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

Paul-Ehrlich-Institut

Langen, den 07.09.2022

SICHERHEITSBERICHT

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im aktuellen Sicherheitsbericht die Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne in Deutschland am 27.12.2020 bis zum 30.06.2022 erhalten hat.

Inhalt

1. Zusammenfassung 2
2. Übersicht der Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut 3
2.1. Melderate der COVID-19-Impfstoffe nach Impfdosis 3
2.2. Melderaten häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffgabe 5
2.3. Melderate unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) 6
2.4. Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfstoffen 7
2.5. Unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen 10
2.5.1. Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung oder Impfkomplikation nach Comirnaty 10
3. Bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe 12
4. Observed-versus-Expected-Analyse (OvE-Analyse) ausgewählter unerwünschter Reaktionen 16
5. Zusätzliche Auswertungen 20
5.1. Auswertung Zyklusstörungen 20
5.2. Verdachtsmeldungen über lange andauernde Beschwerden nach COVID-19-Impfung – „Post-Vac“ 23
5.3. Krampfanfälle 26
6. Methodik 27
6.1. Meldeverpflichtungen und Meldewege von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen 28

Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit / The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

6.2. Erläuterungen zum Sicherheitsbericht 29
6.3. Signaldetektion auf der Basis der Verdachtsmeldungen 29
6.4. Definitionen 31
7. Literatur 32

1. Zusammenfassung

- Vom 27.12.2020 bis zum 30.06.2022 wurden insgesamt 182.717.880 Impfungen zum Schutz vor COVID-19 durchgeführt. 73,7 % der Impfdosen bezogen sich auf Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), 17,1 % auf Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.), 7,0 % auf Vaxzevria (AstraZeneca AB), 2,1 % auf Jcovden (Janssen-Cilag International NV) und 0,1 % auf Nuvaxovid (Novavax CZ, a.s.).
- Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden in demselben Zeitraum 323.684 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen gemeldet.
- Die Melderate von Verdachtsfällen betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,8 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen und Impfkomplikationen 0,3 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.
- Die Melderate nach Booster-Impfungen war für die beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax niedriger als nach der Grundimmunisierung.
- Einzelne Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis wurden nach Nuvaxovid berichtet, davon auch wenige Fälle aus Deutschland.
- Eine Auswertung zu Meldungen von chronischem Müdigkeitssyndrom und Long COVID-ähnlichen Beschwerden ans Paul-Ehrlich-Institut und ein Vergleich mit internationalen Meldungen in der Nebenwirkungsdatenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA hat bis zum Datum dieser Auswertung kein Risikosignal ergeben.
- Letzteres gilt auch für eine Auswertung von Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland zu verschiedensten Zyklusstörungen bei Frauen im gebärfähigen Alter und Krampfanfällen nach COVID-19 Impfstoffen.

Hinweis zu zukünftigen Sicherheitsberichten

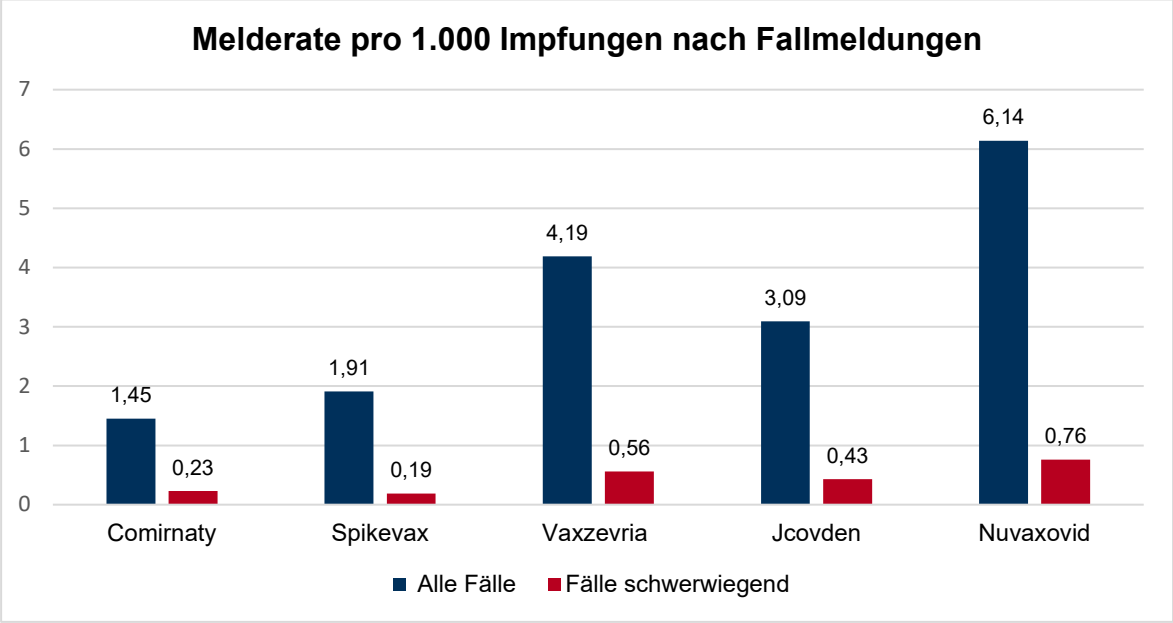
Ein großer Teil der Bevölkerung ist nunmehr mindestens einmal geimpft. Derzeit nimmt die Zahl der Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen bedingt durch die im Vergleich beispielsweise zum 1. Quartal 2022 niedrigere tägliche Impfquote ab, sodass sich an der kumulativen Auswertung der Daten aus der Spontanerfassung für die bislang verfügbaren COVID-19-Impfstoffe aktuell wenig ändert. Daher wird das Format zukünftiger Sicherheitsberichte geändert und fortan auf die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Auffrischimpfungen (Booster-Impfungen), neue Impfstoffe inklusive der neuen Variantenimpfstoffe und neue mögliche Risikosignale fokussiert.

2. Übersicht der Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland an das Paul-Ehrlich-Institut

2.1. Melderate der COVID-19-Impfstoffe nach Impfdosis

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bis zum 30.06.2022 insgesamt 323.684 Einzelfallmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung oder Impfkomplikation. Die Mehrzahl der Meldungen betraf Comirnaty mit 196.465 (60,7 %) Meldungen, gefolgt von Spikevax mit 59.750 (18,5 %) und Vaxzevria mit 53.585 (16,6 %) Einzelfallmeldungen. Nach Jcovden gingen 11.567 (3,6 %) Einzelfallmeldungen ein. Für den Impfstoff Nuvaxovid sind bisher wenige Verdachtsmeldungen berichtet worden (n = 796; 0,3 %), daher ist diese Melderate weiterhin mit Vorsicht zu interpretieren. In 1.521 (0,5 %) Fällen wurde kein Impfstoffname mitgeteilt. Die Gesamtmelderate sowie die Melderate von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen nach den einzelnen Impfstoffen ist in Abbildung 1 dargestellt.

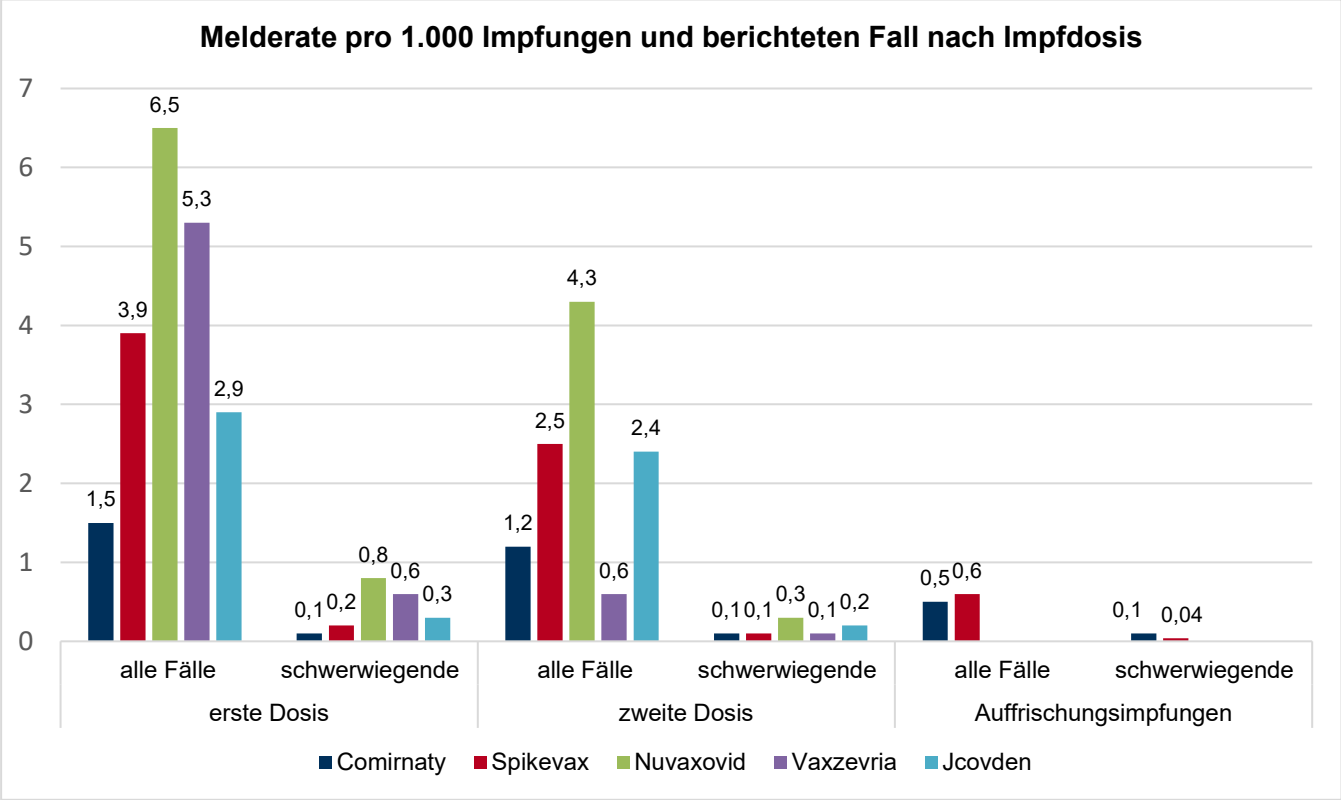
Abbildung 1: Gesamtmelderaten und Melderaten von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Impfkomplikationen pro 1.000 Impfungen (Auswertung auf Fallebene)



Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bis zum 30.06.2022 insgesamt 681 Einzelfallmeldungen zur 4. Impfung (n = 495 Comirnaty, n = 174 Spikevax, n = 1 Jcovden und n = 1 Vaxzevria sowie n = 10 ohne Angabe des Handelsnamens) und 31 Meldungen zur 5. Impfung (n = 17 Comirnaty, n = 7 Spikevax, n = 7 ohne Angabe des Handelsnamens).

Die Melderate nach Impfstoff und Impfdosis ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Angabe zur Auffrischungsdosis (1. Booster- und 2. Booster-Impfung) fasst die Impfungen mit den jeweiligen Impfstoffen zusammen, die nach der Grundimmunisierung erfolgten.

Abbildung 2: Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplikationen pro 1.000 Impfungen nach Impfdosis (Auswertung auf Fallebene)



2.2. Melderaten häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen nach COVID-19-Impfstoffgabe

Am häufigsten wurden vorübergehende Lokal- und systemische Reaktionen berichtet, wie beispielsweise Kopfschmerzen (0,37 pro 1.000 Impfungen), Ermüdung (0,32 pro 1.000 Impfungen), grippeähnliche Symptome (0,26 pro 1.000 Impfungen), Schmerzen an der Injektionsstelle (0,25 pro 1.000 Impfungen) und Fieber (0,24 pro 1.000 Impfungen).

2.3. Melderate unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse (AESI)

Die Impfstoff-bezogenen Melderaten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) sind unabhängig vom zeitlichen Abstand nach Impfung, der jeweiligen Impfdosis und dem Vorliegen eines ursächlichen Zusammenhangs in Tabelle 1 dargestellt. Für ausgewählte AESI wird in Kapitel 4 des Berichts die Zahl der in einem bestimmten Zeitintervall gemeldeten Fälle nach Impfung mit der statistisch zufällig in einer vergleichbaren Population zu erwartenden Anzahl von Fällen verglichen (Observed-versus-Expected-Analyse).

Tabelle 1: Melderate von unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) bezogen auf 100.000 Impfungen (Auf- und Abrundungen). Auswertung auf Basis der Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, Preferred Terms, PT)

AESI (Reaktion) absolut (n) und pro 100.000 Impfungen (Melderate, MR)	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		Jcovden		Nuvaxovid	
	n	MR	n	MR	n	MR	n	MR	n	MR
Dyspnoe	9.218	6,83	2.524	8,08	1.515	11,84	481	12,83	46	35,5
Arrhythmie	6.546	4,85	1.669	5,35	730	5,71	265	7,07	26	20,06
Myokarditis*	2.128	1,58	576	1,84	85	0,66	49	1,31	4	3,09
Lungenembolie	1.324	0,98	309	0,99	505	3,95	99	2,64	2	1,54
Apoplektischer Insult	919	0,68	170	0,54	199	1,56	38	1,01	1	0,77
Synkope	834	0,62	177	0,57	337	2,63	64	1,71	7	5,4
Gesichtslähmung	787	0,58	128	0,41	99	0,77	42	1,12	1	0,77
Tiefe Venenthrombose	723	0,54	167	0,53	394	3,08	43	1,15		
Thrombose	667	0,49	161	0,52	266	2,08	39	1,04	1	0,77
Atemstörung	465	0,34	91	0,29	418	3,27	14	0,37	2	1,54
Anaphylaktische Reaktion	425	0,31	58	0,19	47	0,37	12	0,32	2	1,54
Myokardinfarkt	416	0,31	86	0,28	78	0,61	23	0,61		
Thrombozytopenie	363	0,27	50	0,16	472	3,69	43	1,15	2	1,54
Perikarditis*	349	0,26	72	0,23	22	0,17	12	0,32	1	0,77
Krampfanfall	334	0,25	41	0,13	86	0,67	19	0,51		
Verlust des Bewusstseins	288	0,21	54	0,17	126	0,98	16	0,43	1	0,77
Herzinsuffizienz	258	0,19	41	0,13	38	0,3	11	0,29		
Guillain-Barré-Syndrom	248	0,18	57	0,18	138	1,08	61	1,63	1	0,77
Akuter Myokardinfarkt	230	0,17	47	0,15	56	0,44	13	0,35		
Zerebrale Sinusvenenthrombose	224	0,17	43	0,14	302	2,36	28	0,75		
Hirnblutung	219	0,16	32	0,1	115	0,9	17	0,45		
Hörsturz	184	0,14	45	0,14	66	0,52	2	0,05	2	1,54

(Fortsetzung Tabelle 1)

AESI (Reaktion) absolut (n) und pro 100.000 Impfungen (Melderate, MR)	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		Jcovden		Nuvaxovid	
	n	MR	n	MR	n	MR	n	MR	n	MR
Venenthrombose	146	0,11	19	0,06	66	0,52	12	0,32		
Rheumatoide Arthritis	144	0,11	35	0,11	22	0,17	5	0,13		
Anaphylaktischer Schock	142	0,11	8	0,03	36	0,28	6	0,16		
Präsynkope	139	0,1	19	0,06	43	0,34	14	0,37	2	1,54
Herzstillstand	116	0,09	21	0,07	22	0,17	9	0,24		
Akute Nierenschädigung	113	0,08	25	0,08	17	0,13	3	0,08		
Immunthrombozytopenie	107	0,08	16	0,05	146	1,14	23	0,61	1	0,77
Vaskulitis	103	0,08	22	0,07	21	0,16	8	0,21		
Multiple Sklerose	98	0,07	12	0,04	15	0,12	2	0,05		
Myelitis	81	0,06	11	0,04	17	0,13	2	0,05		
Optikusneuritis	79	0,06	14	0,04	31	0,24	10	0,27		
Enzephalitis	65	0,05	19	0,06	32	0,25	5	0,13		
Embolie	54	0,04	7	0,02	19	0,15	1	0,03		
Multiorgandysfunktionssyndrom	53	0,04	2	0,01	14	0,11	2	0,05		
Ischämischer Schlaganfall	50	0,04	7	0,02	25	0,2	1	0,03		
Pfortaderthrombose	31	0,02	8	0,03	36	0,28	2	0,05		
Subarachnoidalblutung	22	0,02	6	0,02	14	0,11				
Thrombose-Thrombozytopenie-Syndrom	6	0	3	0,010	115	0,9	15	0,4		
Intrakranielle Blutung	6	0			24	0,19				
Lebervenenthrombose	2	0			14	0,11	1	0,03		

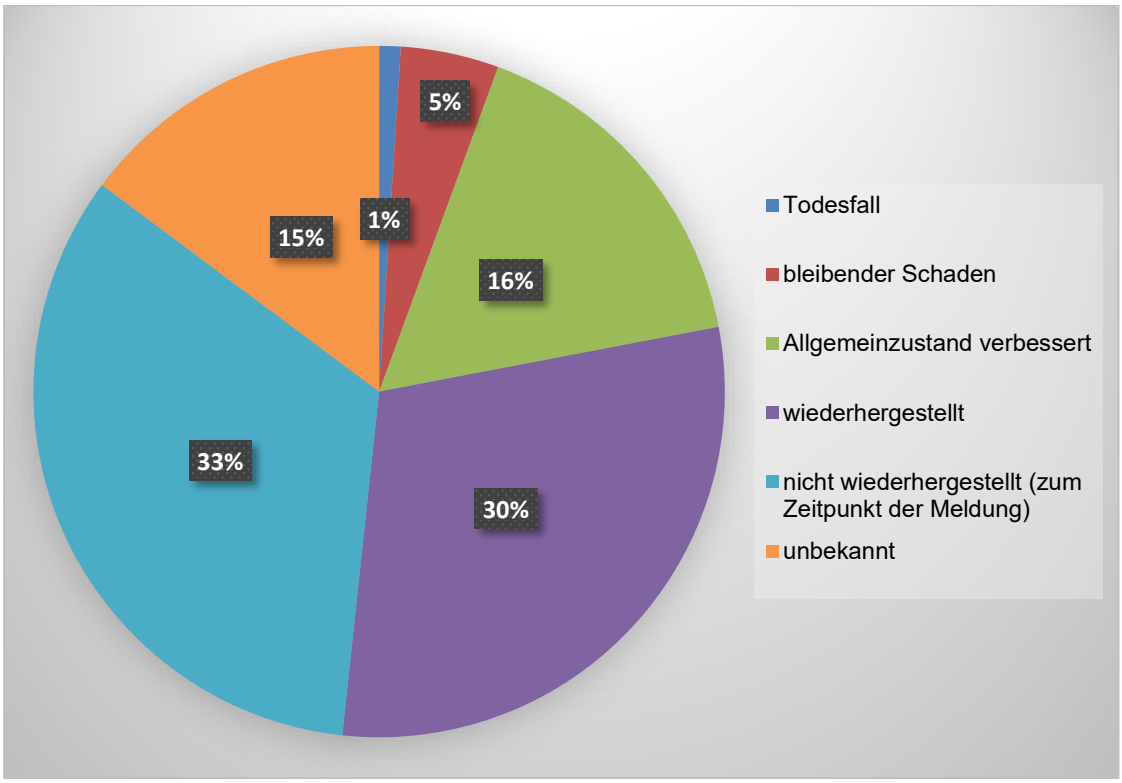
Reaktionen mit einer Meldehäufigkeit von < 1 gemeldeten unerwünschten Reaktion pro 2.000.000 Impfdosen werden bei der Darstellung mit einer Stelle nach dem Komma als 0,0 angegeben; *Myokarditis bezieht sich auf Fälle einer Myokarditis mit und ohne Begleitperikarditis; **Perikarditis bezieht sich auf Fälle einer isolierten Perikarditis; ***TTS: Berücksichtigt wurden nur solche Fälle, die der Falldefinition eines TTS nach CDC-Kriterien entsprechen: Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation plus Thrombozytenzahl < 150/ GL oder Thrombose plus Thrombozytopenie plus Plättchenfaktor 4 (PF)-Antikörper positiv

Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen ist der jeweilige Punktschätzer für Nuvaxovid mit Unsicherheiten verbunden.

2.4. Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfstoffen

Die Übersicht über den Ausgang der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach den fünf bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffen in Prozent bezogen auf die gesamte Anzahl der Verdachtsfallmeldungen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Ausgang der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen



In ca. 1,0 % der berichteten Verdachtsfallmeldungen (n = 3.023 Fälle) wurde ein tödlicher Verlauf in zeitlich unterschiedlichem Abstand zur COVID-19-Impfung mitgeteilt. 120 Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs bewertet (synonym: wahrscheinlicher oder möglicher ursächlicher Zusammenhang).

Ein Vergleich der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im Abstand von einem Tag bis 30 Tage nach Gabe eines COVID-19-Impfstoffs mit der im gleichen Zeitraum statistisch zufällig zu erwartenden Anzahl der Todesfälle (Daten des Statistischen Bundesamtes) ergab für keinen der fünf zugelassenen COVID-19-Impfstoffe in Übereinstimmung mit Literaturdaten[1] ein Risikosignal. Für den Impfstoff Nuvaxovid wurde kein Todesfall berichtet, daher wird der Impfstoff in den folgenden Tabellen nicht aufgeführt.

Da nicht in allen Meldungen der Abstand zwischen Impfung und ersten Symptomen bzw. dem 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 aller fünf Impfstoffe (Daten nicht separat dargestellt).

Tabelle 2: Observed-versus-Expected-Analyse zu den dem Paul-Ehrlich-Institut berichteten Todesfällen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach Impfung gegen COVID-19 (bis 30 Tage nach Impfung)

Eingeschlossen wurden Fälle, in denen die Impfung bis zum 30.06.2022 erfolgt war und bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Krankheitssymptomen bekannt ist. Hintergrundinzidenz laut Statistischem Bundesamt 1.240,97 pro 100.000 Personen/ Jahr[1]

		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
Todesfälle Gesamt		**1 Tag**	**7 Tage**	**14 Tage**	**30 Tage**
Comirnaty	Anzahl Fälle	442	961	1.216	1.436
	SMR (95% CI)	0,096 (0,088-0,106)	0,030 (0,028-0,032)	0,019 (0,018-0,020)	0,0104 (0,0099-0,0110)
Spikevax	Anzahl Fälle	61	115	137	154
	SMR (95% CI)	0,058 (0,044-0,074)	0,015 (0,013-0,019)	0,009 (0,008-0,011)	0,005 (0,004-0,006)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	59	135	185	236
	SMR (95% CI)	0,136 (0,103-0,175)	0,044 (0,037-0,053)	0,030 (0,026-0,035)	0,018 (0,016-0,021)
Jcovden	Anzahl Fälle	14	26	35	39
	SMR (95% CI)	0,110 (0,060-0,184)	0,029 (0,019-0,043)	0,020 (0,014-0,027)	0,010 (0,007-0,014)
		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
Todesfälle nach Auffrischungsimpfungen		**1 Tag**	**7 Tage**	**14 Tage**	**30 Tage**
Comirnaty	Anzahl Fälle	59	115	129	147
	SMR (95% CI)	0,047 (0,035-0,060)	0,013 (0,011-0,016)	0,007 (0,006-0,009)	0,004 (0,003-0,005)
Spikevax	Anzahl Fälle	10	27	32	36
	SMR (95% CI)	0,015 (0,007-0,027)	0,006 (0,004-0,008)	0,003 (0,002-0,005)	0,0018 (0,0013-0,0025)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	0	0	0	1
	SMR (95% CI)	-	-	-	0,112 (0,003-0,626)
Jcovden	Anzahl Fälle	0	0	0	1
	SMR (95% CI)	-	-	-	0,038 (0,001-0,214)

[1] Daten des Statistischen Bundesamts (abgerufen am 19.01.2022): 982.792 Sterbefälle im Alter von 5 Jahren und älter im Jahr 2020; Bevölkerungsstand (Altersgruppen: 5 Jahre und älter im Jahr 2020): 79.195.618, CI: Konfidenzintervall

2.5. Unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen

Comirnaty ist ab einem Alter von 5 Jahren und Spikevax ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen vorzugsweise die Impfung mit Comirnaty.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 insgesamt 5.911 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplikation gemeldet worden, in denen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen mindestens eine Impfreaktion berichtet worden ist.

Tabelle 3: Verdachtsmeldungen nach COVID-19-Impfung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren

	Kinder und Jugendliche 5 – 17 Jahre	Jugendliche 12 – 17 Jahre	Kinder 5 – 11 Jahre
Comirnaty	5.758	4.719	1.039
Spikevax	84	80	4
Vaxzevria	20	17	3
Jcovden	12	12	0
Nuvaxovid	0	0	0
Corona-Impfstoff unbekannt	37	31	6
Gesamt	5.911	4.859	1.052

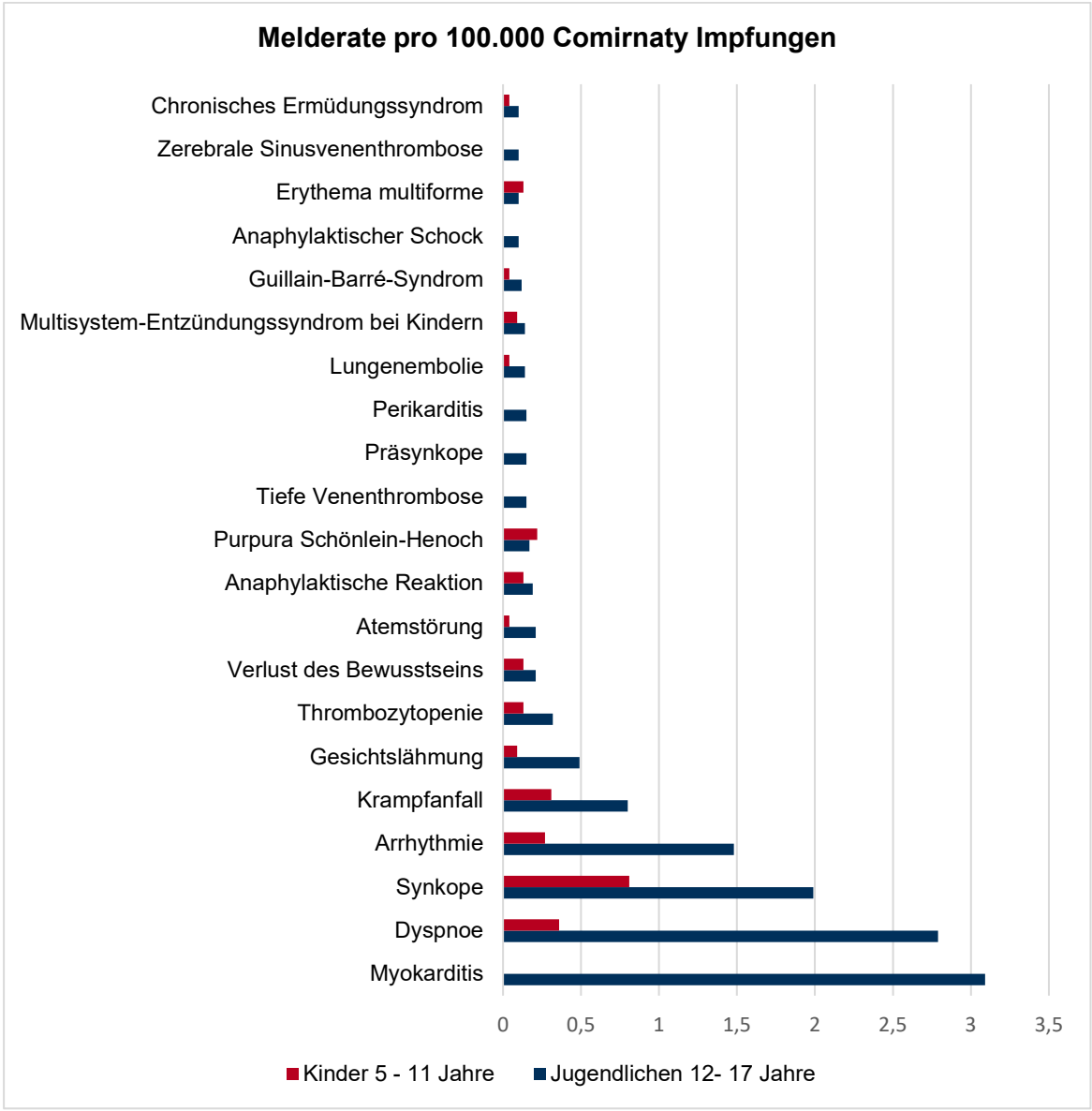
Des Weiteren wurde 204 Verdachtsmeldungen nach einer Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff bei Kindern berichtet, die zum Zeitpunkt der Impfung jünger als 5 Jahre alt waren. Davon waren 134 Kinder zwischen 15 Monaten und 4 Jahren alt. In insgesamt 37 Verdachtsmeldungen wurde der Impfstoff nicht genannt. Insgesamt 70 Verdachtsmeldungen bezogen sich auf Säuglinge, deren Mütter während der Stillzeit geimpft wurden. Diese Meldungen werden nachfolgend nicht dargestellt. Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützt eine Studie des Pharmakovigilanzzentrums Embryonaltoxikologie der Charité Berlin zur Sicherheit der COVID-19-Impfung in der Schwangerschaft.

2.5.1. Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung oder Impfkomplikation nach Comirnaty

Am häufigsten wurden nach Impfung mit Comirnaty Kopfschmerzen (0,13 pro 1.000 Impfungen, Schmerzen an der Injektionsstelle 0,10 pro 1.000 Impfungen, Ermüdung 0,09 pro 1.000 Impfungen und Fieber 0,08 pro 1.000 Impfungen

berichtet, wobei die Melderate für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren niedriger war als bei 12 bis 17 Jahre alten Jugendlichen.

Abbildung. 4: Unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) nach Comirnaty bei Kindern und Jugendlichen



3. Bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe

Eine Übersicht des bekannten Nebenwirkungsprofils der einzelnen COVID-19-Impfstoffe ist in Tabelle 4 dargestellt. Nachfolgend werden Nebenwirkungen (Myokarditis/ Perikarditis) ausführlicher zusammengefasst.

Tabelle 4: Tabellarische Übersicht über (ausgewählte) Nebenwirkungen/ Impfkomplikationen nach COVID-19-Impfstoffen

Nebenwirkung	Impfstoff	Häufigkeit	Bemerkung
Lokal- und Allgemeinreaktionen als Ausdruck der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff			
Lokalreaktionen	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden*, Nuvaxovid	Sehr häufig	Vorübergehende Reaktionen kurz nach Impfung, seltener bei älteren Menschen
„COVID“-Arm	Spikevax > Comirnaty	Gelegentlich	Verzögerte Reaktion ≥ 8 Tage, 100 % blande
Allgemeinreaktionen	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden, Nuvaxovid	Sehr häufig	mRNA-Impfstoffe, Nuvaxovid D2 > D1; Vaxzevria D1 > D2; seltener bei älteren Menschen
Lymphadenopathie	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden, Nuvaxovid	Häufig Spikevax; gelegentlich Comirnaty	Comirnaty: häufiger nach Booster-Impfung als nach Grundimmunisierung
Schwellung der geimpften Extremität	Comirnaty	Unbekannt	
Überempfindlichkeitsreaktionen			
Überempfindlichkeits-reaktion, Angioödem, Gesichtsschwellung	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden, Nuvaxovid	Gelegentlich	Allergische Reaktionen
Anaphylaxie	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden, Nuvaxovid	Sehr selten	Meldehäufigkeit < 1/100.000 Impfungen; Frauen > Männer, D1 > D2
Erythema multiforme	Comirnaty, Spikevax	Unbekannt	Einzelfälle nach der Zulassung, blander Verlauf
Leukozytoklastische Vaskulitis	Jcovden	Unbekannt	Fallberichte nach der Zulassung
Andere Nebenwirkungen/ Impfkomplikationen			
Myo-/Perikarditis	Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid*	Sehr selten	(siehe nachstehende Zusammenfassung)
Fazialisparese	Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria	Selten	mRNA-Impfstoffe: Wenige Fälle in CT Phase III; Vaxzevria: Einzelfallberichte nach der Zulassung
TTS	Vaxzevria, Jcovden	Sehr selten	Ähnlich aHIT, Anti-PF4-Antikörper; Vaxzevria D1 > D2
Zerebrale venöse Thrombose, Sinusvenenthrombose	Vaxzevria	Sehr selten	Meldungen auch von Fällen ohne gleichzeitige Thrombozytopenie
Venöse Thrombosen	Jcovden	Selten	Mehr Meldungen nach Verum im Vergleich zu Placebo in 1 von 2 CT Phase III, Einzelfallberichte nach der Zulassung
Guillain-Barré-Syndrom	Vaxzevria, Jcovden	Sehr selten	Einzelfallberichte nach der Zulassung, molekulares Mimikry?
Transverse Myelitis	Vaxzevria, Jcovden	Unbekannt	Einzelfallberichte nach der Zulassung
Immunthrombozytopenie	Vaxzevria, Jcovden	Unbekannt	Autoantikörper gegen Thrombozyten
Tinnitus	Jcovden	Selten	

Andere Nebenwirkungen/ Impfkomplikationen (Fortsetzung Tabelle 4)			
Schwellung des Gesichtes	Comirnaty, Spikevax	Unbekannt	Bei Personen mit Anamnese mit dermatologischen Füllstoffen
Schub bei Capillary-Leak-Syndrom (CLS)	Spikevax	Unbekannt	Sehr wenige Einzelfallberichte bei CLS-Patienten, bisher kein Todesfall, offenbar seltener und weniger schwerwiegend als Schub der Erkrankung in der Folge einer SARS-CoV-2-Infektion
Capillary-Leak-Syndrom (CLS)	Vaxzevria, Jcovden	Unbekannt	Sehr seltene Berichte eines CLS, auch bei Patienten mit bekanntem CLS; Kontraindikation bei bekanntem CLS
Parästhesie, Hypoästhesie	Comirnaty, Spikevax, Nuvaxovid	Comirnaty: unbekannt; Spikevax: selten	Nach verschiedensten Impfstoffen berichtet, es wird vermutet, dass es sich um vorübergehende Stress-assoziierte Reaktionen handeln könnte
Erhöhter Blutdruck	Nuvaxovid	Gelegentlich	

Häufigkeitsangaben: sehr häufig ≥ 1/10, häufig ≥ 1/100 bis < 1/10, gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100, selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000, sehr selten ≥ 1/10.000

D: Dosis; CT Phase III: Klinische Prüfung (Clinical Trial) vor der Zulassung; TTS: Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom; aHIT: autoimmune Heparin-indizierte-Thrombozytopenie; PL4: Plättchenfaktor 4

* Mitteilung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 03.08.2022 über wenige Fälle einer Myo-/Perikarditis nach Nuvaxovid (www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines)

Die bedeutendsten, sehr seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen der beiden mRNA-COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sind Myokarditis und/oder Perikarditis. Besonders betroffen sind junge Männer und männliche Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, insbesondere nach der zweiten Dosis.[2-22] Daten aus mehreren Ländern, u.a. aus Deutschland, sowie eine kürzlich veröffentlichte Zusammenfassung von mehreren Studien zu Myokarditis und Perikarditis deuten darauf hin, dass das Risiko einer Myo-/Perikarditis bei jüngeren Menschen nach Spikevax höher als nach Comirnaty ist [20,22], weshalb die Ständige Impfkommission (STIKO) für Personen jünger als 30 Jahre Comirnaty empfiehlt. Die STIKO-Empfehlung der COVID-19-Impfung Schwangerer mit Comirnaty steht nicht in Bezug zu der hier beschriebenen Nebenwirkung einer Myokarditis/Perikarditis.

Typischerweise treten erste Beschwerden innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung auf. Die publizierten Daten [2-22] zeigen einen zumeist blanden Verlauf, d. h. die Mehrheit der Patienten mit einer Myo-und/oder/Perikarditis nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen spricht gut auf Behandlung und Ruhe an und erholt sich rasch von den initialen Symptomen, auch wenn im Einzelfall schwerwiegende und auch tödliche Verläufe beobachtet wurden. In einer 2022 veröffentlichten Fallserie mit 16 jugendlichen Patienten wurden bei Nachuntersuchungen Monate nach der Impfung allerdings weiterhin radiologische Anomalien festgestellt. Die

nachbeobachteten Patienten hatten jedoch einen ausgezeichneten klinischen Verlauf.[23] Wichtig ist, potenzielle Langzeiteffekte einer mit COVID-19-mRNA-Impfung zusammenhängenden Myokarditis/Perikarditis weiter zu untersuchen. Diesbezüglich unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut das Kindermyokarditisregister MYKKE.

Eine kürzlich als Preprint publizierte Studie aus Frankreich lässt vermuten, dass das Risiko für Myokarditis auch noch nach der Booster-Impfung (dritte Dosis) innerhalb von sieben Tagen nach mRNA-Impfung in allen Altersgruppen ab einem Alter von zwölf Jahren erhöht ist, wenngleich nicht im gleichen Ausmaß wie nach der zweiten Impfung.[24] Eine Studie aus England deutet für Comirnaty auf ein leicht erhöhtes Risiko für Myokarditis nach Booster-Impfung hin (für eine diesbezügliche Einschätzung nach Spikevax-Booster-Impfung waren die Fallzahlen zu gering). Die Studie lässt auch vermuten, dass das Risiko einer Myokarditis nach Infektion mit SARS-CoV-2 bei ungeimpften Personen, vielleicht mit Ausnahme junger Männer, höher war als nach Impfung. Offenbar bietet die Impfung auch einen gewissen Schutz vor Myokarditis bei geimpften Personen, die sich nach Impfung mit SARS-CoV-2 infizieren. Allerdings wurde die Studie überwiegend vor Auftreten der Omikron-Varianten durchgeführt (01.12.2020 bis 15.12.2021).[25]
Für Spikevax wird in der Fachinformation bereits auf ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und/ oder Perikarditis nach der Booster-Impfung aufmerksam gemacht.

Spontanmeldungen aus Deutschland über den Verdacht einer Myokarditis weisen in Übereinstimmung mit der oben genannten Literatur auch bei jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 29 Jahren (n = 52 Männer, n = 18 Frauen) und männlichen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 16) auf ein Risikosignal innerhalb von sieben Tagen nach Booster-Impfung (dritte Impfung) mit Comirnaty hin, da die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle im Abstand von sieben Tagen nach Impfung höher ist als die zufällig erwartete Anzahl, wenn als Hintergrundinzidenzen ambulante und stationäre Daten des Instituts für ambulante Gesundheitsforschung Berlin (InGeF) aus dem Jahr 2020 für die jeweiligen Altersgruppen berücksichtigt werden (Myokarditis-Diagnose ICD-10-Code I40). Es wurde bis 30.06.2022 kein Fall einer Myokarditis bei einer weiblichen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren innerhalb von sieben Tagen berichtet. Ein Risikosignal für Myokarditis nach dritter Impfung wurde auch für Spikevax für junge Männer im Alter von 18 bis 29 Jahren festgestellt (n = 7 Fälle; n = 1 Fall bei Frauen). Ein Fall einer Myokarditis wurde jeweils in der Altersgruppe 12 bis 17 Jahre (männlich) und für Frauen im Alter von 18 bis 29 Jahren berichtet. Eine

Auswertung ist auf der Basis einer einzelnen Meldung wenig aussagefähig. Für den Vergleich der gemeldeten mit den statistisch zufällig erwarteten Fällen einer Myokarditis wurde ein kurzes Zeitintervall von sieben Tagen gewählt, weil Studiendaten darauf hindeuten, dass das plausible Zeitintervall einer Myokarditis nach mRNA-Impfung sehr kurz ist. Außerdem führt die hohe Inzidenz von wenig symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen auch bei geimpften Personen zunehmend zu Verzerrungen (Bias) bei den Auswertungen der Spontanberichte, da die Virusinfektion auch eine Myokarditis verursachen und in einzelnen Fällen zeitlich koinzident mit einer Impfung sein kann. Mit dem kurzen Zeitintervall von sieben Tagen soll dieser Bias in der Auswertung minimiert werden.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 30.06.2022 insgesamt 1.935 Verdachtsfallmeldungen einer Myo-und/oder Perikarditis nach Comirnaty und 566 Verdachtsfallmeldungen nach Spikevax berichtet. Insgesamt 539 Meldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis wurden nach mRNA-Booster-Impfung berichtet, darunter fünf Fälle einer Myo- und/oder Perikarditis nach zweiter Booster-Impfung. Letzteres betrifft vier Fälle nach Comirnaty bei zwei Männern und zwei Frauen im Alter von 32 bis 57 Jahren und ein Fall nach Spikevax bei einem 83 Jahre alten Mann. In einem Fall war der zeitliche Abstand zur Impfung nicht genannt, in den anderen Fällen betrug er 1, 2, 4 und 12 Tage nach Impfung.

Im Beobachtungszeitraum bis zum 30.06.2022 wurde dem Paul-Ehrlich-Institut kein bestätigter Fall einer Myokarditis bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mitgeteilt.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat am 03.08.2022 festgestellt, dass Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Nuvaxovid auftreten können. Diese Schlussfolgerung basiert auf wenigen Verdachtsfallmeldungen (EMA Safety Update 3 August 2022), davon fünf Meldungen aus Deutschland, von denen für zwei Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut ein möglicher bzw. wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Impfung gesehen wird. In einer dritten Meldung aus Deutschland wird kein Zusammenhang mit der Impfung gesehen und zwei weitere Meldungen sind nicht beurteilbar, da wesentliche Informationen fehlen bzw. die Verdachtsdiagnose in einer kardiologischen Untersuchung nicht bestätigt werden könnte.

4. Observed-versus-Expected-Analyse (OvE-Analyse) ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Das Paul-Ehrlich-Institut analysiert die eingegangenen Verdachtsmeldungen im Hinblick auf neue Risikosignale. Neben der Einzelfallbewertung führt das Paul-Ehrlich-Institut regelmäßig Observed-versus-Expected-Analysen durch (Erläuterung siehe Kapitel 6.3). Ein Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR) mit einem unteren 95 %-Konfidenzintervall ≥ 1 weist auf ein Risikosignal hin, das allerdings durch zusätzliche Untersuchungen weiter analysiert werden muss, da der Vergleich von Spontanmeldungen mit den bekannten Inzidenzen aus anderen Studien wegen verschiedenster methodischer Limitationen explorativen Charakter hat. Es ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zum vorhergehenden Sicherheitsbericht.

Tabelle 5: Observed-versus-Expected-Analyse ausgewählter unerwünschter Reaktionen; einbezogen wurden alle Meldungen mit Altersangabe und bekanntem Zeitintervall erster Symptome nach Impfung

		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
		7 Tage	**14 Tage**	**30 Tage**	**42 Tage**
Apoplex (ischämisch) ≥18 Jahre: Inzidenz 1.641 Fälle pro 100.000 Personenjahre					
Comirnaty	Anzahl Fälle	605	844	1.071	1.164
	SMR (95% CI)	0,15 (0,14-0,17)	0,111 (0,100-0,115)	0,064 (0,060-0,068)	0,049 (0,047-0,052)
Spikevax	Anzahl Fälle	96	137	175	187
	SMR (95% CI)	0,10 (0,08-0,12)	0,07 (0,06-0,08)	0,042 (0,036-0,048)	0,032 (0,027-0,037)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	124	185	251	268
	SMR (95% CI)	0.31 (0.26-0.37)	0.23 (0.20-0.27)	0.15 (0.13-0.16)	0.11 (0.10-0.13)
Jcovden	Anzahl Fälle	23	33	45	46
	SMR (95% CI)	0,20 (0,12-0,29)	0,14 (0,10-0,20)	0,09 (0,07-0,12)	0,07 (0,05-0,09)
Nuvaxovid	Anzahl Fälle	1	1	1	1
	SMR (95% CI)	0,25 (0,01-1,37)	0,12 (0,003-0,685)	0,057 (0,001-0,320)	0,041 (0,001-0,228)

Fortsetzung Tabelle 5: Observed-versus-Expected-Analyse ausgewählter unerwünschter Ereignisse; einbezogen wurden alle Meldungen mit Altersangabe und bekanntem Zeitintervall erster Symptome nach Impfung

		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
		7 Tage	**14 Tage**	**30 Tage**	**42 Tage**
Myokardinfarkt ≥18 Jahre: Inzidenz 334,7[2] Fälle pro 100.000 Personenjahre					
Comirnaty	Anzahl Fälle	258	335	423	455
	SMR (95% CI)	0,032 (0,028-0,036)	0,021 (0,019-0,023)	0,012 (0,011-0,014)	0,0095 (0,0086-0,0104)
Spikevax	Anzahl Fälle	64	82	98	105
	SMR (95% CI)	0,032 (0,025-0,041)	0,021 (0,016-0,025)	0,011 (0,009-0,014)	0,0088 (0,0072-0,0106)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	48	73	94	102
	SMR (95% CI)	0,059 (0,043-0,078)	0,044 (0,035-0,056)	0,027 (0,022-0,033)	0,021 (0,017-0,025)
Jcovden	Anzahl Fälle	9	15	20	23
	SMR (95% CI)	0,038 (0,017-0,071)	0,031 (0,018-0,052)	0,019 (0,012-0,030)	0,016 (0,010-0,024)
Nuvaxovid	Anzahl Fälle	0	0	0	0
	SMR (95% CI)	-	-	-	-
Lungenembolie ≥18 Jahre: Inzidenz 81 (72–90)[3] Fälle pro 100.000 Personenjahre					
Comirnaty	Anzahl Fälle	416	598	819	886
	SMR (95% CI)	0,21 (0,19-0,24)	0,15 (0,14-0,17)	0,099 (0,092-0,106)	0,076 (0,071-0,081)
Spikevax	Anzahl Fälle	108	154	209	223
	SMR (95% CI)	0,22 (0,18-0,27)	0,16 (0,14-0,19)	0,101 (0,088-0,115)	0,077 (0,067-0,088)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	124	232	320	360
	SMR (95% CI)	0,62 (0,52-0,74)	0,58 (0,51-0,66)	0,38 (0,34-0,42)	0,30 (0,27-0,34)
Jcovden	Anzahl Fälle	22	43	56	64
	SMR (95% CI)	0,38 (0,24-0,57)	0,37 (0,27-0,50)	0,23 (0,17-0,29)	0,18 (0,14-0,23)
Nuvaxovid	Anzahl Fälle	0	0	1	1
	SMR (95% CI)	-	-	0,116 (0,003-0,647)	0,083 (0,002-0,462)

Fortsetzung Tabelle 5: Observed-versus-Expected-Analyse ausgewählter unerwünschter Ereignisse; einbezogen wurden alle Meldungen mit Altersangabe und bekanntem Zeitintervall erster Symptome nach Impfung

		Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn			
		7 Tage	**14 Tage**	**30 Tage**	**42 Tage**
Sinus-/Hirnvenenthrombosen ≥ 18 Jahre: Inzidenz 1,9 (1,4-2,3)[4] Fälle pro 100.000 Personenjahre					
Comirnaty	Anzahl Fälle	65	101	154	170
	SMR (95% CI)	1,43 (1,10-1,82)	1,11 (0,90-1,35)	0,79 (0,67-0,92)	0,62 (0,53-0,72)
Spikevax	Anzahl Fälle	10	16	28	30
	SMR (95% CI)	0,88 (0,42-1,62)	0,70 (0,40-1,14)	0,58 (0,38-0,83)	0,44 (0,30-0,63)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	48	95	124	131
	SMR (95% CI)	10,31 (7,60-13,67)	10,20 (8,25-12,47)	6,21 (5,17-7,41)	4,69 (3,92-5,56)
Jcovden	Anzahl Fälle	3	6	11	12
	SMR (95% CI)	2,20 (0,45-6,44)	2,20 (0,81-4,80)	1,89 (0,94-3,37)	1,47 (0,76-2,57)
Nuvaxovid	Anzahl Fälle	0	0	0	0
	SMR (95% CI)	-	-	-	-
Immunthrombozytopenie ≥ 18 Jahre: Inzidenz 3,8 (3,6–4,1)[5] Fälle pro 100.000 Personenjahre*					
Comirnaty	Anzahl Fälle	141	221	296	337
	SMR (95% CI)	1,55 (1,30-1,83)	1,21 (1,06-1,39)	0,76 (0,67-0,85)	0,62 (0,55-0,69)
Spikevax	Anzahl Fälle	24	38	54	57
	SMR (95% CI)	1,06 (0,68-1,57)	0,84 (0,59-1,15)	0,56 (0,42-0,72)	0,42 (0,32-0,54)
Vaxzevria	Anzahl Fälle	123	285	404	424
	SMR (95% CI)	13,21 (10,98-15,76)	15,30 (13,58-17,18)	10,12 (9,16-11,16)	7,59 (6,88-8,35)
Jcovden	Anzahl Fälle	8	37	52	56
	SMR (95% CI)	2,94 (1,27-5,79)	6,79 (4,78-9,37)	4,46 (3,33-5,84)	3,43 (2,59-4,45)
Nuvaxovid	Anzahl Fälle	0	1	2	3
	SMR (95% CI)	-	5,31 (0,13-29,57)	4,95 (0,60-17,89)	5,31 (1,09-15,51)
Immunthrombozytopenie <18: Inzidenz 4,2 (3,7–4,7)[5] Fälle pro 100.000 Personenjahre*					
Comirnaty	Anzahl Fälle	12	17	18	18
	SMR (95% CI)	1,49 (0,77-2,60)	1,06 (0,62-1,69)	0,52 (0,31-0,82)	0,37 (0,22-0,59)

[1]Sedova P et al.: Incidence of Stroke and Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. Cerebrovasc Dis. 2021;50(1):54-61. Inzidenz adjustiert für die europäische Standardpopulation 2010

[2]Keller K et al.: Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany, Int J Cardiol . 2019 Jul 15;287:132-138

[3]Delluc et al.: Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France, Thromb Haemost 2016; 116: 967-974
[4]Jacob et al.: Incidence of cerebral venous sinus thrombosis in adults in Germany – a retrospective study using health claims data; (2021), doi 10.21203/rs.3.rs-428469/v2
[5]Schoonen et al.: Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br J Haematol. 2009;145(2):235-244

*Einbezogen wurden alle Meldungen einer Thrombozytopenie/Immunthrombozytopenie, auch solche mit möglichen alternativen Ursachen, gleichzeitiger SARS-CoV-2-Infektion und Verschlechterung einer vorbestehenden Immunthrombozytopenie. Die Mehrzahl der Meldungen war BC-Level 4, sodass die diagnostische Sicherheit nicht abschließend beurteilbar war.

Für Apoplex (Schlaganfall), Myokardinfarkt und Lungenembolie ergab sich für keinen der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe in der Observed-versus-Expected-Analyse ein Risikosignal. Die Zahl der Meldungen einer Sinus-/ Hirnvenenthrombose war nach Vaxzevria signifikant höher als der Erwartungswert in den definierten Zeitintervallen, nicht aber für die anderen vier Impfstoffe.

Die Analyse weist auf ein Risikosignal einer Immunthrombozytopenie (ITP)/ Thrombozytopenie (erniedrigte Zahl der Blutplättchen mit der Gefahr der Blutung bei Unterschreiten sehr niedriger Werte) bei Erwachsenen nach Vaxzevria und Jcovden hin. Immunthrombozytopenie ist eine in der Fachinformation beider Impfstoffe aufgeführte Nebenwirkung. Für Comirnaty ist das SMR im Zeitfenster bis 14 Tage nach Impfung bei Erwachsen signifikant erhöht, nicht jedoch im Abstand von 30 oder 42 Tagen nach Impfung. Weitere Analysen, die hier nicht separat dargestellt werden, ergaben, dass der Effekt insbesondere in der Altersgruppe der 18- bis 64-Jährigen zu beobachten ist. Bei der Interpretation dieser Kalkulationen sind Limitierungen zu berücksichtigen, die die Aussagekraft vor allem bei geringfügig erhöhtem SMR (> 1) wie bei Comirnaty einschränken. So hat das Paul-Ehrlich-Institut Fälle einer Thrombozytopenie und einer Immunthrombozytopenie zusammen ausgewertet, da in den Meldungen nicht deutlich zwischen beiden Begriffen unterschieden wurde. Es war wegen fehlender Informationen nicht möglich, Thrombozytopenien anderer Ursachen (z. B. Tumorerkrankungen, Infektionen einschließlich SARS-CoV-2-Infektion oder Einnahme bestimmter Medikamente) zu identifizieren. Da in den meisten Fällen kein Vorwert der Zahl der Thrombozyten vorhanden war oder nicht mitgeteilt wurde, konnte auch nicht sicher zwischen bereits bestehender, möglicherweise bisher unbekannter und neu entwickelter Thrombozytopenie unterschieden werden. Dem Paul-Ehrlich-Institut standen keine altersstratifizierten Inzidenzen aus Deutschland zur Verfügung, daher hat das Paul-Ehrlich-Institut publizierte Hintergrundinzidenzen aus Großbritannien verwendet, die insgesamt passend erschienen. Gleichwohl sind in der Literatur aus anderen Ländern sehr

unterschiedliche Inzidenzen einer Immunthrombozytopenie (ITP) veröffentlicht worden, darunter auch deutlich höhere, auf deren Basis das Signal im Zeitfenster bis 14 Tage nach Comirnaty-Impfung verschwinden würde.

Wichtig ist anzumerken, dass in nicht interventionellen Studien in Schottland und Israel, deren Aussagekraft robuster als die Observed-versus-Expected-Analyse ist, kein erhöhtes Risiko einer ITP bzw. Thrombozytopenie nach Comirnaty festgestellt wurde.[13, 26] Insofern ist derzeit nicht von einem validen Signal einer Thrombozytopenie/ ITP nach Comirnaty auszugehen.

5. Zusätzliche Auswertungen

5.1. Auswertung Zyklusstörungen

Das Paul-Ehrlich-Institut hat aus Anlass des laufenden Bewertungsverfahrens [27] durch den PRAC für die beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax eine erneute Auswertung zu Zyklusstörungen nach COVID-19-Impfung durchgeführt. Bis zum 30.06.2022 hat das Paul-Ehrlich-Institut 20.795 Verdachtsmeldungen von Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren erhalten, in denen mindesten als eine Nebenwirkung Zyklusstörung berichtet wurde. Das Paul-Ehrlich-Institut hat kalkuliert, dass im gleichen Zeitraum in der Altersgruppe mehr als 38 Millionen Impfungen verabreicht wurden. Folgende MedDRA-Codes wurden für die Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts verwendet: Menstruale Erkrankung (Preferred Term, PT, 10027372), Menstruationsbeschwerden (PT 10056344), Ausbleiben der Menstruation (PT 10000326), Menstruation unregelmäßig (PT 10027339), Zwischenblutung (PT 100022559), Menstruation verzögert (PT 100027336), Starke Menstruationsblutung (PT 10085423), Polymenorrhö (PT 10036086), Dysmenorrhö (PT 10013935), Oligomenorrhö (PT 10030295), Hypomenorrhö (PT 10021033) und Amenorrhö (PT 10001928).

Von Angehörigen der Gesundheitsberufe (z. B. Ärzte/ Apotheker, Gesundheitsämter, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft) wurden 5,5 % (1.135) der Einzelfallberichte und 94,5 % (19.660) der Meldungen von den betroffenen Frauen oder Angehörigen übermittelt. Das mittlere Alter der betroffenen Frauen beträgt 33 Jahre (Median 32 Jahre).

Von den 20.795 Verdachtsmeldungen wurde in 3.857 (18,5 %) Verdachtsmeldungen (mittleres Alter der betroffenen Frauen beträgt 32,3 Jahre,

Median 32 Jahre) kein valides Datum der Impfung bzw. ein valides Datum des Auftretens der Beschwerden angegeben, sodass nicht beurteilt werden konnte, ob und wie viele reguläre Zyklen zwischen der Impfung und den ersten Beschwerden lagen. In den Fällen mit entsprechenden Angaben war der Abstand zwischen dem Auftreten der menstruellen Störungen und der COVID-19-Impfung sehr variabel (Minimum: Tag der Impfung, Maximum: 373 Tagen nach der Impfung). In 399 Fällen (1,9 % der Meldungen) war der Abstand der Beschwerden zur Impfung so groß, dass mindestens ein normaler Zyklus (25-35 Tage) zwischen Impfung und Beschwerden gelegen haben müsste, mithin ein Zusammenhang mit der Impfung als fraglich angesehen wird. In elf Verdachtsfällen wurde der Impfstoffname nicht genannt. Die Anzahl der Verdachtsmeldungen entspricht einer Melderate von 0,54 pro 1.000 Impfungen bei Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren.

Tabelle 6: Anzahl und Meldehäufigkeit pro 100.000 Impfungen von berichteten Zyklusstörungen bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren (mehr als 1 unerwünschte Reaktion pro Fall möglich).

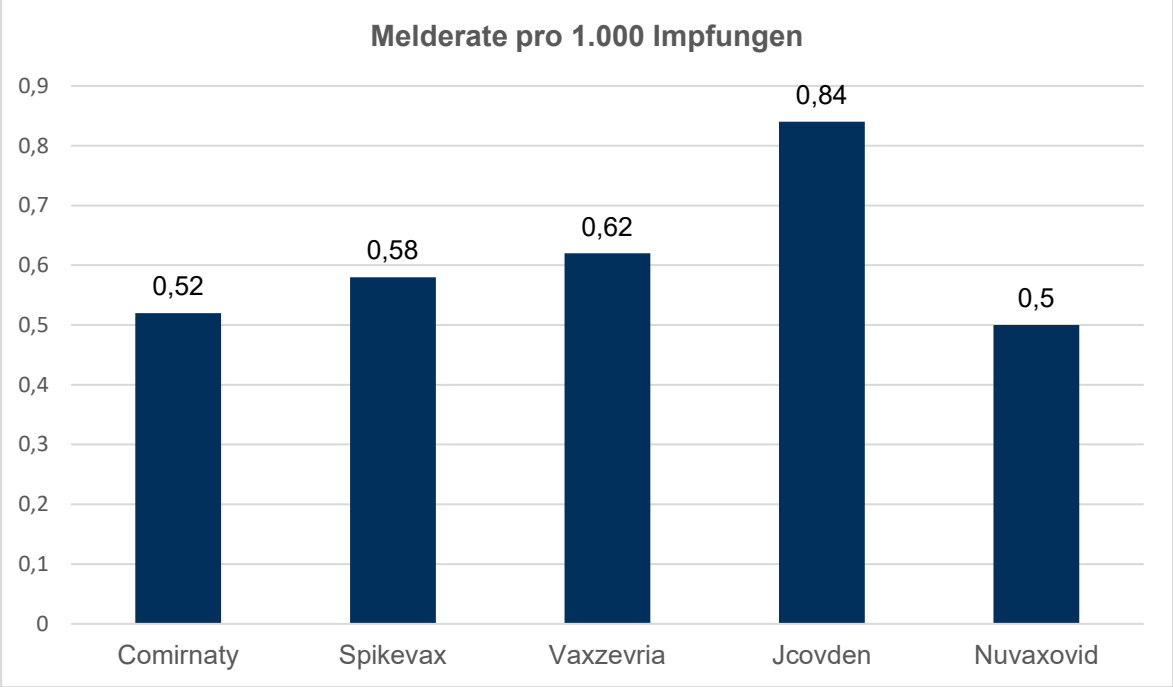
Berichtete Zyklusstörung	**Anzahl der Reaktionen**	**Melderate pro 100.000**
Menstruelle Erkrankung	6.981	18,12
Starke Menstruationsblutung	5.977	15,51
Amenorrhö	3.890	10,1
Polymenorrhö	3.583	9,3
Dysmenorrhö	2.729	7,08
Menstruation unregelmäßig	2.140	5,55
Zwischenblutung	2.000	5,19
Oligomenorrhö	1.894	4,92
Menstruation verzögert	1.220	3,17
Menstruationsbeschwerden	923	2,4
Hypomenorrhö	434	1,13
Menometrorrhagie	22	0,06

Neben Zyklusstörungen wurden gleichzeitig in vielen Meldungen auch andere unerwünschte Reaktionen genannt. Am häufigsten wurde Ermüdung (n = 1.853 unerwünschte Reaktionen), Kopfschmerzen (1.663 Reaktionen), Schmerzen an

der Injektionsstelle (1.571 Reaktionen), grippeähnliche Erkrankung (n = 928 Reaktionen), Fieber (n = 853 Reaktionen) und Schüttelfrost (n = 803 Reaktionen) genannt.

Die Melderate der verschiedensten berichteten Zyklusstörungen bei Jugendlichen und Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren bezogen auf die einzelnen Impfstoffe variiert zwischen 0,5 und 0,84 pro 1.000 Impfungen und erscheint eher niedrig zu sein, wenn bedacht wird, dass ein großer Teil der Frauen im gebärfähigem Alter geimpft wurden. So wird in der Literatur die Häufigkeit z. B. für verstärkte und zu lange Regelblutungen mit etwa 9-10 Fällen pro 1.000 Personenjahre angegeben, wobei diese Inzidenzen vermutlich eine Untererfassung darstellen, da nicht alle betroffenen Frauen ihren Arzt wegen vorübergehender Zyklusstörungen kontaktieren.[28,29]

Abbildung 5: Melderate von Menstruationsstörungen pro 1.000 Impfungen aufgeschlüsselt nach verschiedenen Impfstoffen



Die Melderate von Menstruationsstörungen bezieht sich auf die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle bei Jugendlichen und Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren sowie die Impfquote bei weiblichen Impflingen in der gleichen

Altersgruppe. Menstruationsstörungen sind sehr häufig und können bei einer Vielzahl von medizinischen Grunderkrankungen, aber auch bei Stress und Müdigkeit auftreten. Bei der Mehrzahl der Verdachtsfallmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut fehlen wichtige klinische Angaben, z. B. Angaben zum Zyklus vor der Impfung, Informationen zu Grunderkrankungen und Differenzialdiagnosen, sodass aus den Meldungen nicht abgeleitet werden kann, ob die berichteten Menstruationsstörungen auf die Impfung zurückzuführen sind oder nicht.

Mehrere Studien haben sich mit Zyklusstörungen nach COVID-19-Impfung beschäftigt. Diese Studien weisen inkonsistente Ergebnisse und zumeist gravierende methodische Schwächen auf, sodass ein kausaler Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung auf der Basis der Studien aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts derzeit nicht belegt werden kann.[30-38]

Der PRAC hat anlässlich seiner Sitzung im Juni 2022 auf der Basis der verfügbaren Daten keinen Zusammenhang zwischen mRNA-COVID-19-Impfstoffen und dem Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö: Ausbleiben der Blutung über einen Zeitraum von 90 Tagen oder mehr) feststellen können.[27] Er untersucht weiterhin, ob mRNA-Impfstoffe vorübergehend verstärkte Regelblutungen auslösen könnten. Die deutschen Spontanerfassungsdaten liefern hier derzeit allerdings kein Risikosignal.

5.2. Verdachtsmeldungen über lange andauernde Beschwerden nach COVID-19-Impfung – „Post-Vac“

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt in den letzten Monaten zunehmend Meldungen über Gesundheitsstörungen in unterschiedlichem Abstand zur COVID-19-Impfung, die als Long-COVID-ähnlich, chronisches Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome /Myalgische Enzephalomyelitis, CFS/ME), posturales Tachykardiesyndrom (POTS) oder „Post-Vac“ bezeichnet wurden. „Post-Vac“ stellt dabei keine definierte Bezeichnung einer Erkrankung dar. Der Begriff meint offenbar verschiedene Beschwerden, wie sie auch mit Long COVID in Verbindung gebracht werden. Häufig fehlen allerdings wichtige klinische Informationen, sodass die diagnostische Sicherheit oft nicht beurteilt werden kann.

Zum Stichtag 06.07.2022 wurde eine Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts durchgeführt (Meldungen aus Deutschland). Dabei wurden folgende MedDRA Preferred Terms (PTs) ausgewertet: Chronic Fatigue Syndrome (Chronisches Ermüdungssyndrom, CFS, PT 10008874), Post Vaccination Syndrome (PT 10036242), Postural Orthostatic Tachycardia

Syndrome (Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, POTS, PT 10063080) und Post-Acute COVID-19 Syndrome (Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT 10085503). Die Recherche lieferte kumulativ 472 Ereignisse im Zusammenhang mit einer Impfung gegen COVID-19. 42 Fallmeldungen enthielten mehr als einen der oben genannten PTs. Die Mehrzahl der Meldungen bezog sich auf Comirnaty, den in Deutschland am häufigsten verwendeten Impfstoff (Tabelle 7). Mehrheitlich erhielt das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen von den betroffenen Patienten.

Tabelle 7: Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit Codierung als CFS, Post-Vac, POTS und Post-COVID-19 nach COVID-19-Impfstoffen bis zum 06.07.2022

		CFS[1]	Post-Vac	POTS[2]	Post-COVID-19	
					Verschlechterung[3]	Neu aufgetreten[4]
Zahl der Meldungen		273	36	48	35	80
Zahl der Meldungen durch medizinische Fachkräfte, Landes-/Gesundheitsämter, Arzneimittelkommissionen (%)		110 (40%)	13 (36%)	14 (29%)	8 (23%)	20 (25%)
Medianes Alter in Jahren (Range)		43 (8–87)	44 (15–83)	36 (14–60)	49 (25–65)	47 (14–85)
Alter	< 18 Jahre	8	2	3	0	3
	zwischen 18 und 60 Jahren	240	31	45	33	65
	> 60 Jahre	21	2	0	2	9
	unbekannt	4	1	0	0	3
Geschlecht	weiblich	200	29	35	29	55
	männlich	68	7	12	6	24
	unbekannt	5	0	1	0	1
Impfstoff	Comirnaty	194	27	39	31	59
	Spikevax	47	2	3	4	7
	Vaxzevria	24	5	5	0	11
	Jcovden	5	1	1	0	2
	Nuvaxovid	1	0	0	0	0
	unbekannt	2	1	0	0	1

[1] In der Übersicht nicht berücksichtigt sind 11 Fälle, die eine Verschlechterung eines vorbestehenden CFS beschreiben.
[2] In der Übersicht nicht enthalten sind 5 Fälle, die eine Verschlechterung eines vorbestehenden POTS beschreiben.
[3] Im Anschluss an eine COVID-19-Impfung wird eine Verschlechterung einer vorbestehenden Post-COVID-Erkrankung angeben.
[4] Im Anschluss an eine Impfung wird die Entwicklung einer Post-COVID-Erkrankung beschrieben. Einbezogen sind auch 20 Meldungen, aus deren Formulierung nicht klar hervorgeht, ob nun die

Post-COVID-Erkrankung nach einer Infektion oder Symptome ausschließlich nach Impfung auftraten.

Zum Vergleich führte das Paul-Ehrlich-Institut eine kumulative Auswertung internationaler Verdachtsfallmeldungen in der Nebenwirkungsdatenbank der EMA (EudraVigilance) bis 30.06.2022 durch. Die Recherche bezieht sich auf Meldungen mit mindestens einer der oben genannten Codierungen (CFS, Post-Vac, POTS, Post-akutes COVID-19-Syndrom). Danach stammen 54,6 % der Meldungen des europäischen Wirtschaftsraums und 34,8 % internationaler Meldungen mit den oben genannten Codes in EudraVigilance aus Deutschland. Da Deutschland aber nicht 55 % der Impfungen im europäischen Wirtschaftsraum (EWR) durchgeführt hat, kann von einer unverhältnismäßig hohen Berichterstattung in Deutschland ausgegangen werden. Ein Berichts-Bias für Deutschland kann nicht ausgeschlossen werden.

Einzelne Meldungen enthalten Befunde vermeintlich erhöhter Autoantikörper. Ob es sich um pathologische (funktionelle) Autoantikörper handelt, ist auch auf der Basis der verwendeten Nachweismethoden und fehlender Vorbefunde vielfach fraglich.

Derzeit kann angesichts der Spontanberichte auch im internationalen Kontext kein Signal für anhaltende, mit Müdigkeit einhergehende Beschwerden nach COVID-19-Impfung detektiert werden. Gleichwohl wird das Paul-Ehrlich-Institut entsprechende Meldungen intensiv überwachen und versuchen, im Rahmen von weiteren Studien das Thema zu erforschen.

Eine Auswertung der öffentlich verfügbaren, aggregierten Krankenhausentlassungsdiagnosen (InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, InEK-Datenbrowser, Analysen im August 2022) ergab für die Hauptdiagnose chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS; ICD-10-Code G93.3) einen Anstieg der Fallzahlen ausgehend von 1.407 Fällen im Jahr 2019 und 1.115 Fällen im Jahr 2020 auf 2.221 Fälle im Jahr 2021 und 1.303 Fälle im Jahr 2022 (bis einschließlich Mai). Bei dem Anstieg spielt vermutlich eine Infektion mit SARS-CoV-2 eine Rolle (Nebendiagnose: „Post-COVID-19-Zustand, nicht näher bezeichnet“, ICD-10-Codes U07.4 bzw. U09.9). Zu den ICD-10-Codes U07.4 bzw. U09.9 als Nebendiagnosen bei CFS als Hauptdiagnose finden sich 0 Fälle im Jahr 2019, 19 Fälle in 2020, 703 Fälle in 2021 und 536 Fälle bis Mai 2022. Als weitere Nebendiagnose wird für die Jahre 2021 und 2022 der ICD-10-Code U12.9 “Unerwünschte Nebenwirkungen bei der Anwendung von COVID-19-Impfstoffen, nicht näher bezeichnet“ aufgeführt. Im Jahr 2021 waren dies 15 Fälle und im Jahr 2022 bis einschließlich Mai 19 Fälle. Auch wenn unklar ist, ob sich die

Nebendiagnose U12.9 bei den betroffenen Patienten auf die Hauptdiagnose bezieht oder davon unabhängig ist, so erscheint doch die Anzahl der hospitalisierten Fälle mit der Hauptdiagnose CFS, bei denen eine Nebenwirkung nach Impfung (U12.9) kodiert wurde, eher niedrig zu sein.

Die aggregierten Daten der Krankenhausentlassungsdiagnosen sind mit Vorsicht zu interpretieren, da pseudonymisierte Einzeldaten nicht verfügbar sind. Außerdem stellen Krankenhausdiagnosen lediglich einen Ausschnitt der Daten des deutschen Gesundheitssystems dar.

Von Interesse ist auch, dass nach den Ergebnissen von Studien aus dem Vereinigten Königreich (UK) und Italien eine COVID-19-Impfung offenbar auch vor Long COVID schützt. [38,39]

5.3. Krampfanfälle

Krampfanfälle im Zusammenhang mit Impfungen gehören zu den Ereignissen von besonderem medizinischen Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI), die für die Berichterstattung und Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen grundsätzlich (per Konvention) als schwerwiegende Ereignisse nach Impfung eingestuft werden, auch wenn die formalen Kriterien gemäß Definition im Arzneimittelgesetz nicht erfüllt sind.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden nach Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff bis zum 30.06.2022 insgesamt 1.169 Verdachtsfallmeldungen eines Krampfanfalls berichtet. Bei 146 dieser Fälle war eine andere vorliegende Erkrankung wahrscheinlich Auslöser des Anfalls, u. a. eine Sinus-/Hirnvenenthrombose, ein Hirninfarkt oder eine Enzephalitis.

Von den verbleibenden 1.023 Ereignissen wurden 741 Fälle nach Impfung mit Comirnaty und 131 Fälle nach Impfung mit Spikevax gemeldet. Dies entspricht einer Melderate von 0,5 Fällen pro 100.000 Comirnaty-Impfungen und 0,4 Fällen pro 100.000 Spikevax-Impfungen. 113 Meldungen erfolgten nach Impfung mit Vaxzevria und 38 Meldungen nach Impfung mit Jcovden. Dies entspricht einer Melderate von 0,9 Fällen pro 100.000 Vaxzevria-Impfungen und 1 Fall pro 100.000 Jcovden-Impfungen.

576 der gemeldeten Ereignisse betrafen Frauen, 431 Männer und bei 16 Ereignissen war das Geschlecht nicht bekannt. Das mediane Alter der betroffenen Personen lag bei 43 Jahren (Altersspanne 2 bis 107 Jahre). Bei

269 Ereignissen war eine vor der Impfung bekannte Epilepsie dokumentiert, bei 463 Ereignissen handelte es sich um einen ersten Anfall und bei 291 Ereignissen lagen keine entsprechenden Informationen vor.

397 der gemeldeten Anfälle traten nach der 1. Impfdosis auf, 304 nach der 2. Impfdosis, 111 nach der 3. Impfdosis und drei nach der 4. Impfdosis. In 208 Fällen war die Impfdosis unbekannt. Die Anzahl der Meldungen nach dem Zeitintervall zwischen Impfung und Auftreten des Anfalls (time to onset, TTO) ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht Verdachtsmeldungen Krampfanfälle nach Impfstoff und Zeitintervall zwischen Impfung und Auftreten des Anfalls

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Jcovden
Anzahl TTO ≤ 7 Tage	428	91	82	28
Anzahl TTO ≤ 14 Tage	520	101	96	30
Anzahl TTO ≤ 30 Tage	595	113	101	34
Anzahl TTO ≤ 42 Tage	622	118	104	35
Melderate pro 100.000 Impfungen	0,5	0,4	0,9	1,0

TTO: time to onset, Zeit bis zum Auftreten des Anfalls

Observed-versus-Expected--Analysen unter Berücksichtigung publizierter Hintergrundinzidenzen (Safety Platform for Emergency Vaccines, ACCESS) ergaben für keinen der zugelassenen COVID-19-Impfstoffe ein Risikosignal innerhalb verschiedener Zeitintervalle zwischen 7 und 42 Tagen nach Impfung.

Diese Feststellung deckt sich mit einer Veröffentlichung,[40] die ebenfalls kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Impfungen gegen COVID-19 detektierte. Untersuchungen an Patienten mit bekannter Epilepsie wiesen auf eine niedrige Anfallsrate und eine gute Verträglichkeit der Impfstoffe hin.[40,41]

6. Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen 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.

6.1. Meldeverpflichtungen und Meldewege von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplikationen, d. h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, da Apotheker und Ärzte eine standesrechtliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen haben. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die Meldungen aus Deutschland gehen von dort ans Paul-Ehrlich-Institut.

Zusätzlich können die Fachkreise sowie Geimpfte bzw. deren Angehörige direkt dem Paul-Ehrlich-Institut melden. Meldungen können per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts (www.nebenwirkungen.bund.de) erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Meldungen aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtet, Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen in bestimmten Zeitabständen elektronisch in einem international einheitlichen Format und pseudonymisiert an die gemeinsame EudraVigilance-Datenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur zu melden, zu der jede Zulassungsbehörde in der EU Zugang hat.

6.2. Erläuterungen zum Sicherheitsbericht

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplikationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z. B. der berichteten Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben. Dies kann auch zu einer Reduktion der Anzahl führen, wenn z.B. gemeldete Reaktionen durch weitere Untersuchungen nicht bestätigt wurden.

Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen aus verschiedenen Quellen) ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Im Zweifel, wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einer Meldung zusammengeführt.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere unerwünschte Reaktionen berichtet werden). Durch Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Eine Differenzierung der Verdachtsfallmeldungen in Bezug auf die Gabe der ersten, zweiten oder dritten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt. Vergleiche zwischen Impfdosen beziehen sich stets auf die Fälle, in denen diese Angabe vorliegt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt in jedem Sicherheitsbericht aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Auswertungen des Paul-Ehrlich-Instituts, sondern Themenschwerpunkte identifizierter und möglicher Impfrisiken vor.

6.3. Signaldetektion auf der Basis der Verdachtsmeldungen

Im Rahmen der Identifizierung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend sogenannte “Observed-versus-Expected“ (OvE)-Analysen, 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 Anzahl an Verdachtsfallmeldungen 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 (Standardized Morbidity bzw. Mortality Ratio, SMR > 1 und unteres 95%-Konfidenzintervall ≥ 1). Zu beachten ist, dass die Observed-versus-Expected-Analyse auf ein Risikosignal hinweisen kann. Sie ist jedoch nicht geeignet, ein Risiko zu bestätigen. Dieses sollte dann gegebenenfalls durch zusätzliche Studien weiter untersucht werden.[44] Ein SMR < 1 weist darauf hin, dass weniger Verdachtsfallmeldungen als erwartet erfasst wurden. In die Observed-versus-Expected-Berechnung gehen Verdachtsfallmeldungen bis zum Tag der Auswertung mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (time to onset, TTO) ein.

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-Analyse dar. Zudem können Altersstratifizierungen nur soweit durchgeführt werden, wie Daten aus der Literatur zur Hintergrundinzidenz 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 Basis der Daten des Digitalen Impfquotenmonitorings (DIM) und der Daten aus dem niedergelassenen Bereich ermittelt, die das Paul-Ehrlich-Institut freundlicherweise vom Robert Koch-Institut (RKI) erhält. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag verimpften Dosen nach Impfstoff, Dosis, Altersgruppe und Geschlecht zur Verfügung gestellt. Für die Expositionsdaten aus dem niedergelassenen Bereich wurden die nach Impfstoff und Dosis aggregierten Daten des RKI genutzt. Da die Daten der niedergelassenen Ärzte keine Angaben zu Alter und Geschlecht der Geimpften 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.

6.4. Definitionen

Nach § 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sind Nebenwirkungen schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Zusätzlich werden alle unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse nach COVID-19 Impfstoffen als „schwerwiegend“ klassifiziert, unabhängig von der gesetzlichen Definition für „schwerwiegend“ im AMG. Insofern ist ein direkter Vergleich mit den Meldungen zu anderen Impfstoffen nicht möglich. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die in der Europäischen Union definiert sind, per Übereinkunft der Behörden in der EU stets als schwerwiegend definiert, auch wenn die formalen Kriterien des Arzneimittelgesetzes nicht erfüllt sind.

Der Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Synonym: Impfkomplikation) nach § 6 Infektionsschutzgesetz ist eine nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinung, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnte und über eine der nachfolgenden Impfreaktionen hinausgehen. Dies sind z. B. kurzzeitige, vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen oder im gleichen Sinne zu deutende Symptome einer ‚Impfkrankheit‘.

Danksagung

Das Paul-Ehrlich-Institut dankt allen Meldenden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen. Sie tragen dazu bei, dass Risikosignale rasch erkannt und vermindert werden können.

Hinweis

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

7. Literatur

1. Xu S et al.: COVID-19 Vaccination and Non–COVID-19 Mortality Risk — Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Oct 29;70(43):1520-1524

2. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol 2021 Oct 1;6(10):1196-1201

3. 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

4. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics. 2021 Sep;148(3):e2021052478

5. Rosner CM et al.: Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. Circulation. Circulation 2021;144(6):502-505

6. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021: 39(29): 3790-3793

7. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. Circulation 2021;144(6):506-508

8. Hause AM et al.: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Agend 12-17 years-United States, December 14, 2020 – July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(31):1053-1058

9. 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;70(27):977-982

10. Arola A et al.: Ocurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationalwide Study in Finnland. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306

11. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messanger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children. JAMA Cardiol 2021;6(12):1446-1450

12. 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

13. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med 2021;385(12):1078-1090

14. Witberg G et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. N Engl J Med 2021;385(23):2132-2139

15. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021;385(23):2140-2149

16. Buchan SA et al.: Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. MedRxiv. Preprint. doi:10.1101/2021.12.02.21267156

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

18. Patone M et al.: Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex, MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21268276

19. Husby A, Køber L: COVID-19 mRNA vaccination and myocarditis or pericarditis. Lancet, June 11, 2022: doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00842-X

20. Karlstad Ø et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. JAMA Cardiol. 2022;7(6):600-61221. Wong H-L et al.: Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. Lancet 2022; 399: 2191-2199

22. Pillay J et al.: Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. BMJ 2022 Jul 13;378:e069445

23. Schauer J et al.: Persistent cardiac magnetic resonance imaging findings in a cohort of adolescents with postcoronavirus disease 2019 mRNA vaccine myopericarditis. J Pediatr. 2022 Jun;245:233-237

24. Le Vu S et al.: Risk of Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination: Impact of Booster Dose and Dosing Interval. medRxiv 2022.07.31.22278064

25. Petrone A et al.: Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. Circulation. 2022 Aug 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970 26. 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 27. PRAC Meeting Highlights: www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022

28. Stahlman S et al.: Incidence and burden of gynecologic disorders, active component service women, U.S. Armed Forces, 2012-2016. MSMR. 2017 Nov;24(11):30-38

29. Van den Brink MJ et al.: Incidence and treatment of heavy menstrual bleeding in general practice. Fam Pract. 2017;34(6):673-678

30.Trogstad L et al.: Increased occurrence of menstrual disturbances in 18- to 30-year-old women after COVID-19 vaccination. SSRN 2022, doi:10.2139/ssrn.3998180

31. Edelman Aet al.: Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: A U.S. cohort. Obstet Gynecol. 2022;139(4):481-489

32. Lee KMN et al: Characterizing menstrual bleeding changes occurring after SARS-CoV-2 vaccination. medRxiv 2021.10.11.21264863

33. Male V: Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. medRxiv 2021.11.15.21266317

34. Zhang B et al.: COVID-19 vaccine and menstrual conditions in female: data analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System. Research Square, posted on 07 April 2022. doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1388159/v2

35. Alvergne A et al.: COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. medRxiv 2021.11.23.21266709

36. Muhaidat N et al.: Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: A cross-sectional investigation in the MENA region. Int J Womens Health. 2022 Mar 28;14:395-404

37. Laganà AS et al.: Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. Open Med (Wars). 2022 Mar 9;17(1):475-484

38. Azzolini E et al.: Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers.JAMA. 2022 Aug 16;328(7):676-678

39. Office of National Statistics: Self-reported long COVID after two doses of a coronavirus (COVID-19) vaccine in the UK: 26 January 2022

40. Martinez-Fernandez I et al.: Observational retrospective analysis of vaccination against SARS-CoV-2 and seizures: VACCI-COVID registry. Epilepsy & behavior E&B 2022;134:108808

41. Romozzi M et al.: Impact of COVID-19 vaccine on epilepsy in adult subjects: an Italian multicentric experience. Neurol Sci. 2022 Aug;43(8):4627-4634

42. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016 Feb;25(2):215-22250

43. Kries R et a.l: Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilius influenzae type b): is there a signal? Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69

44. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*