12 Jahre alt verimpft wurde sowie 40 Verdachtsfälle zu Vektor-Impfstoffen. Bei 14 Verdachtsmeldungen war der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert.

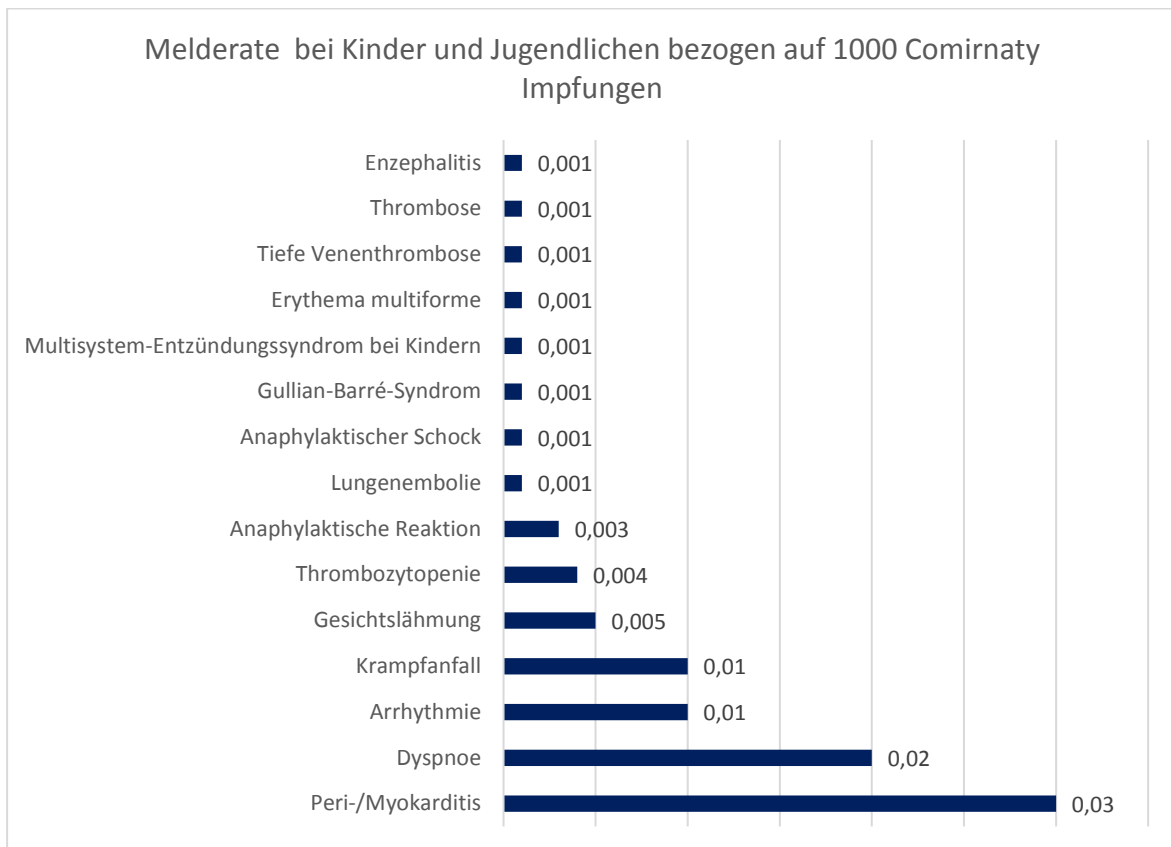
Bezogen auf die extrapolierten Impfdosen (siehe Methodik) wurden 0,62 Verdachtsfallmeldungen (schwerwiegende und nicht schwerwiegende Meldungen) auf 1.000 Impfdosen gemeldet. Für Comirnaty als dem in der Altersgruppe am häufigsten angewendeten Impfstoff beträgt die Melderate 0,60 auf 1.000 Impfdosen. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Ermüdung und Fieber berichtet (Abbildung 2). Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wurden in 22,9 % der Meldungen beschrieben.

**Abbildung 2: Melderate häufig berichteter unerwünschter Reaktionen pro 1.000 Comirnaty-Impfungen bei Kindern und Jugendlichen (mehrere Reaktionen können pro Fall berichtet werden).**



Die Melderate von unerwünschten Impfreaktionen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interests, AESIs) bezogen auf 1.000 Impfungen mit Comirnaty, die mehr als zweimal berichtet wurden, ist in Abbildung 3 dargestellt. Unter diesen AESIs wurden Meldungen einer Myo-/Perikarditis am häufigsten berichtet (siehe Kapitel 6.2. Myo-/Perikarditis). Eine Analyse von 18 Meldungen einer Fazialisparese (Gesichtslähmung) innerhalb von sechs Wochen nach Impfung mit Comirnaty ergab, dass weniger Fälle gemeldet wurden, als statistisch zufällig in der Altersgruppe zu erwarten gewesen wäre (Hintergrundrate<sup>38</sup>). Ein Risikosignal wurde nicht identifiziert.

**Abbildung. 3: Melderate von unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse bezogen auf 1.000 Comirnaty Impfungen, die mehr als einmal berichtet wurden.**



Bei vier Jugendlichen (eine männliche Person und drei weibliche Personen, alle 17 Jahre alt) wurde ein Pädiatrisches Inflammatorisches Multiorgansyndrom (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS, multisystem inflammatory syndrome, auch als multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, bezeichnet) im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gegen COVID-19 berichtet. Der Beginn der Symptomatik wurde mit einem zeitlichen Abstand zwischen 20 und 78 Tagen nach der letzten Impfung angegeben. Bei drei der vier Jugendlichen wurde eine vorausgegangene SARS-CoV-2-Infektion festgestellt, im vierten Fall fehlen wichtige klinische Informationen, sodass der Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilbar ist. Ein multisystemisches Entzündungssyndrom ist eine schwerwiegende entzündliche Erkrankung, die viele Teile des Körpers betrifft und

Symptome wie Müdigkeit, anhaltendes hohes Fieber, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Atembeschwerden hervorrufen kann. Das Syndrom ist in der Folge einer COVID-19-Erkrankung sehr selten berichtet worden.

55,4 % der Impflinge, bei denen unerwünschte Reaktionen berichtet wurden, waren zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wiederhergestellt oder auf dem Weg der Besserung, 30,1 % waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt und bei 13,9 % der Kinder und Jugendlichen war der Ausgang unbekannt. Sechs Verdachtsfallmeldungen (eine weibliche, fünf männliche Jugendliche) beziehen sich auf einen tödlichen Ausgang innerhalb von zwei Tagen bis fünf Monaten nach Impfung mit Comirnaty. Ein Todesfall betrifft eine Jugendliche, die im Zusammenhang mit einer Arrhythmie bei einer angeborenen Herzrhythmusstörung fünf Monate nach der Impfung verstarb. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung bestand nicht. Bei einem Jugendlichen bestand eine besonders schwere, impfunabhängige Vorerkrankung des Herzens. Unter Berücksichtigung der umfangreichen medizinischen Befunde ist die Impfung mit Comirnaty nicht als alleiniger Auslöser des tödlichen Ausgangs zu sehen. In den vier weiteren Fällen ist der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung nicht abschließend beurteilbar, Beschwerden und der Verlauf der zum Tode führenden Erkrankung waren jedoch unterschiedlich und weisen keine klinischen Gemeinsamkeiten auf.

Bei insgesamt neun Jugendlichen (fünf männliche und vier weibliche Jugendliche) im Alter von 13 bis 17 Jahren wurden Impfkomplicationen im zeitlichen Abstand zur Impfung von drei Tagen bis elf Wochen berichtet, die als bleibender Schaden beschrieben wurden. In einem Fall wurde eine durch die Injektion verursachte Hautnarbe gemeldet. Bei einer Jugendlichen wurde 40 Tage nach der Comirnaty Impfung ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert, das nicht im Zusammenhang mit der Impfung zu sehen ist. Bei einem männlichen Jugendlichen wurde ein über mehrere Monate anhaltender Durchfall berichtet, dessen Ursache unklar blieb. In fünf Fällen wurde ein Diabetes mellitus Typ 1 (zwei weibliche und drei männliche Jugendliche) nach Impfung diagnostiziert. Bei einer Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen von 24 auf 100.000 Kinder/Jugendlichen pro Jahr ist die gemeldete Anzahl nach Comirnaty deutlich geringer als erwartet und weist nicht auf ein Risikosignal hin.<sup>39</sup> Eine weitere Meldung, in der ein bleibender Schaden angegeben wurde, bezieht sich auf eine Myokarditis.

Nach Angaben des RKI waren zum Zeitpunkt der Auswertung 52,9 % der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mindestens einmal und 46,4 %



vollständig geimpft. Die Daten der Spontanerfassung zeigen, dass vorübergehende und kurzfristig andauernde Lokal- und Allgemeinreaktionen am häufigsten gemeldet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe sind sehr selten berichtete Fälle von Myo-/Perikarditis. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist der Verlauf der Erkrankungen zumeist milde. Die Symptome klingen bei der überwiegenden Mehrzahl der betroffenen Patienten innerhalb kurzer Zeit vollständig ab.

Um den weiteren Verlauf einer Myokarditis bei Kindern und Jugendlichen nach COVID-19-Impfung zu untersuchen, führt das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem MYKKE-Kindermiokarditisregister eine Langzeitstudie durch.

## **5. Verdachtsfallmeldungen nach Auffrischungsimpfung (Booster-Impfung)**

Eine Booster-Impfung ist für Comirnaty und Spikevax für Personen im Alter von 18 Jahren und älter sowie für schwer immunsupprimierte Personen ab 12 Jahren zugelassen. Die STIKO empfiehlt allen Personen ab 18 Jahren eine Auffrischungsimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.

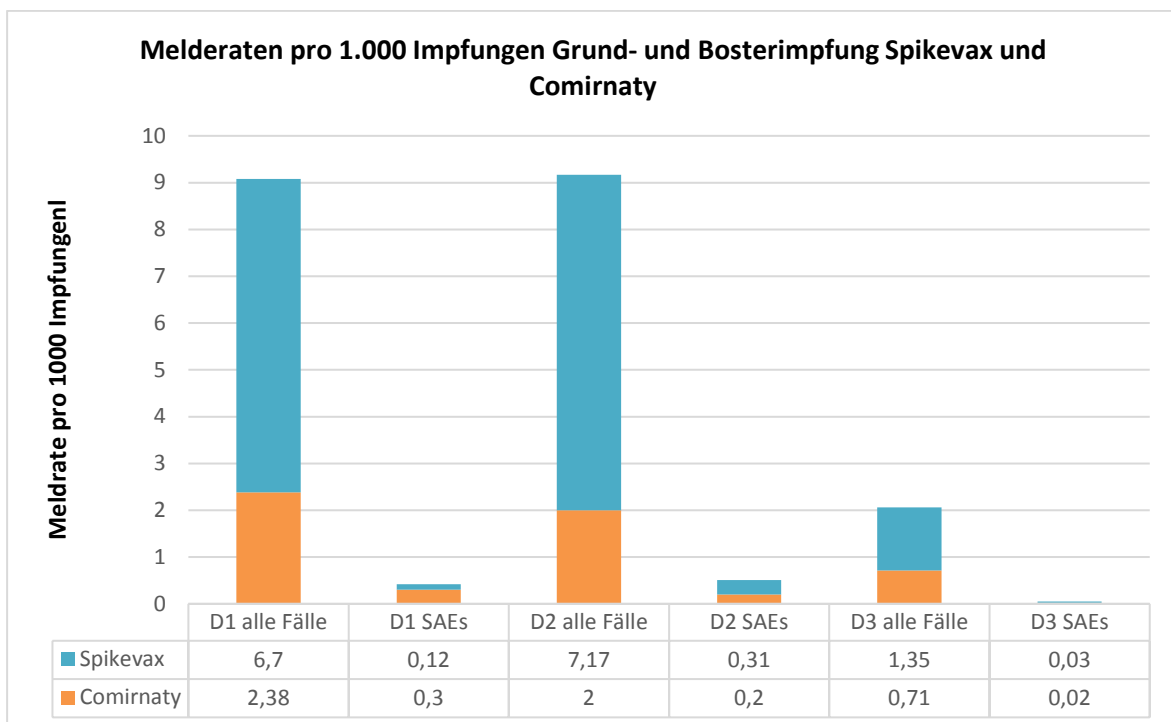
Als Verdachtsfallmeldung einer Nebenwirkung oder Impfkomplication nach Auffrischungsimpfung wurde eine Meldung definiert, bei der für die Impfstoffe Comirnaty, Spikevax und Vaxzevria die dritte und für COVID-19 Vaccine Janssen die zweite Impfdosis angegeben wurde. In einigen Fällen wurden auch heterologe Impfschemata berichtet.

2.931 Meldungen wurden im Zusammenhang mit einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty gemeldet und 338 Meldungen wurden im Zusammenhang mit einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax berichtet. In einem Fall wurde eine dritte Impfung mit Vaxzevria angegeben und in acht Fällen war der Impfstoff unbekannt. In 268 Meldungen wurden schwerwiegende Reaktionen mitgeteilt, 244 Fälle nach Impfung mit Comirnaty, 19 Fälle nach Impfung mit Spikevax und fünf Fälle, in denen der Impfstoff nicht angegeben war.

Ein Vergleich der Melderaten nach Grund- und Booster-Impfung unter Berücksichtigung der Meldungen, in denen die Impfdosis bekannt war, zeigt, dass die Melderaten zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bezogen auf 1.000 Impfungen nach einer dritten Impfdosis Comirnaty oder Spikevax deutlich geringer waren, als die entsprechenden Melderaten nach der Grundimmunisierung

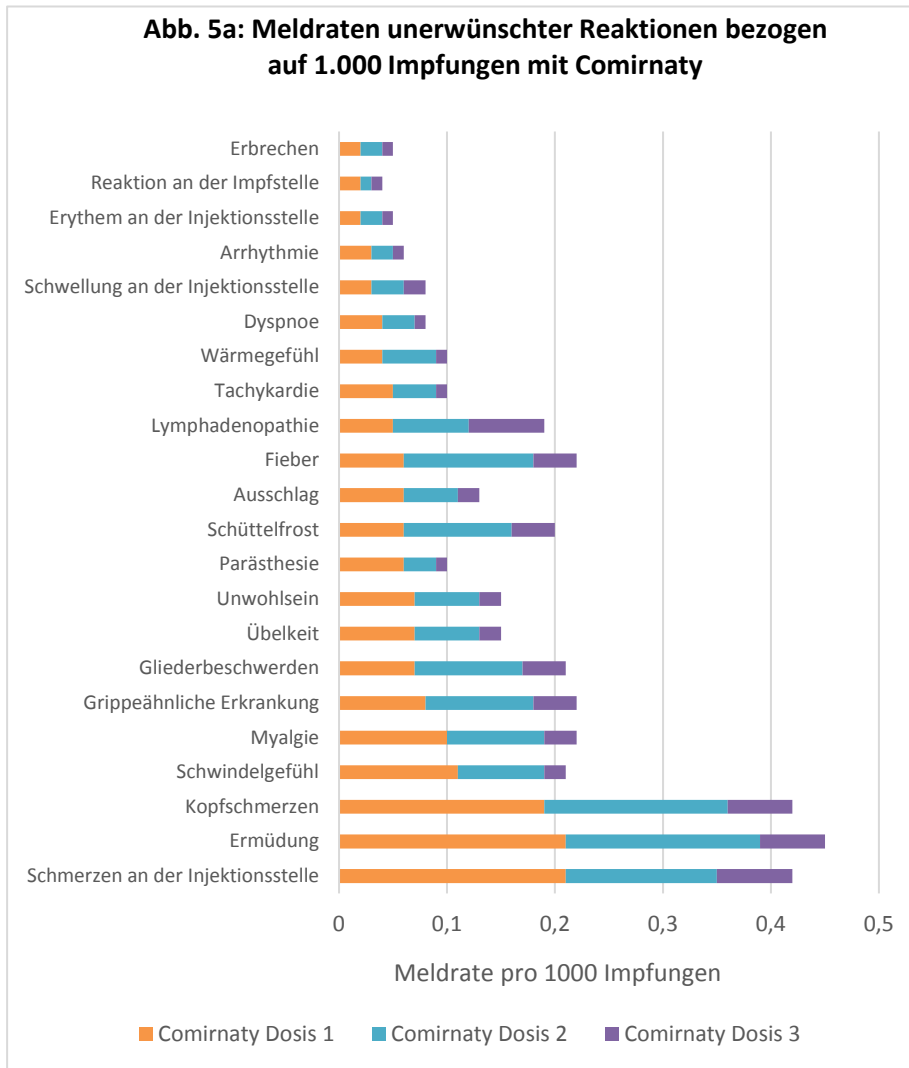
(Abbildung 4). Dies zeigt sich auch bei den am häufigsten gemeldeten Reaktionen nach den einzelnen Impfdosen (Abbildung 5). Allerdings ist zu beachten, dass bis zum Stichtag der Auswertung vermutlich vorwiegend ältere Personen, bestimmte Berufsgruppen und solche, die die ersten beiden Impfungen gut vertragen haben, geboostert wurden. Zudem ist die Nachbeobachtungszeit der Booster-Impfung kürzer als die der Grundimmunisierung, sodass die derzeitigen Zahlen als vorläufig anzusehen sind.

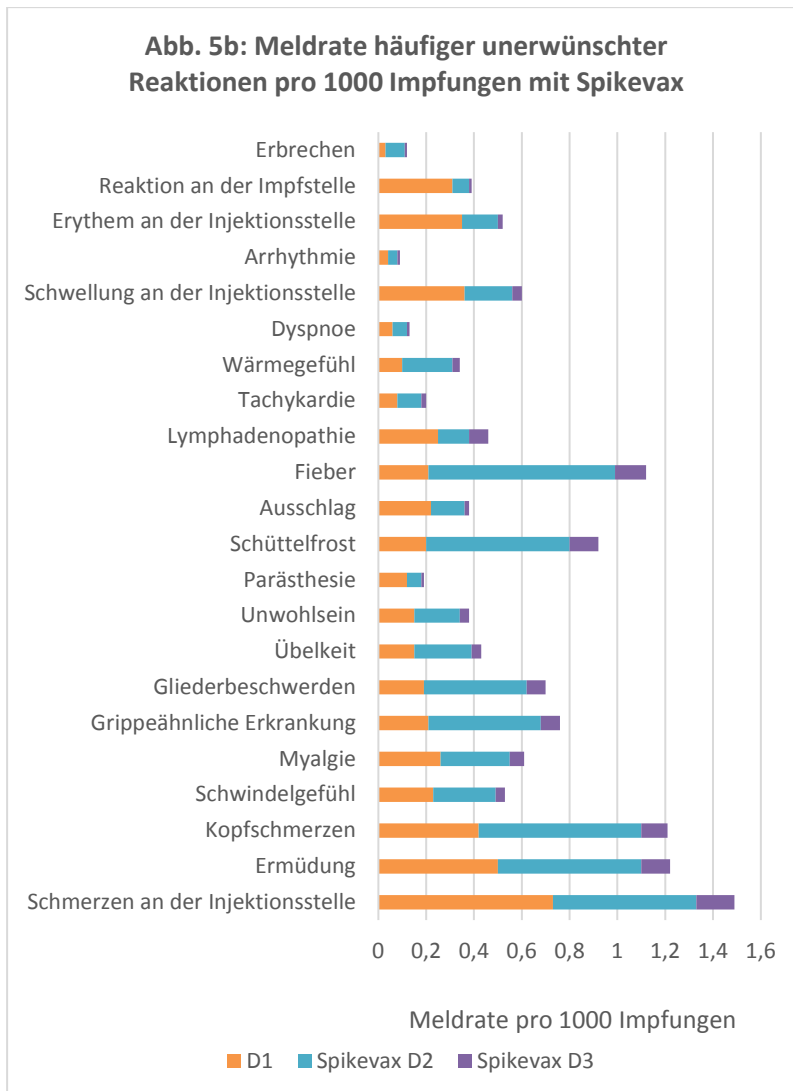
**Abbildung 4: Melderaten pro 1.000 Impfungen nach Impfdosis: Melderate aller Fallmeldungen und Melderaten von Verdachtsfällen schwerwiegender unerwünschter Reaktionen (Serious Adverse Event, SAE)**



Auswertung auf Fallebene, ein Verdachtsfall kann mehrere unerwünschte Reaktionen haben, D1: erste Dosis, D2: zweite Dosis, D3: dritte Dosis, SAE: schwerwiegende unerwünschte Reaktion

**Abbildung 5 a + b: Melderaten pro 1.000 Impfungen der häufigsten gemeldeten Reaktionen nach erster, zweiter und dritter Dosis mit Comirnaty (a) oder Spikevax (b)**





Die derzeitigen Daten weisen auf ein günstiges Sicherheitsprofil der dritten Dosis mit Comirnaty und Spikevax hin.

## 6. Sehr seltene Risiken der COVID-19-Impfstoffe

### 6.1. Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen sind bekannte, sehr seltene Nebenwirkungen der vier zugelassenen und bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe.

Bis zum 30.11.2021 wurden 452 Meldungen einer anaphylaktischen Reaktion berichtet, die vom Paul-Ehrlich-Institut hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit nach der international akzeptierten Definition der Brighton Collaboration (BC)<sup>18</sup> Level 1-4 bewertet wurden. 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.

Die Melderate einer Anaphylaxie BC-Level 1-4 ist für die vier Impfstoffe insgesamt mit weniger als 1 Fall/100.000 Impfungen sehr selten, nach der ersten Impfung höher als nach Folgeimpfungen und bei Frauen höher als bei Männern (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Anzahl der Meldungen einer Anaphylaxie (BC-Level 1-4) nach COVID-19-Impfstoffen und Melderaten pro 100.000 Impfungen gesamt und bei Frauen**

	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
	BC 1-3	BC 1-4	BC 1-3	BC 1-4	BC 1-3	BC 1-4	BC 1-3	BC 1-4
<b>Dosis 1</b>	147	240	12	30	40	55	3	7
<b>Dosis 2</b>	53	79	2	3	2	2	-	-
<b>Dosis 3</b>	0	2	-	1	-	-	-	-
<b>k.A.</b>	5	19	-	3	-	2	-	-
<b>Heterologes Impfschema</b>	2	3	2	2	-	-	-	-
<b>Anzahl gesamt</b>	207	343	16	39	42	59	3	7
<b>Melderate gesamt (Frauen)</b>		0,36 (0,61)		0,37 (0,55)		0,46 (0,87)		0,20
<b>Melderate D1 (Frauen)</b>		0,57 (0,93)		0,66 (0,87)		0,60 (1,13)		0,20 (0,17)*

Melderaten pro 100.000 Impfungen, D: Impfdosis, k.A.: keine Angabe zur Dosis, 4 Fälle ohne Angabe des Impfstoffes, \*basierend auf 2 Meldungen, daher kein robuster Punktschätzer

## **6.2. Myokarditis und/oder Perikarditis**

Myo- und Perikarditis sind sehr seltene Nebenwirkungen nach den mRNA-Impfstoffen Comirnaty und Spikevax. Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, die sich als Brustschmerzen, Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzversagen äußern kann. Sie kann bei Kindern und Erwachsenen auftreten und ist bei jungen Männern häufiger als bei jungen Frauen. Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels. Männer zwischen 20 und 50 Jahren scheinen das höchste Risiko für eine Perikarditis zu haben. Die Myoperikarditis ist eine Kombination aus Myokarditis und Perikarditis.

### **6.2.1. Übersicht**

In den Tabellen 6 und 7 werden die gemeldeten Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Comirnaty und Spikevax dargestellt. Separat dargestellt werden die Fälle eines heterologen Impfschemas, in denen Comirnaty nach vorausgegangener Impfung mit Vaxzevria verabreicht wurde. Die Mehrzahl der Meldungen betraf für beide Impfstoffe Männer in der Altersgruppe 18-29 Jahre.

Dabei wurden für Comirnaty und Spikevax überwiegend Fälle einer Myokarditis oder Myoperikarditis berichtet. Eine isolierte Perikarditis wurde in 12,40 % der Fälle für Comirnaty und 6,69 % der Fälle für Spikevax gemeldet. Bei drei Meldungen nach Comirnaty wurde das erste Auftreten der Symptome 10, 14 und 21 Tage vor der zweiten Dosis angegeben, davon ein Fall mit Verschlechterung der Erkrankung nach zweiter Impfung und zwei Berichte, bei denen sich die Symptome der Patienten trotz erneuter Impfung besserten.

**Tabelle 6: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty nach Alter, Geschlecht und Impfdosis**

Alter (J.)	Gesamt <sup>1</sup>	Männer					Frauen				
		D1	D2	D3	D k.A.	Het. Sch.	D1	D2	D3	D k.A.	Het. Sch.
12-17	139	24	82	0	18	0	7	7	0	1	0
18-29	386	57	199	1	65	6	15	33	0	16	1
30-39	215	31	70	1	26	4	25	35	2	25	1
40-49	144	16	41	1	10	3	14	46	2	14	2
50-59	166	13	45	0	23	5	27	37	0	21	2
60-69	66	8	22	1	5	4	12	14	0	4	1
70-79	47	6	14	0	5	1	4	15	0	3	0
80+	22	2	3	4	3	0	1	6	1	2	0
k.A.	60	18	16	1	7	0	10	5	0	3	0
<b>Gesamt</b>	<b>1245</b>	<b>175</b>	<b>492</b>	<b>9</b>	<b>162</b>	<b>23</b>	<b>115</b>	<b>198</b>	<b>5</b>	<b>89</b>	<b>7</b>

D1: Dosis 1; D2: Dosis 2; J.: Jahre; k.A.: keine Angabe; Het. Sch.: Heterologisches Impfschema (enthalten in D2 und/oder D3); Zeitintervall in Tagen von der Impfung bis zur Reaktion (time to onset, TTO): Median 5 Tage, Mittelwert 13,8 Tage (Bereich 0 bis 194 Tage). <sup>1</sup> Meldungen ohne Geschlechtsangaben mit und ohne Angabe des Alters wurden in der Gesamtzahl berücksichtigt.

**Tabelle 7: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Spikevax nach Alter, Geschlecht und Impfdosis**

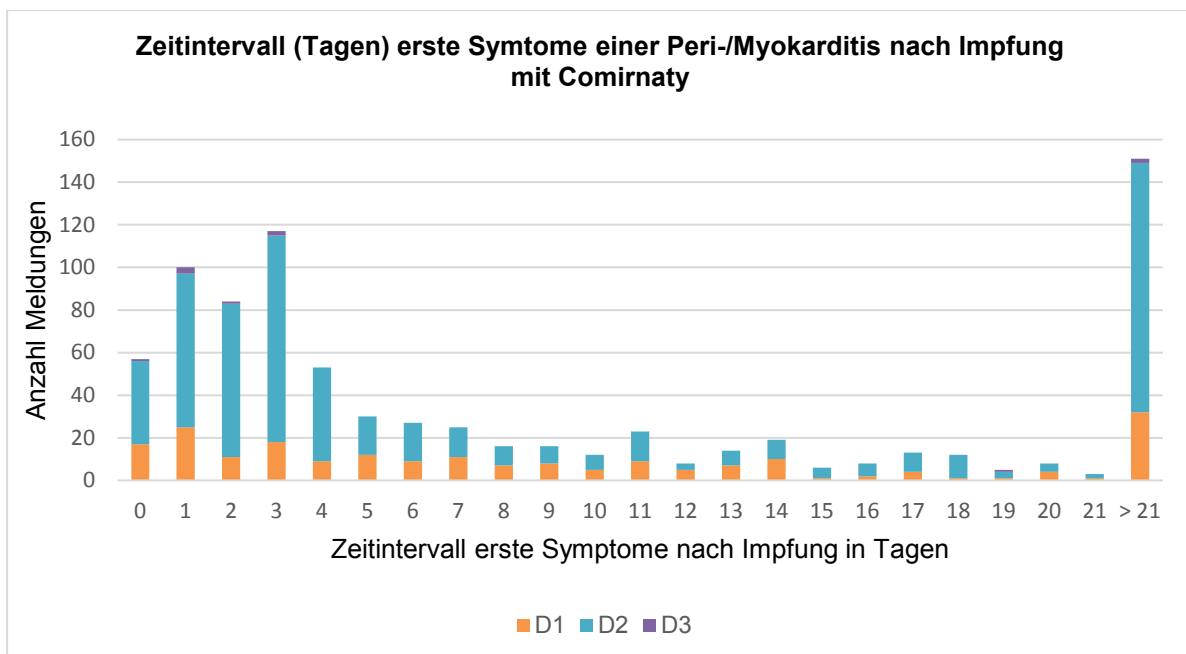
Alter (J.)	Gesamt <sup>1</sup>	Männer					Frauen				
		D1	D2	D3	D k.A.	Het. Sch.	D1	D2	D3	D k.A.	Het. Sch.
12-17	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
18-29	169	13	97	1	28	2	2	25	0	3	0
30-39	68	3	37	0	11	1	3	9	0	5	1
40-49	28	3	12	1	4	0	1	6	0	1	0
50-59	24	1	13	0	1	0	3	4	0	2	0
60-69	7	2	4	0	0	0	0	0	0	1	0
70-79	5	0	2	0	0	0	0	3	0	0	1
80+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
k.A.	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>309</b>	<b>25</b>	<b>170</b>	<b>2</b>	<b>44</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>47</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>2</b>

D1: Dosis 1; D2: Dosis 2; k.A.: keine Angabe; Het. Sch.: Heterologes Impfschema (enthalten in D2 und/oder D3); Zeitintervall in Tagen von der Impfung bis zur Reaktion (time to onset, TTO): Median 3 Tage, Mittelwert 9,5 Tage (Bereich 0 bis 174 Tage). 1. Meldungen ohne Geschlechtsangaben mit und ohne Angabe des Alters wurden in der Gesamtzahl berücksichtigt.

### 6.2.2. Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen

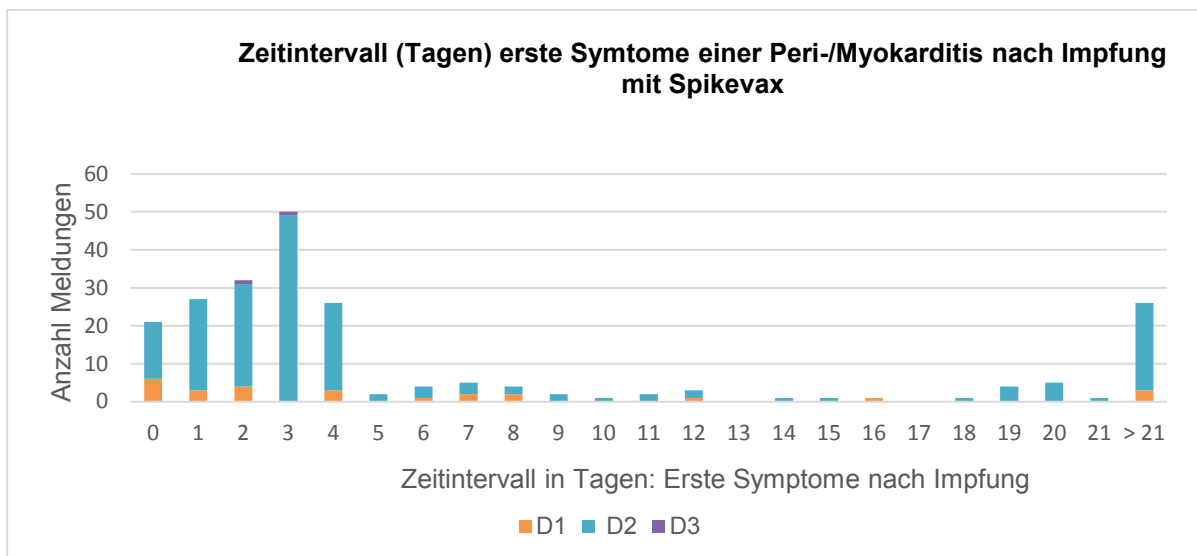
Der zeitliche Abstand zwischen ersten Symptomen einer Myo-/Perikarditis nach mRNA-Impfung weist einen Peak innerhalb weniger Tage nach der Impfung auf (Abbildungen 6 und 7). Der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und Myo-/Perikarditis ist bei einem sehr langen Zeitintervall nach derzeitigem Kenntnisstand und in Übereinstimmung mit der Literatur als fraglich anzusehen.

**Abbildung 6: Zeitintervall in Tagen zwischen Impfung mit Comirnaty und Auftreten der Myo-Perikarditis** (alle Meldungen mit Informationen zum zeitlichen Abstand) nach der ersten, zweiten und dritten Impfung (D1-D3)





**Abbildung 7: Zeitintervall in Tagen zwischen Impfung mit Spikevax und Auftreten der Myo-/Perikarditis** (alle Meldungen mit Informationen zum zeitlichen Abstand) nach der ersten, zweiten und dritten Impfung (D1-D3)



### 6.2.3 Melderate (Imputation fehlender Angaben zur Dosis)

Die Melderate einer Myo-/Perikarditis ist für Comirnaty bei männlichen Jugendlichen und jungen Männern (18-29 Jahre) nach der zweiten Impfung mit 8,97 bzw. 8,68 Fällen pro 100.000 Impfdosen am höchsten (Imputation fehlender Angaben zur Dosis, Erläuterung siehe Methodik). Im Vergleich dazu ist die Melderate für weibliche Jugendliche und junge Frauen nach Comirnaty in der gleichen Altersgruppe mit 0,76 bzw. 1,53 Fälle pro 100.000 Impfdosen deutlich geringer.

Für Spikevax war die Melderate bei jungen Männern (18-29 Jahre) nach der zweiten Dosis mit 25,60 Fällen pro 100.000 Impfungen am höchsten. Wegen der kleinen Fallzahl ( $n=3$ ) war eine Berechnung der Melderate für 12-17 Jahre alte Kinder und Jugendliche nicht sinnvoll. Für junge Frauen (18-29 Jahre) betrug die Melderate einer Myo-/Perikarditis nach zweiter Impfung 5,77 Fälle pro 100.000 Impfdosen. Nach der ersten Dosis wurde kein Fall bei weiblichen Jugendlichen berichtet.

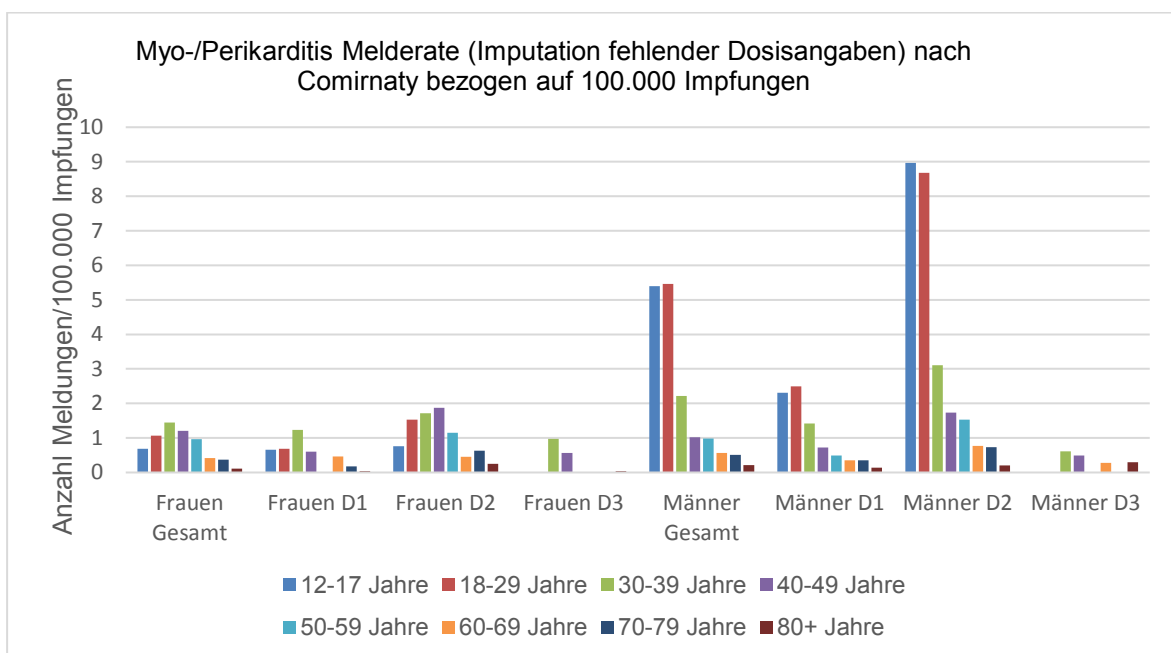
Die Melderate sinkt für beide Impfstoffe und beide Geschlechter mit steigendem Alter. Daraus ließ sich eine Gesamtmelderate für alle Altersgruppen und alle Impfungen für Comirnaty mit 0,79 Fällen pro 100.000 Impfungen bei Frauen und

1,50 Fällen pro 100.000 Impfungen bei Männern kalkulieren. Für Spikevax wurde eine Melderate von 1,28 Fällen pro 100.000 für Frauen bzw. 4,60 Fällen pro 100.000 Impfungen bei Männern kalkuliert. Die höhere Gesamtmelderate nach Spikevax beruht dabei vor allem auf der höheren Melderate bei jungen Erwachsenen. Die STIKO empfiehlt vorsorglich in der Altersgruppe < 30 Jahre die Impfung mit Comirnaty.

### 6.2.4. Myo-/Perikarditis und Booster-Impfung

Bislang sind sehr wenige Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach dritter mRNA-Impfung (Booster-Impfung, Auffrischimpfung) berichtet worden. Die derzeitigen Melderaten einer Myo-/Perikarditis sind deutlich niedriger als nach erster oder zweiter Impfung. Die Melderaten im Vergleich zur Grundimmunisierung stellt Abbildung 8 exemplarisch für Comirnaty dar. Da für Spikevax lediglich zwei Fälle nach Booster-Impfung berichtet worden sind, ist eine separate Darstellung nicht sinnvoll.

**Abbildung 8: Melderate Myo-/Perikarditis nach Alter, Geschlecht und erster, zweiter, dritter Impfdosis (D1-D3) von Comirnaty bezogen auf 100.000 Impfungen (Imputation fehlender Dosisangaben)**



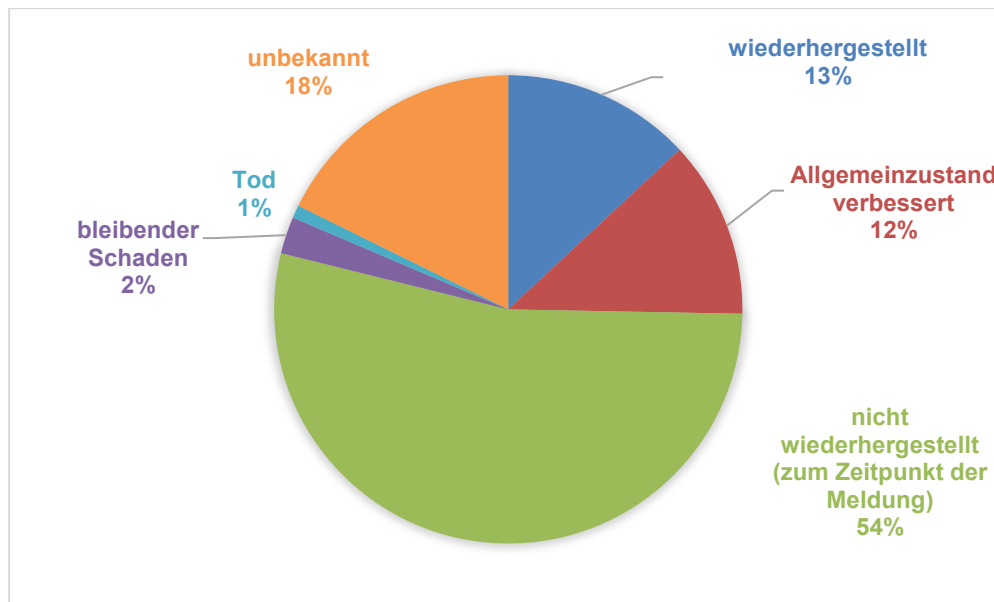
### 6.2.5. Myo-/Perikarditis nach Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffen

Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff Vaxzevria wurden 69 Fälle einer Myo-/Perikarditis berichtet (17,39 % isolierte Perikarditis) und nach COVID-19-Impfstoff Janssen 35 Fälle (17,14 % reine Perikarditis).

### 6.2.6 Ausgang der unerwünschten Reaktionen

Der Ausgang der gemeldeten Fälle einer Myo-/Perikarditis nach Gabe eines der vier in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe ist in Abbildung 9 dargestellt.

**Abbildung 9: Ausgang der Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19-Impfstoffgabe**



Es wurden 15 Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung gemeldet: acht Meldungen bezogen sich auf Comirnaty, fünf Meldungen auf Spikevax und jeweils eine Meldung auf Vaxzevria und COVID-19-Impfstoff Janssen. In drei Fällen (zweimal Comirnaty nach der zweiten Impfung, einmal Vakzevria nach der ersten Impfung) wurde aufgrund des Autopsieberichtes der

Zusammenhang mit der Impfung als möglich bewertet. In allen anderen Fällen sieht das Paul-Ehrlich-Institut auf der Basis der derzeitigen Datenlage keinen ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung, da entweder in der Gesamtschau aller Befunde alternative Ursachen als wahrscheinlicher angesehen wurden oder wichtige klinische Befunde ausstehen.

### **6.3. Thrombose mit Thrombozytopenie Syndrom**

Als schwerwiegende, in einigen wenigen Fällen auch tödliche Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen wurde sehr selten ein neues Syndrom berichtet, das durch venöse und/oder arterielle Thrombosen in Kombination mit einer Thrombozytopenie (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom, TTS) charakterisiert ist. Die Thrombosen treten hierbei oftmals an ungewöhnlichen Lokalisationen auf, wie beispielsweise in zerebralen Hirnvenen, Milz-, Leber- oder Mesenterialvenen. Bei mehreren der betroffenen Patienten wurden hohe Konzentrationen von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (Anti-PF4-Antikörper) sowie eine starke Aktivierung von Thrombozyten in entsprechenden Gerinnungstests nachgewiesen.

Da Thrombosen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, sind verschiedene Falldefinitionen des neuen Syndroms publiziert worden. Die US-amerikanischen Centers of Disease Control and Prevention (CDC) haben eine pragmatische Falldefinition entwickelt, die auch vom Paul-Ehrlich-Institut genutzt wird. Danach sind Fälle eines TTS solche, bei denen Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen (z.B. Sinusvenen) mit gleichzeitiger Thrombozytopenie (< 150 G/L) auftreten oder Fälle einer Thrombose mit üblicher Lokalisation (z.B. Lungenembolie) plus Nachweis von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (Anti-PF4-AK).

In Tabelle 8 werden die gemeldeten Fälle einer Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie nach den COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

**Tabelle 8: Thrombose mit Thrombozytopenie nach Gabe der verschiedenen Impfstoffe**

	Anzahl Meldungen Thrombose mit Thrombozytopenie	CDC- Kriterien für TTS erfüllt	Anti-PL4- AK positiv	Melderate Thrombose mit Thrombozytopenie pro 100.000 Impfungen
<b>Comirnaty</b>	36	4	0	0,037
<b>Spikevax</b>	5	1	0	0,047
<b>Vaxzevria</b>	200 <sup>1,2</sup>	137	90	1,574 (D2: 0,260 <sup>3</sup> )
<b>COVID-19 Vaccine Janssen</b>	24	13	6	0,693

<sup>1</sup> Ein Fall mit negativem Anti-PF4-AK Nachweis, <sup>2</sup> ein Fall Anti-PF4-AK, HIPA, PIPA-Test negativ, <sup>3</sup> neun Meldungen eines TTS nach zweiter Vakzevria-Impfung, davon fünf Fälle, die die CDC-Kriterien erfüllen.

Insgesamt verstarben 31 Personen nach Vaxzevria in der Folge der Thrombose mit Thrombozytopenie und sieben Personen nach Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen. Aufgrund der vorliegenden Informationen waren bei 29 der 38 Meldungen einer Thrombose mit Thrombozytopenie mit tödlichem Ausgang die CDC-Kriterien eines TTS erfüllt.

Nach Impfung mit Comirnaty verstarben vier Personen in der Folge einer Thrombose mit Thrombozytopenie. Ein Patient verstarb nach Spikevax, die CDC-Kriterien waren in keiner Meldung, in der ein tödlicher Ausgang nach mRNA-Impfung beschrieben wurde, erfüllt. In keinem Fall wurden Anti-PF4-Antikörper nachgewiesen.

#### **6.4. Guillain-Barré-Syndrom (GBS)**

Das GBS ist eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis). In den meisten Fällen bildet sich die Symptomatik zurück. Allerdings kommt es bei manchen Patienten zu einem verlängerten Krankheitsverlauf, neurologischen Restsymptomen oder relevanten bleibenden Schädigungen. Auch Todesfälle können vorkommen. Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ist eine seltene Variante des GBS und ist charakterisiert durch Ataxie (Störung der Bewegungskoordination), Augenmuskellähmung und Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 314 Fälle eines GBS/MFS berichtet (Altersverteilung siehe Tab. 9; Bewertung nach BC-Level<sup>40</sup> siehe Tab. 10), davon zwei Fälle nach Vaxzevria, fünf Fälle nach Comirnaty und ein Fall nach Moderna mit einem tödlichen Verlauf. 24 Patienten (n=8 Vaxzevria, n=13 Comirnaty, n=1 Spikevax, n=2 Janssen) mussten intensivmedizinisch behandelt und teils invasiv beatmet werden. Im Zusammenhang mit der Auffrischungsimpfung wurden 5 Fälle eines GBS nach der 3. Impfung mit Comirnaty gemeldet. Die betroffenen Personen (4 Männer, 1 Frau) waren zwischen 51-88 Jahre alt.

**Tabelle 9: Altersverteilung der gemeldeten GBS-/MFS-Fälle nach COVID-19-Impfung und Melderate pro 100.000 Impfungen**

Alter in Jahren	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
	Fälle GBS/MFS Gesamt	Fälle GBS/MFS innerhalb von 42 Tagen	Fälle GBS/MFS Gesamt	Fälle GBS/MFS innerhalb von 42 Tagen	Fälle GBS/MFS Gesamt	Fälle GBS/MFS innerhalb von 42 Tagen	Fälle GBS/MFS Gesamt	Fälle GBS/MFS innerhalb von 42 Tagen
12-17 J	4	3	0	0	0	0	0	0
18-29 J	11	9	0	0	4	3	4	2
30-39 J	21	18	1	1	10	9	4	4
40-49 J	15	12	2	1	16	16	8	5
50-59 J	24	20	3	1	37	30	16	14
60-69 J	27	22	3	3	26	24	11	11
70-79 J	16	13	2	2	15	13	1	0
80+ J	14	10	3	3	2	2	2	2
Unbekannt	8	2	0	0	2	1	2	1
Booster	5	4	0		0		0	
<b>Gesamt</b>	140	109	14	11	112	98	48	39
<b>Melderate/ 100.000 Impfungen</b>	0,145		0,132		0,882		1,387	

Hinweis: Ein Zeitabstand von bis zu 42 Tagen nach Impfung wird allgemein als biologisch plausibles

**Tabelle 10: Anzahl gemeldeter GBS/MFS-Fälle nach Impfstoff gemäß der Falldefinition der Brighton Collaboration (BC)**

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	COVID-19 Vaccine Janssen	Gesamt
BC-Level 1	23	4	40	19	85
BC-Level 2	12	3	11	2	28
BC-Level 3	4	0	6	2	11
<b>Gesamt BC-Level 1-3</b>	<b>39</b>	<b>7</b>	<b>57</b>	<b>23</b>	<b>124</b>
BC-Level 4	101	7	55	25	190
<b>Gesamt BC-Level 1-4</b>	<b>140</b>	<b>14</b>	<b>112</b>	<b>48</b>	<b>314</b>

GBS ist eine bekannte Nebenwirkung nach beiden Adenovirusvektor-basierten COVID-19-Impfstoffen und in der jeweiligen Fachinformation entsprechend genannt. Ein Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen konnte bisher nicht hergestellt werden.

### **6.5. Thrombozytopenie/ Immunthrombozytopenie**

Meldungen nach der Zulassung lassen einen Zusammenhang zwischen Immunthrombozytopenie und der Impfung mit Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen vermuten. Eine Übersicht über die Meldungen einer Thrombozytopenie/ Immunthrombozytopenie mit und ohne Blutungen mit den derzeit verfügbaren COVID-19-Impfstoffen zeigt Tabelle 11. Bei den Blutungen handelte es sich zumeist um Petechien. Einzelne Patienten verstarben an einer Hirnblutung.

**Tabelle 11: Übersicht Verdachtsfälle einer Thrombozytopenie/ Immunthrombozytopenie nach COVID-19-Impfstoffen nach Altersgruppen sowie die Gesamtmelderate pro 100.000 Impfungen (MW: Mittelwert)**

Alter in Jahren	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
	Anzahl Fälle	Anzahl Fälle mit Blutungen (Todesfälle)	Anzahl Fälle	Anzahl Fälle mit Blutungen (Todesfälle)	Anzahl Fälle	Anzahl Fälle mit Blutungen (Todesfälle)	Anzahl Fälle	Anzahl Fälle mit Blutungen (Todesfälle)
12-17 J	15	5						
18-29 J	29	2	3		23	2	3	
30-39 J	41	6	3	1	30	8 (1)	3	2
40-49 J	29	6	1		31	11	3	2
50-59 J	37	11 (1)	8	2	62	19 (2)	7	5 (1)
60-69 J	51	11	5	1	72	23 (2)	4	2
70-79 J	41	9 (1)	5	1	36	13 (1)	2	
80 +	49	14 (2)	2	1	7	4		
Unbekannt	22	10	1		8	1	1	1
Gesamt	314 <sup>1</sup>	74	28 <sup>2</sup>	6	269	81	23	12
Frauen	166	42 (4)	15	5	153	46 (4)	9	2
Männer	147	32	11	1	116	35 (2)	14	10 (1)
MW Alter (Jahren)	53,8		56		55		45	
Melderate	0,33		0,27		2,12		0,66	

<sup>1</sup> Bei Comirnaty wurde in einem Fall das Geschlecht nicht angegeben

<sup>2</sup> Bei Spikevax wurde in zwei Fällen das Geschlecht nicht angegeben

Eine Observed-versus-Expected-Analyse der Meldungen einer Thrombozytopenie/ Immunthrombozytopenie innerhalb von 30 Tagen nach Impfung und unter Berücksichtigung einer in England ermittelten Hintergrundinzidenz <sup>41</sup> ergab, dass für Vaxzevria mehr Fälle innerhalb von 30 Tagen berichtet wurden, als auf Basis der verwendeten Hintergrundrate zu erwarten gewesen wäre (SMR 3,8; 95 %-CI 3,6-4,1). Für COVID-19 Vaccine Janssen wurde ein leicht erhöhter nicht signifikanter Schätzer ermittelt (SMR 1,19; 95 %-CI 0,71-1,88). Für beide mRNA-Impfstoffe ergab sich kein Risikosignal (Comirnaty SMR 0,68; 95 %-CI 0,59-0,78), Spikevax SMR 0,73; 95 %-CI 0,47-1,09.

## 7. Weitere Analysen

In Tabelle 12 werden weitere Observed-versus-Expected-Analysen dargestellt. Für Lungenembolie, Myokardinfarkt, Transverse Myelitis und Herpes Zoster (HZ)



war die berichtete Anzahl der Meldungen nach 14, 30 und 42 Tagen niedriger als statistisch zufällig zu erwarten wäre. Für zerebrale Sinusvenenthrombosen (CSVT) ohne gleichzeitige Thrombozytopenie ergab sich für Vaxzevria ein Risikosignal. „Sinusvenenthrombose“ wurde kürzlich als Nebenwirkung in die Fachinformation von Vaxzevria aufgenommen. Allerdings ist es nicht auszuschließen, dass einzelne Fälle in Wirklichkeit ein TTS darstellen und die Thrombozytenzahl in der Meldung nur nicht mitgeteilt wurde. Zu beachten ist auch, dass die gesteigerte Aufmerksamkeit gerade für Sinusvenenthrombosen nach Vaxzevria zu einer Verzerrung der Melderate geführt haben könnte.

**Tabelle 12: Observed-versus-Expected Analyse ausgewählter unerwünschter Ereignisse**

AESI	Inzidenz Fälle pro 100,000 PY	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Comirnaty		SpikeVax		Vaxzevria		Janssen Covid-19 Vaccine	
			Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI	Anzahl Fälle	SMR 95 % CI
Lungenembolie ≥18 Jahre	81 <sup>1</sup>	14	381	0,13 (0,12-0,15)	60	0,18 (0,14-0,24)	174	0,44 (0,39-0,51)	28	0,26 (0,17-0,38)
		30	521	0,085 (0,078-0,093)	81	0,12 (0,09-0,14)	238	0,28 (0,25-0,32)	38	0,17 (0,12-0,23)
		42	570	0,066 (0,061-0,072)	84	0,086 (0,068-0,11)	273	0,23 (0,20-0,26)	43	0,13 (0,10-0,18)
Myokardinfarkt	334,7 <sup>2</sup>	14	205	0,017 (0,014-0,019)	22	0,016 (0,010-0,025)	65	0,040 (0,031-0,051)	9	0,020 (0,009-0,038)
		30	259	0,010 (0,009-0,011)	28	0,010 (0,006-0,014)	84	0,024 (0,019-0,030)	14	0,015 (0,008-0,025)
		42	276	0,0074 (0,0066-0,0084)	29	0,007 (0,005-0,010)	87	0,018 (0,014-0,022)	16	0,012 (0,007-0,019)
CVST ≥18 Jahre	1,9 <sup>3</sup>	14	68	1,01 (0,79-1,28)	6	0,78 (0,29-1,70)	73	7,89 (6,19-9,93)	3	1,19 (0,25-3,48)
		30	104	0,72 (0,59-0,88)	12	0,73 (0,38-1,28)	97	4,90 (3,97-5,97)	7	1,30 (0,52-2,67)
		42	113	0,56 (0,46-0,67)	12	0,52 (0,27-0,91)	106	3,82 (3,13-4,62)	7	0,93 (0,37-1,91)
Transverse Myelitis	0,97 <sup>4</sup>	14	4*	0,11 (0,03-0,29)	0	-	0	-	0	-
		30	7*	0,09 (0,04-0,19)	0	-	4	0,40 (0,11-1,01)	2	0,72 (0,09-2,62)
		42	7*	0,06 (0,03-0,13)	0	-	5	0,35 (0,11-0,82)	2	0,52 (0,06-1,87)
HZ Gesamt	575 <sup>5</sup>	14	818	0,038 (0,036-0,041)	177	0,075 (0,065-0,087)	172	0,061 (0,052-0,071)	13	0,017 (0,009-0,029)
		30	1109	0,024 (0,023-0,026)	149	0,030 (0,025-0,035)	236	0,039 (0,034-0,044)	19	0,012 (0,007-0,018)
		42	1203	0,019 (0,018-0,020)	156	0,022 (0,019-0,026)	256	0,030 (0,027-0,034)	21	0,009 (0,006-0,014)
HZ 12-17-J	318 <sup>6</sup>	14	16	0,029 (0,017-0,048)	1	0,19 (0,01-1,04)	0	-	0	-
		30	23	0,020 (0,013-0,030)	1	0,09 (0,002-0,48)	0	-	0	-
		42	25	0,015 (0,010-0,023)	1	0,06 (0,002-0,35)	0	-	0	-

34SMR: Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio)

<sup>1</sup>Delluc et al. (2016) Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France, *Thromb Haemost* 2016; 116: 967–974

<sup>2</sup>Keller K et al. (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

<sup>3</sup>Jacob et al. (2021) Incidence of cerebral venous sinus thrombosis in adults in Germany – a retrospective study using health claims data, doi 10.21203/rs.3.rs-428469/v2, <https://www.researchsquare.com/article/rs-428469/v2>

<sup>5</sup>Williams et al. (2021) Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. *Drug Safety* 44:383–395, <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01031-1>, EUROPE, Overall

<sup>6</sup>Utsch et al. (2013) Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ.* 2013 Dec;14(6):1015-26. doi: 10.1007/s10198-012-0452-1

## 7.1. Hepatitis/Autoimmunhepatitis

In der Literatur wurden Einzelfälle einer Autoimmunhepatitis oder einer Hepatitis in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung verschiedener COVID-19-Impfstoffe berichtet, darunter auch ein Fall nach Spikevax aus England mit positiver Re-Exposition.<sup>42-48</sup> Eine Auswertung der gemeldeten Fälle einer Hepatitis oder Autoimmunhepatitis nach den in Deutschland verfügbaren COVID-19-Impfstoffen ist in Tabelle 13 dargestellt. Das Paul-Ehrlich-Institut wird Hepatitis bzw. Autoimmunhepatitis im zeitlichen Zusammenhang mit den COVID-19-Impfstoffen weiter beobachten.

**Tabelle 13: Meldungen einer Hepatitis/Autoimmunhepatitis im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19-Impfung**

	Anzahl (n) Fälle Hepatitis (davon n Meldungen Autoimmunhepatitis)							
	Comiranty		Spikevax		Vaxzevria		COVID-19 Vaccine Janssen	
Altersgruppe	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
12-17 Jahre	1							
18-29 Jahre	1					1		
30-39 Jahre	1	2 (1)		2 (2)		1	1	
40-49 Jahre	2	2 (1)	1		2		1 (1)	
50-59 Jahre	4 (2)	8 (3)			1	2		
60-69 Jahre	4	3 (2)			1	3 (1)		
70-79 Jahre	1	4 (1)	1 (1)					
80+ Jahre	1	1		1	1			
unbekannt	1	2 (1)				1		
<b>Gesamt</b>	16 (2)	22(9)	2 (1)	3 (2)	5	8 (1)	2 (1)	0
<b>TTO (Tagen)</b>	10	16	5 T, 22	0 T, 42	9	13	0,3 T	
<b>Min, Max</b>	(0-33 T)	(0-41 T)	T	T, unb.	(1-19 T)	(9-25 T)		
Impfdosis	D1: n=4 D2: n=8 unb.: n=4	D1: n=3 D2: n=14 D3: n=1 unb.: 4	D1: n=1 D2: n=2	D1: n=2 Unk: n=1	D1: n=3 unb: n=2	D1: n=1 D2: n= 2 unb.: n=10	D1: 2	-
Melderate alle Altersgruppen Männer + Frauen	0,4 / 1 Mill. Impfungen		0,5 / 1 Mill. Impfungen		1,0 / 1 Mill. Impfungen		0,6 / 1 Mill. Impfungen	

TTO (time to onset): Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen, Min: Minimum, Max: Maximum, T: Tag; D1 1: Impfdosis, D 2: 2. Impfdosis, D3: 3. Impfdosis, 1 Mill. Impfungen: 1 Millionen Impfungen; unb.: unbekannt

## 8. SafeVac 2.0-Erhebung

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 30.11.2021 insgesamt 725.541 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert. Dies entspricht 1,2 Prozent der geimpften Personen bei bisher insgesamt 59.407.188 Erstimpfungen (Stand 30.11.2021). In 2.827 Meldungen (0,39 %) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

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

Bis zum 30.11.2021 hatten 20.005 Nutzer Daten zur Auffrischungsimpfung eingegeben, die sämtlich nicht schwerwiegende Reaktionen beschreiben. Die am häufigsten berichteten Beschwerden nach der Auffrischungsimpfung waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Unwohlsein, Fieber, Schwellung an der Injektionsstelle, Schwindel, Gelenkschmerzen und Schüttelfrost.

Inzwischen haben sich auch 835 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahre registriert.

## 9. Anhang

### 9.1. Methodik

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z. B. der berichteten 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.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle.

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.

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so zeitnah neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen oftmals im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden. Es ist ausdrücklich erwünscht, dass auch solche Reaktionen berichtet werden, deren Zusammenhang mit der Impfung eher fraglich sind. Das heißt aber auch, dass nicht jede gemeldete Reaktion tatsächlich eine Nebenwirkung darstellt. Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Sicherheitsbericht alle Verdachtsfallmeldungen zusammen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt in jedem Sicherheitsbericht aus Gründen der Übersichtlichkeit Themenschwerpunkte vor. Durch Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. 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 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 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](http://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 zusammengeführt, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält. Die Identifikation von Doppelmeldungen ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer möglich. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend weitere Informationen zu bereits gemeldeten Fällen, sodass sich Zahlenangaben (und Bewertungen) in den einzelnen Sicherheitsberichten nicht nur durch die Zunahme von Meldungen über die Zeit bei fortschreitender Impfrate ändern können.

Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie oder GBS gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion oder GBS hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration<sup>18,40</sup> hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, zum Teil 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 bzw. GBS, 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 Identifizierung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend sogenannte "Observed-versus-Expected" (OvE)-Analysen<sup>49</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 Studien weiter untersucht werden sollte.<sup>50</sup> Ein OvE < 1 weist darauf hin, dass weniger

Meldungen als erwartet erfasst wurden (grün gekennzeichnet). Zu beachten ist, dass die OvE-Analyse auf ein Risikosignal hinweisen kann. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen. In die Berechnung von OvE sind Meldungen bis zum 30.11.2021 mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (time to onset, TTO) eingegangen.

Die Hintergrundinzidenz für Myokarditis wurde auf Basis von Patientenzahlen in der InGef-Forschungsdatenbank für Patienten mit mindestens einer ambulanten und/oder stationären Myokarditis-Diagnose I41, I40, I51.4, I01.2 oder I09.0 ermittelt. Beschränkt man sich bei der Ermittlung der Hintergrundinzidenz auf Patientenzahlen in der InGef-Forschungsdatenbank für Patienten mit mindestens einer ambulanten und/oder stationären Myokarditis-Diagnose I40, erhält man niedrigere Schätzer. Werden diese in der OvE-Analyse verwendet, erhält man höhere SMR. Zu berücksichtigen ist auch, dass alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen jährlichen Schwankungen unterliegen können. Es wurde die Inzidenz des Jahres 2020 gewählt, also während der Pandemie, da SARS-CoV-2-Infektionen auch mit Myokarditis in Zusammenhang gebracht wird.

Unterschiedliche Angaben zu Hintergrundinzidenzen in der Literatur, fehlende Informationen bezüglich des Intervalls zwischen Impfung und Symptombeginn sowie der Exposition, Meldeverzug und etwas kürzere Nachbeobachtungszeiten für die zuletzt verimpften Dosen stellen Limitationen der Observed-versus-Expected-(OvE)-Analyse dar. Zudem können Altersstratifizierungen nur soweit durchgeführt werden, wie Daten aus der Literatur zur Hintergrundrate in einzelnen Altersgruppen vorhanden sind. Daher unterscheiden sich die einzelnen Analysen auch hinsichtlich der dargestellten Altersgruppen.

Die Exposition der einzelnen COVID-19-Impfstoffe wurde auf der Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom RKI erhält. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag 30.11.2021 verimpften Dosen nach Impfstoff, Altersgruppe und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Für die Expositionsdaten aus dem niedergelassenen Bereich wurden die nach Impfstoff aggregierten Daten des RKI genutzt. Da die Daten der niedergelassenen Ärzte keine Angaben zu Alter und Geschlecht der Impflinge enthalten, wurden zur Ermittlung der impfstoffbezogenen Alters- und Geschlechterverteilung IQVIA-Daten einer repräsentativen Gruppe von niedergelassenen Ärzten genutzt. Die so erhaltene impfstoffbezogene Alters- und Geschlechterverteilung wurde auf die nach Impfstoff stratifizierten aggregierten Daten, die das RKI von

niedergelassenen Ärzten erhält, projiziert. Eine potenzielle Untererfassung der Impfquote, auf die das RKI hinweist, wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Um fehlende Angaben zu vervollständigen und mit in die jeweilige Kalkulation einzubeziehen, wurde das Verfahren der Imputation angewendet. Beispielsweise wurde bei fehlender Angabe zur Impfdosis angenommen, dass sich bei Meldungen mit fehlender Angabe der Impfdosis der Anteil beispielsweise der ersten und zweiten Dosis ebenso verhält wie der Anteil bei Meldungen mit bekannter Impfdosis.

Das Paul-Ehrlich-Institut führt zudem eine Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden darin 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. Die Befragung wurde inzwischen auf die Boosterdosis erweitert, auch können Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Einwilligung der Erziehungsberechtigten teilnehmen. Diese Befragung erfolgt im Rahmen einer auf zwölf Monate angelegten Beobachtungsstudie.

## 9.2. Literatur

1. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. *JAMA Cardiol* 2021 Oct 1;6(10):1196-1201
2. Montgomery J et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol* 2021 Oct 1;6(10):1202-1206
3. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics* (2021) 148 (3): e2021052478
4. Rosner CM et al.: Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation*. *Circulation* 2021 Aug 10;144(6):502-505
5. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39(29): 3790-3793
6. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation* 2021 Aug 10;144(6):506-508
7. Hause AM et al.: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years-United States, December 14, 2020 – July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Aug 6;70(31):1053-1058
8. Gargano JW et al.: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Jul 9;70(27):977-982
9. Arola A et al.: Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306
10. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children, *JAMA Cardiol* 2021 Dec 1;6(12):1446-1450
11. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021. News release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021
12. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2021 Sep 16;385(12):1078-1090
13. Witberg G et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021 Dec 2;385(23):2132-2139



14. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021 Dec 2;385(23):2140-2149
15. Buchan SA et al.: Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. *MedRxiv*. Preprint. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1). (17.12.2021.) doi:10.1101/2021.12.02.21267156
16. Husby A et al.: SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068665> (Published 16 December 2021) Cite this as: *BMJ* 2021;375:e068665
17. Klein N: Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and “Head-to-Head” Product Comparisons. Presentation at the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 20, 2021. [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html](https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html). (Zugang 16.12.2021)
18. 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
19. Krantz MS et al.: Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. *JAMA Intern Med* 2021 Nov 1;181(11):1530-1533
20. Rasmussen TH et al.: Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy* 2021 Jul;11(5):e12044
21. Warren CM et al.: Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2125524
22. Eichinger S et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021 Jul 15;385(3):e11
23. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021 Jun 3;384(22):2124-2130
24. Scully M et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021 Jun 10;384(23):2202-2211
25. Tiede A et al.: Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021. *Blood* 2021 Jul 29;138(4):350-353
26. Wolf M et al.: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca. *J Clin Med* 2021 Apr 9;10(8):1599

27. Muir KL et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med 2021 May 20;384(20):1964-1965
28. Pavord S et al.: Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. N Engl J Med 2021 Oct 28;385(18):1680-1689
29. Greinacher A et al.: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, J Thromb Haemost, 2017 Nov;15(11):2099-2114
30. Schönborn L et al.: Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. N Engl J Med 2021 Nov 4;385(19):1815-1816
31. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, <https://gth-online.org/>
32. British 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/>
33. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
34. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nat Med 2021 Jul;27(7):1290-1297
35. Hippiley-Cox J et al: Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ : BMJ 2021;374:n1931 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1931>
36. Potegard A et al.: Aterial events, venous thrombosis, thrombocytopenia and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca CHAdOx1-S in Denmark and Norway. BMJ 2021 May 5;373:n1114
37. Burn E et al.: Thromboembolic Events and Thrombosis With Thrombocytopenia After COVID-19 Infection and Vaccination in Catalonia, Spain. Lancet 20 July 2021
38. Katusic et al.: Incidence, clinical features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol 1986; 20: 622-627
39. Stahl-Pehe A, Rosenbauer J: Inzidenz und Prävalenz des Typ-1-Diabetes in Deutschland. Der Diabetologe 3/2019. <https://www.springermedizin.de/typ-1-diabetes/inzidenz-und-praevalenz-des-typ-1-diabetes-in-deutschland/16396102>

40. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599- 612
41. Schoonen et al.: Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(2):235-244
42. Garrido I et al.: Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine – more than a coincidence. *J Autoimmun* 2021 Dec;125:102741
43. Bril F et al.: Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: causality or casualty? *J Hepatol* 2021 Jul;75(1):222-224
44. Rocco A et al.: Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: may not be a casualty. *J Hepatol* 2021 Sep;75(3):728-729
45. Tun G et al.: Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol* 2021 Oct 4;S0168-8278(21)02093-6
46. Ghielmetti M et al.: Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: A novel clinical entity?. *J Autoimmun* 2021 Sep;123:102706
47. Avci E, Abasiyanik F: Autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccine: New-onset or flare-up? *J Autoimmun* 2021 Dec;125:102745
48. Vuille-Lessard É et al.: Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 49. vaccination. *J Autoimmun* 2021 Sep;123:102710
49. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Feb;25(2):215-22250. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*
50. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*