

Impfreaktionen bei Covid-19-Schutzimpfungen

Meldung und Erfassung über das normale Maß hinausgehender unerwünschter Wirkungen und atypischer Impfverläufe bei der Anwendung von SARS-CoV-2-Impfstoffen

L. Schmiedel¹, S.-S. Merbecks¹, P. Klein²,
Th. Grünewald³

Neben einer Erfassung der Wirksamkeit, häufig als Vakzine-Effizienz (VE) entsprechend der relativen Risiko-Reduktion (RRR) oder als „number needed to treat/vaccinate“ (NNT/NNV) ausgedrückt, ist eine Erfassung unerwünschter Wirkungen angewandter Impfstoffe das Ziel einer entsprechenden Pharmakovigilanz. Während häufige Nebenwirkungen schon in den Zulassungsstudien erfasst werden, sind es gerade sehr seltene, unerwünschte Ereignisse (Auftreten < 0,1 Prozent), die mittels einer solchen Surveillance erfasst werden sollten. Da es sich aber hierbei nicht um kontrollierte Studiensettings handelt, ist die Einordnung solcher Ereignisse ungleich schwieriger. Hier bedient man sich der Vergleiche mit einer entsprechenden ungeimpften (unbehandelten) Population und vergleicht die Erwartungswerte für das Auftreten distinkter Ereignisse mit dem Auftreten in der Behandlungsgruppe. Die standardisierte Morbiditäts-Ratio SMR (bei Vergleichen von Todesfällen: standardisierte Mortali-

täts-Ratio) ist ein Instrument, um etwaige Sicherheitssignale bei der Verabreichung nicht nur von Impfstoffen zu detektieren. Dieses hat zum Nachweis des erhöhten Auftretens einer Form der Narkolepsie bei den Impfstoffen gegen die pandemische Influenza 2009/2010 geführt [1]. Gerade das zeigt aber auch, dass eine Erfassung potenzieller unerwünschter Wirkungen nur mit einer entsprechenden Bezugsgröße einen Sinn ergibt und die Ereignisse sinnvoll eingeordnet werden können. Letzteres wird in der aktuellen Pandemie und der Diskussion um Impfstoffnebenwirkungen oftmals ignoriert. Immer muss die Frage gestellt werden, ob ein Ereignis wegen oder unabhängig von einer vorangegangenen Impfung stattgefunden hat.

Ein zweiter Punkt sind Vigilanz und Intentionen der Meldenden. Hier gibt es zwei Systeme, die unterschiedliche Personengruppen adressieren: zum einen die direkte Meldung von Verdachtsfällen durch Betroffene (das Paul-Ehrlich-Institut [PEI] hat hierfür unter anderem die App SafeVac 2.0 [2] zur Verfügung gestellt); zum anderen die ärztliche Meldepflicht, die – verankert im Infektionsschutzgesetz (IfSG) – über standardisierte Meldewege erfolgt. Ausführliche Hinweise dazu wie auch der Meldebogen finden sich auch in der Empfehlung E10 [3] der Sächsischen Impfkommision.

In der vorliegenden kurzen Übersicht sollen diese Meldewege und die aktuellen sächsischen Daten zu Meldungen von Verdachtsfällen für unerwünschte

Wirkungen nach Vakzination mit den SARS-CoV-2-Impfstoffen beleuchtet werden.

Meldepflicht

Nach § 6 Abs. 1 IfSG ist der „Verdacht einer über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung“ namentlich meldepflichtig. Hinzu kommt auch eine berufsrechtliche Verpflichtung für Ärzte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu melden. Es stellt sich hierbei die Frage, wie man das „übliche Maß“ einer Impfreaktion definiert, denn bis zu diesem Maß muss nach IfSG eben genau nicht gemeldet werden.

Das Robert Koch-Institut (RKI) klärt dazu [4] wie folgt auf: „Typische Beschwerden nach einer Impfung sind Rötung, Schwellungen und Schmerzen an der Impfstelle, auch Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und Unwohlsein sind möglich. Diese Reaktionen sind Ausdruck der erwünschten Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff und klingen in der Regel nach wenigen Tagen komplett ab.“

Es kann also zunächst postuliert werden, dass solche genannten Symptome, die nach längstens 14 Tagen abgeklungen sind, keiner Meldung bedürfen. Ebenso problematisch ist die Definition einer „gesundheitlichen Schädigung“. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) hat hierzu eine solche für „schwerwiegende Nebenwirkungen“ (sAE) nach § 4, Abs. 13

¹ Fachgebiet 1.6 Infektionsepidemiologie, Gesundheitsberichterstattung, Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen (LUA)

² Ärztliche Geschäftsführung, Sächsische Landesärztekammer

³ Klinik für Infektions- und Tropenmedizin und Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene, Klinikum Chemnitz

Arzneimittelgesetz (AMG) gegeben, die im Einzelfall zur Einschätzung eine Hilfestellung geben kann: „Eine Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn sie:

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- zu einer stationären Behandlung führt oder eine stationäre Behandlung verlängert,
- zu einer erheblichen oder dauerhaften Behinderung führt,
- zu einer kongenitalen Anomalie führt,
- aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam ist.

Der letzte Punkt kann zum Beispiel zutreffen, wenn eine medizinische Intervention notwendig war, um eines der anderen genannten Kriterien zu verhindern.“

Eine meldepflichtige gesundheitliche Schädigung kann also keine Befindlichkeitsstörung sein, sondern sollte den Charakter einer schwerwiegenden Nebenwirkung aufweisen. Gesunder Menschenverstand und auch die Diskussion im Kollegium bringen hierbei häufig Klarheit.

Daraus lassen sich die nachstehenden praktischen Empfehlungen ableiten:

- klassische Impfreaktionen sollten gemeldet werden, wenn sie mehr als 14 Tage nach der Impfung oder mindestens doppelt so lange wie erwartet (Zulassungsstudien) persistieren. Ein Beispiel hierfür ist die in ein bis drei Prozent der Geimpften auftretende Lymphadenopathie, die über Wochen persistieren kann.

Bei allen anderen neu aufgetretenen Symptomen oder Erkrankungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufgetreten sind, sollte zunächst der Abstand zur Impfung überprüft werden. Mit zunehmendem Zeitintervall nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs ab. Liegt die Impfung mehr als sechs Wochen zurück, ist ein ursächlicher Zusammenhang eher unwahrscheinlich. Impfungen

führen gewollt zu Inflammation. Auch unerwünschte Wirkungen sind oftmals hyperinflammatorischer Natur. Es macht also Sinn, dies zu prüfen: normale Werte für unspezifische Inflamationsparameter (BSG, CrP, Leukozyten) reduzieren ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Symptom und Impfung. Es gilt dennoch, Meldungen eher großzügig als restriktiv durchzuführen.

Sollte ein Todesfall im möglichen Zusammenhang mit einer Impfung vermutet werden, sollte unbedingt eine Obduktion angestrebt werden. Es kann hierbei auch erforderlich sein, eine Obduktion in öffentlichem Interesse anordnen zu lassen. Es ist dabei unbedingt sinnvoll, etwaige Angehörige mit einzubeziehen.

Seit Verabschiedung der einrichtungsbezogenen Impfpflicht gemäß § 20a IfSG fällt auf, dass bestimmte Ärztinnen und Ärzte beziehungsweise Arztpraxen in Sachsen gehäuft größere Zahlen an Verdachtsfällen möglicher Impfnebenwirkungen melden. Hierunter finden sich aber auch zunehmend pathophysiologisch inkohärente Meldungen sowie Meldungen mit nicht plausiblen, zeitlich langen Abständen, wie beispielsweise die Diagnose einer akuten Appendizitis vier Monate nach

der letzten Impfung. Es ist ausdrücklich erwünscht, dass auch solche Reaktionen berichtet werden, bei denen der Kausalzusammenhang zur Impfung fraglich ist. Jedoch sollten auch hier die entsprechenden pathophysiologischen Grundlagen sowie biologisch plausible Zeitintervalle und die Grundregeln des Prinzips einer möglichen Kausalität berücksichtigt werden. Bei einer Erkrankung an einem soliden Tumor, der innerhalb einer Woche nach Impfung diagnostiziert wird, ist schon von der Pathogenese des Tumorwachstums nicht von einem kausalen Zusammenhang auszugehen. Es sei hier auch nochmals auf die ärztliche Sorgfaltspflicht beim Erstellen der Meldung hingewiesen: Je besser der dreiseitige Meldebogen ausgefüllt ist, desto reliabler ist der sich daraus ergebende Datenbestand. Die Meldung unplausibler Impfschadensverdachtsfälle führt immer auch zu einer Bindung von Kapazitäten, die dringend benötigt werden, um tatsächliche Impfschadensfälle zu klären und schlussendlich auch zu entschädigen.

Aktuelle Daten aus Sachsen und der Bundesrepublik im Vergleich

Die kumulative Gesamtauswertung für die Jahre 2021 und 2022 (mit Datenstand 30. April 2022) umfasst insgesamt 773 Verdachtsfälle einer über das übliche Maß hinausgehenden Impfne-

Tab. 1: Verabreichte Impfdosen, Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle sowie Melderate pro 1.000 Impfdosen nach den einzelnen SARS-CoV-2-Vakzinen

Impfstoff	Impfdosen, verabreicht	Meldungen Verdachtsfälle (AE)	schwerwiegende Verdachtsfälle (sAE)	Melderate (AE/sAE)/ 1.000 Impfungen
Comirnaty	5.545.343	572	298	0,10 / 0,05
Spikevax	1.102.684	104	45	0,09 / 0,04
Vaxzevria	493.029	74	42	0,15 / 0,09
Jcovden	103.567	14	7	0,14 / 0,07
Nuvaxovid	7.195	1	-	0,14 / -
unbekannt	-	8	8	-
Gesamt	7.251.818	773	400	0,11 / 0,06

benwirkung nach SARS-CoV-2-Impfung, die der LUA Sachsen bisher insgesamt übermittelt wurden.

Die detaillierten Daten zu den Verdachtsmeldungen und den verabreichten Impfstoffen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei den Betroffenen der Verdachtsmeldungen handelte es sich um 430 Frauen und 341 Männer im Alter von 12 bis 101 Jahren (in zwei Fällen keine Angabe des Geschlechts). Der Altersmedian der betroffenen Personen lag bei 61 Jahren. In der Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen wurden der LUA Sachsen bislang 22 Verdachtsfälle einer über das übliche Maß hinausgehenden Impfnebenwirkung gemeldet.

Mehr als drei Viertel (75,3 Prozent) der gemeldeten sAE traten in den ersten 28 Tagen nach der Impfung auf (Grafik 1).

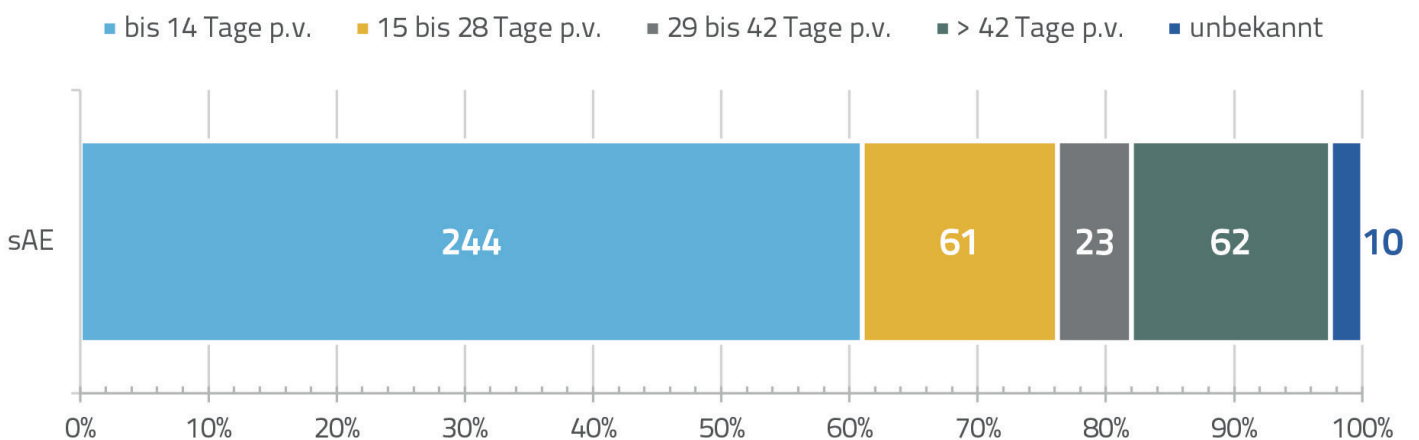
Mit 48,3 Prozent war fast die Hälfte der an die LUA Sachsen übermittelten Verdachtsfälle als nicht schwerwiegend einzustufen. Hierbei handelte es sich vor allem um vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Einstichstelle, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein und Schwellung der lokalen Lymphknoten sowie um leicht ausgeprägte allergische Reaktionen.

Insgesamt 51,7 Prozent der Verdachtsfälle wurden als schwerwiegend oder beim Fehlen ausreichender Informationen als möglicherweise schwerwiegend klassifiziert (hierunter fallen auch die gemeldeten Herpes zoster-Verdachtsfälle).

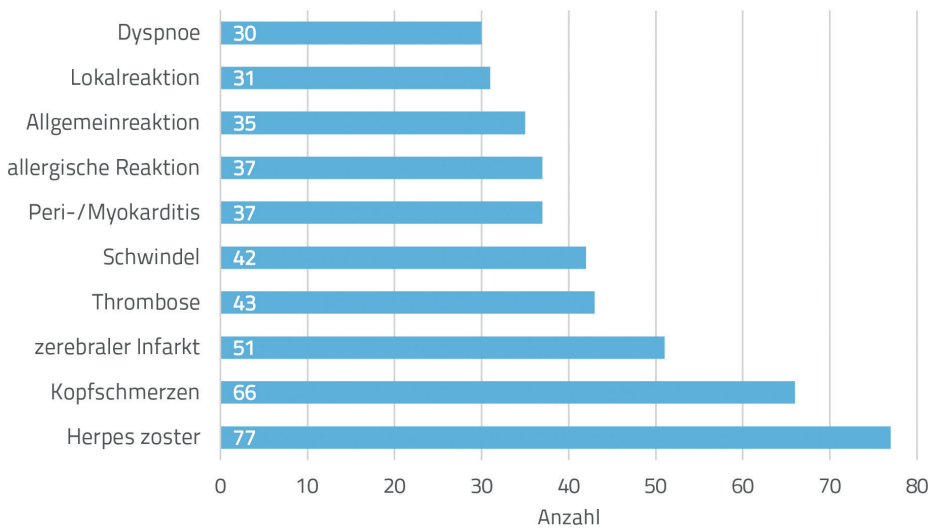
Die dabei am häufigsten gemeldeten Ereignisse betrafen zerebrale Infarkte, Lungenembolien, Thrombosen und Peri-/Myokarditiden. Außerdem wurden bislang insgesamt 48 Todesfälle (21 Frauen und 27 Männer, entsprechend 0,66/100.000 Impfungen) an die LUA Sachsen übermittelt, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Impfung standen. Die betroffenen Personen waren zwischen 37 und 91 Jahre alt. Der Altersmedian der Verstorbenen lag bei 76 Jahren. Über die Hälfte (60 Prozent) der Verdachtsmeldungen über einen tödlichen Ausgang betraf die Altersgruppe der ab 70-Jährigen. Es ist hierbei ausdrücklich zu betonen, dass es sich bei den übermittelten Todesfällen ebenfalls um Verdachtsfälle handelt. Das bedeutet, dass ein Kausalzusammenhang zwischen den gemeldeten Todesfällen und der Verabreichung der jeweiligen Impfstoffe lediglich vermutet wird, aber nicht gesichert ist. Bei wie vielen und welchen der gemeldeten Todesfälle die SARS-CoV-2-Impfung für den Tod ursächlich oder maßgeblich ursächlich war, lässt sich anhand der

der LUA Sachsen vorliegenden Angaben nicht beantworten. Hierzu wurde mittels einer „Observed-versus-Expected“ (OvE)-Analyse die Anzahl der statistisch zufällig zu erwartenden Todesfälle in Form der Sterbefälle der ab 5-Jährigen in Sachsen des Jahres 2020 (Daten des Statistischen Landesamtes des Freistaates Sachsen, Datenstand 31. Dezember 2020) mit der Anzahl der gemeldeten Anzahl von Todesfällen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Impfung standen, verglichen. Zur Berechnung wurde dabei angenommen, dass sich alle Todesfälle in einem Zeitraum von 14 Tagen nach Impfung ereignet haben, auch jene mit längerem oder unbekanntem Abstand, um so keine Sterbefälle auszuschließen (geringe Überschätzung der Sterbefälle im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung). Aus dieser Berechnung ergab sich mit einer SMR von 0,011 (95 Prozent CI 0,008 – 0,014) kein Risikosal. Die vom PEI für Deutschland gemeldeten Zahlen liegen in einer Streubreite von 0,009 (95 Prozent CI 0,007 – 0,010) für Spikevax bis 0,03 (95 Prozent CI 0,025 – 0,034) für Vaxzevria [4] und zeigen, dass die sächsischen Daten auf dem Niveau der gesamtdeutschen Daten liegen.

Einen Überblick über die zehn am häufigsten gemeldeten Reaktionen aller



Grafik 1: Auftreten der gemeldeten sAE (absolut und prozentual) post vaccinationem (p.v.).



Grafik 2: Die zehn am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach SARS-CoV-2-Impfung.

Verdachtsfälle einer über das übliche Maß hinausgehenden Impfnebenwirkung zeigt Grafik 2. Es ist zu beachten, dass eine Verdachtsfallmeldung mehrere unerwünschte Reaktionen beinhalten kann. Somit entspricht die Summe der Reaktionen nicht der Anzahl der Meldungen.

Mittels der Angaben des RKI zu den vom Beginn der Impfkampagne am 27. Dezember 2020 bis einschließlich 30. April 2022 in Sachsen verabreichten Impfdosen (7.251.818) ergibt sich demnach für alle Impfstoffe zusammen eine Melderate von 0,11 Meldungen pro 1.000 Impfdosen. Für schwerwiegende Verdachtsfälle ergibt sich eine Melderate von 0,06 pro 1.000 Impfdosen. Die Melderaten liegen somit unter den bundesweiten Melderaten des PEI mit 1,7 Verdachtsfällen pro 1.000 Impfdosen für alle Impfungen und 0,2 Meldungen pro 1.000 Impfdosen für schwerwiegende Reaktionen [5]. Der höhere relative Anteil der Meldungen an schwerwiegenden Verdachtsfällen in Sachsen ist vermutlich mit dem Meldeweg erklärbar. Die LUA Sachsen erhält über die Gesundheitsämter ausschließlich Meldungen von Ärzten und Ärztinnen. In die Daten des PEI gehen darüber hinaus Meldungen direkt von Impflin-

gen beziehungsweise deren Angehörigen ein. Da in diesen Fällen eine vorübergehende ärztliche Bewertung ausbleibt, kommt es hierbei womöglich vermehrt zu Meldungen nicht schwerwiegender Verdachtsfälle, sodass der Anteil an schwerwiegenden Verdachtsfällen niedriger ausfällt.

Auch für einzelne Entitäten, wie zerebrale Infarkte, Lungenembolien oder

Herpes zoster, die immer wieder von Einzelnen als mögliche Kontraindikation für die Durchführung einer SARS-CoV-2-Impfung ins Feld geführt werden, finden sich in den vorliegenden Daten kein zusätzliches Signal zu den schon bekannten für ein erhöhtes Risiko im Rahmen der Impfungen. Tabelle 2 gibt dazu eine Übersicht der OvE-Analyse zu ausgewählten Ereignissen aus den sächsischen und bundesdeutschen Daten. Es muss beachtet werden, dass nicht für alle Ereignisse erforderliche Daten in ausreichendem Maße verfügbar sind, sodass einige Ereignisse sich dem direkten Vergleich entziehen. Die Analysen für Comirnaty sind separat ausgewiesen, da diese Vakzine in Deutschland und Sachsen weitaus am meisten verimpft worden ist. Es ist zu beachten, dass sich die Inzidenzen der Erkrankungen in Sachsen auf die Altersgruppen ab fünf Jahren, bei den Analysen des PEI aber auf die Altersgruppe ab 18 Jahren beziehen. Dieser Effekt mag bei der SMR für die zerebralen Insulte eine Rolle spielen, da hier in den jüngeren Jahren

Tab. 2: SMR für ausgewählte Krankheitsentitäten auf der Basis der in Sachsen an die LUA gemeldeten und die Daten des PEI.

Krankheit	LUA Sachsen		PEI	
	SMR	(95% CI)	SMR	95% CI
Apoplex				
- alle Impfstoffe	0,053	0,039 - 0,069	-----	-----
- Comirnaty	0,050	0,039 - 0,069	0,111	0,099 - 0,114
Lungenembolie				
- alle Impfstoffe	0,136	0,039 - 0,069	-----	-----
- Comirnaty	0,102	0,058 - 0,166	0,139	0,120 - 0,140
Immunthrombozytopenie				
- ≥ 18 Jahre (nur Comirnaty)	-----	-----	1,27	1,10 - 1,45
- < 18 Jahre (nur Comirnaty)	-----	-----	1,36	0,83 - 2,09
Herpes zoster				
- alle Impfstoffe	0,048	0,038 - 0,060	-----	-----
- Comirnaty	0,052	0,040 - 0,066	-----	-----
(Peri)myokarditis*				
- alle Impfstoffe	1,217	0,857 - 1,677	0,917**	-----
- Comirnaty	1,419	0,977 - 1,993	0,928**	-----

* worst-case Szenario (Datengrundlage: epidemiologische Untersuchungen der spanischen FISABIO Foundation [6] mit einer Inzidenz von 10,94/100.000 Einwohner) vom PEI zugrunde gelegte Inzidenz 38,59/100.000 Einwohner (Daten für alle Altersgruppen ab 12 Jahren aus dem PEI-Sicherheitsbericht von 7. Februar 2022 [7]).

die Inzidenz naturgemäß niedriger als bei den höheren Jahrgängen ist und damit die SMR im Sinne einer niedrigeren Absolutzahl beeinflusst. Die Analyse legt jeweils den Zeitraum von 14 Tagen p.v. zugrunde.

Datenvergleich im internationalen Kontext

Vergleicht man die vorliegenden Daten (vorbehaltlich unterschiedlicher Definitionen und anderer, teils umfangreicherer Meldesysteme) im internationalen Kontext, kann konstatiert werden, dass die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Impfung in Deutschland und in Sachsen nicht unterschätzt wird, sondern sich in einem ähnlichen Bereich bewegt. Daten der Public Health Agency of Canada (PHAC) [8, Datenstand 6. Mai 2022] zeigen, dass bei einer Zahl von 82,65 Millionen Impfungen die gemeldete Inzidenz der sAE bei 0,11/1.000 Impfungen und die der AE insgesamt bei 0,53/1.000 Impfungen liegt. Nimmt man Arztbesuche oder das Aufsuchen von Krankenhausnotaufnahmen als Maß für eine schwerere unerwünschte Wirkung nach der Impfung, findet sich in der australischen Datenbank AusVaxSafety [9] eine Rate von 44,5 Prozent AE bei 6,348 Millionen Impfsurveys. Einen Arztbesuch gaben 1,0 Prozent an. Bei den spezifizierten Impfstoffen sieht die Datenlage für Arzt-

Tab. 3: Relative Häufigkeit an Arzt- und Notaufnahmebesuchen nach SARS-CoV-2-Impfung im australischen AusVaxSafety Survey (Datenstand 21. Mai 2022 [9]).

Impfstoff	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Impfsurveys
Comirnaty				
- ≥ 12 Jahre	0,7%	1,3%	1,0%	4.993.673
- 5 - 11 Jahre	0,4%	0,5%	-----	208.861
Spikevax	1,3%	3,1%	0,9%	165.091
Vaxzevria	1,1%	0,4%	1,0%	974.546
Nuvaxovid	2,3%	2,6%	1,9%	5.413

besuche oder das Aufsuchen von Krankenhausnotaufnahmen wie in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt aus:

Es belegt analog zu den Daten aus Deutschland, dass Kinder bis elf Jahre signifikant geringere Häufigkeiten gemeldeter AE haben. Zudem zeigt sich hier ein differenziertes Bild der gemeldeten Nebenwirkungsraten für die jeweiligen Impfstoffklassen.

Fazit

Es sollte allen bewusst sein, dass die geringere Virulenz der derzeit zirkulierenden SARS-CoV-2-Virusvarianten bereinigt um populationsbezogene Immunitätseffekte durch Impfung, mittlerweile verfügbare Behandlungsoptionen sowie adjustiert an Alter und (Ko)morbiditäten sich nicht in wesentlich niedrigeren Hospitalisierungsraten oder geringerer Sterblichkeit im Vergleich zu den vorher zirkulierenden Varianten niederschlägt [10].

Im Gegensatz dazu ist die Risikoperzeption für die unerwünschten Wirkungen der verfügbaren SARS-CoV-2-Impfstoffe derzeit in Deutschland ungleich höher und steht in keinem Verhältnis zu den weltweit vorliegenden Daten.

Es muss Aufgabe einer der Wissenschaft verpflichteten Ärzteschaft sein, Patienten verständlich, wertschätzend und richtig aufzuklären sowie den Verpflichtungen des Infektionsschutzgesetzes bei den Maßnahmen des Meldewesens und der Infektionsprävention nachzukommen. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Korrespondierender Autor
Dr. med. Thomas Grünewald
Klinik für Infektions- und Tropenmedizin
Abteilung Krankenhaus- und Umwelthygiene
Klinikum Chemnitz
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: t.grunewald@skc.de