

Langen, den 20.09.2021

## SICHERHEITSBERICHT

### Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.08.2021

**Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 156.360 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.08.2021. Bis zum 31.08.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 101.877.124 Impfungen durchgeführt, davon 76.982.568 Impfungen mit Comirnaty, 9.396.381 Impfungen mit Spikevax, 12.645.915 Impfungen mit Vaxzevria und 2.852.260 Impfungen mit dem COVID-19 Vaccine Janssen. 84.763 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 24.457 Verdachtsfälle zu Spikevax, 41.534 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 4.895 Meldungen zu COVID-19 Vaccine Janssen. In 711 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,5 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,15 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.....	3
2. Zusammenfassung und Fazit .....	3
2.1. Myokarditis und Perikarditis.....	3
2.2. Anaphylaxie .....	4
2.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS).....	6
2.4. Guillain-Barré-Syndrom .....	7
2.5. Idiopathatische Thrombozytopenische Purpura (ITP) oder Thrombozytopenie .....	7
2.6. Thrombose .....	7
3. COVID-19-Impfungen .....	8
4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen.....	9
4.1. Übersicht.....	9
4.2. Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen .....	11
4.3. Ausgang der gemeldeten Reaktionen .....	12
4.4. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen .....	13
5. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren .....	14
6. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI).....	19
6.1. Myokarditis und/oder Perikarditis .....	19
6.2. Anaphylaktische Reaktionen.....	23
6.3. Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	24
6.4. Thrombose mit Thrombozytopenie .....	26
7. Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI).....	27
7.1. Appendizitis.....	30
8. SafeVac-2.0-Erhebung .....	30
9. Anhang .....	31
9.1. Methodik .....	31
9.2. Literatur.....	34

## 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.

Im Folgenden werden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammengefasst, die das Paul-Ehrlich-Institut seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.08.2021 aus Deutschland erhalten hat.

## 2. Zusammenfassung und Fazit

### 2.1. Myokarditis und Perikarditis

Zu den bekannten, sehr seltenen Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe zählen Myokarditis und Perikarditis, wobei offenbar insbesondere junge Männer nach der zweiten Impfung betroffen sind. Typischerweise treten erste Beschwerden innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung auf.<sup>1-13</sup> Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels und Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels, der äußeren Umhüllung des Herzens. In beiden Fällen verursacht das körpereigene Immunsystem die Entzündung als Reaktion auf eine Infektion oder einen anderen Auslöser. Die publizierten Daten zeigen, dass die meisten Patienten mit einer Myo-/Perikarditis nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen gut auf Behandlung und Ruhe ansprechen und sich schnell besser fühlen.<sup>1-13</sup>

In einer kürzlich publizierten Studie aus Israel auf der Basis von Sekundärdaten wurde das Risiko einer Myokarditis bei Personen, die mit BNT162b2 (entspricht Comirnaty von BioNTech) geimpft worden waren, gegenüber dem Risiko ungeimpfter Personen untersucht. In der Studie wurde ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Myokarditis bei mit BNT162b2 (BioNTech) geimpften Personen im Alter von 16 Jahren und älter gegenüber nicht geimpften Personen festgestellt (Risikoverhältnis, 3,24; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,55 bis 12,44). Im Mittel wurden 2,7 zusätzliche Fälle einer Myokarditis pro 100.000 Personen festgestellt (95 %-KI 1,0 bis 4,6 zusätzliche Fälle pro 100.000 Personen). Gleichzeitig fanden die Autoren, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit einem deutlich höheren Myokarditis-Risiko assoziiert ist (Risikoverhältnis 18,28; 95 %-KI, 3,95 bis 25,12; Risikodifferenz 11,0 Ereignisse pro 100.000 Personen; 95 %-KI, 5,6 bis 15,8). Darüber hinaus schienen Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion ein wesentlich höheres Risiko für Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Herzbeutelentzündung, intrazerebrale Blutung und Thrombozytopenie zu haben als diejenigen, die mit BNT162b2 geimpft waren. Leider wurde in der Studie keine Alters- und Geschlechtsstratifizierung vorgenommen.<sup>14</sup>

Analysen von Sekundärdaten aus den USA weisen ebenso wie die Studie in Israel auf ein deutlich erhöhtes Myokarditisrisiko für infizierte Personen hin – hier war das Risiko 15fach erhöht (95 %-KI 14,1–17,2) bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu Personen ohne COVID-19 hin, wobei die Risikoerhöhung mit dem Alter variiert und bei Kindern < 16 Jahren und Personen im Alter von 75 Jahren und älter am höchsten war.<sup>15</sup> Beide Studien zeigen eindrücklich, wie wichtig es ist, ein Arzneimittelrisiko nicht isoliert, sondern im Kontext zum Nutzen zu betrachten.

Mehr als 86 Millionen Impfdosen Comirnaty und Spikevax sind bis einschließlich 31.08.2021 in Deutschland verimpft worden. Im Rahmen der Spontanberichterfassung sind bis zum 31.08.2021 insgesamt 792 Verdachtsmeldungen einer Myo-/Perikarditis unabhängig vom Kausalzusammenhang mit der jeweiligen Impfung berichtet worden, wobei die Melderate bei männlichen Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren am höchsten war, gefolgt von jungen Männern im Alter von 18 bis 29 Jahren.

## **2.2. Anaphylaxie**

Der mRNA-basierte COVID-19-Impfstoff Comirnaty wurde gleich zu Beginn der Impfkampagne im Dezember 2020 in Großbritannien und in den USA mit sehr

selteneren Fällen von Anaphylaxie assoziiert. Das Paul-Ehrlich-Institut hat daher Verdachtsmeldungen, die auf eine Anaphylaxie nach COVID-19-Impfung hinweisen, intensiv nachverfolgt und anhand einer international akzeptierten Falldefinition hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit klassifiziert. Die Melderate einer Anaphylaxie (Brighton Collaboration Level 1-4)<sup>16</sup> beträgt in Deutschland mit Stand 31.08.2021 ca. sechs Fälle auf eine Million Erstimpfungen für jeden der beiden mRNA-Impfstoffe und ca. ein bis zwei Fälle auf eine Million Zweitimpfungen. Die Melderate einer anaphylaktischen Reaktion nach Brighton Collaboration Level 1-4 ist für Vaxzevria in Deutschland etwa gleich hoch wie für die beiden mRNA-Impfstoffe und mit drei Fällen pro eine Million Impfungen etwas niedriger für den COVID-19 Impfstoff Janssen.

Gemäß Fachinformationen der beiden mRNA-Impfstoffe und von Vaxzevria sollte Personen, die nach der ersten Impfdosis eine anaphylaktische Reaktion entwickelt haben, keine zweite Impfdosis verabreicht werden. Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie von Krantz et al.<sup>17</sup> weisen nun darauf hin, dass 159 Personen, die nach mRNA-Impfung mit Sofortreaktionen (definiert als Reaktionen innerhalb von vier Stunden nach Impfung) oder möglichen allergischen Reaktionen reagiert haben, die zweite Dosis gut tolerierten. Dies galt auch für 19 Impflinge, die eine anaphylaktische Reaktion nach der ersten Dosis entwickelt hatten. Dies lässt vermuten, dass bei diesen Personen eine allergische, IgE-vermittelte Reaktionen nicht Ursache der Anaphylaxie war. In einer weiteren Studie aus Dänemark konnten 52 von insgesamt 55 Personen mit allergischen Reaktionen nach COVID-19-Impfung nach allergologischer Untersuchung gefahrlos erneut geimpft werden, darunter auch die Personen mit einer anaphylaktischen Reaktion (Falldefinition gemäß Brighton Collaboration) nach erster Impfung. Die Autoren stellten fest, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten ihrer Studie mit einer Sofortreaktion nach COVID-19-Impfstoff nach einer ordnungsgemäßen allergologischen Diagnostik gefahrlos wiedergeimpft werden konnten, da die Patienten zumeist keine echte allergische Reaktion aufwiesen.<sup>18</sup>

Um die impfenden Ärzte beim Umgang mit Personen mit positiver Allergianamnese in Bezug auf die COVID-19-Impfung zu unterstützen, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands ein Flussdiagramm entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt. Damit soll ein Beitrag zu einer größeren Sicherheit bei der

Anwendung von COVID-19-Impfstoffen geleistet werden ([www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)).

### **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>19-24</sup> Dieses Muster ähnelt der "atypischen" oder "autoimmunen" Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT).<sup>25</sup> Dabei scheint es sich ersten Ergebnissen<sup>26</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.

In Übereinstimmung mit Literaturdaten<sup>27</sup> weisen die Meldedaten aus Deutschland darauf hin, dass der initial vermutete Geschlechtsunterschied hinsichtlich des TTS-Risikos nicht besteht.

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), die Britische Gesellschaft für Hämatologie sowie die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie.<sup>28-30</sup>

Personen, bei denen innerhalb von drei Wochen nach der Impfung mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen eine Thrombozytopenie diagnostiziert wird, sollten aktiv auf Anzeichen einer Thrombose untersucht werden. Ebenso sollten Personen, bei denen nach der Impfung eine Thrombose auftritt, unverzüglich auf eine Thrombozytopenie untersucht werden. Wichtig ist, dass bei Patienten mit Thrombose und normalen Thrombozytenzahlen oder Patienten mit Thrombozytopenie ohne nachweisbare Thrombose nach Impfung ein frühes Stadium des TTS vorliegen kann. Daher sind in diesen Fällen unter Umständen wiederholte Untersuchungen auf TTS erforderlich.

## **2.4. Guillain-Barré-Syndrom**

Sehr selten können Personen, die mit Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen geimpft werden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) entwickeln. Eine Auswertung der bis 31.08.2021 gemeldeten GBS-Fälle ergibt kein Risikosignal für Comirnaty oder Spikevax, jedoch für die beiden Vektorimpfstoffe. Dabei können alle Altersgruppen betroffen sein. Die Melderate eines GBS nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff war sehr niedrig mit einer Meldung pro ca. 100.000 bzw. 133.000 Impfdosen.

## **2.5. Idiopathatische Thrombozytopenische Purpura (ITP) oder Thrombozytopenie**

Im Zusammenhang mit der Impfung mit Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen wurden Fälle einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) bzw. Thrombozytopenie mit und ohne Blutungen berichtet. In einer schottischen Studie <sup>31</sup> wurde für Vaxzevria außerdem ein leicht erhöhtes Risiko für ITP gefunden und in einer kürzlich publizierten Studie aus England <sup>32</sup> ein leicht erhöhtes Risiko für Thrombozytopenie im Zeitfenster 8-14 Tage nach erster Impfung, allerdings war in der englischen Studie das Risiko einer thrombozytopenie bei SARS-CoV-2 Infizierten höher als nach Impfung.

## **2.6. Thrombose**

In mehreren Studien wurde das potenzielle Thromboserisiko der COVID-19-Impfstoffe untersucht. Allerdings waren die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht konsistent. Während Pottegard et al. <sup>33</sup> in einer populationsbasierten Kohortenstudie in Dänemark und Norwegen für Vaxzevria ein erhöhtes venöses Thromboserisiko fanden, konnte dies von Burns et al. <sup>34</sup> in einer Studie in Katalonien/Spanien für Vaxzevria nicht festgestellt werden. Dagegen zeigte sich in der Studie in Katalonien ein Risikosignal für venöse Thrombosen nach der ersten Impfung mit Comirnaty und ein noch höheres Risiko für Patienten mit COVID-19. Da sich die Impfgruppen in der Studie in Katalonien unterschieden – mit jüngeren und gesünderen Personen, die mit Vaxzevria geimpft worden waren – sind die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht zu interpretieren. Kein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen nach Comirnaty wurde dagegen in der eingangs genannten Studie in Israel detektiert. <sup>14</sup> In einer schottischen Studie wurde weder ein erhöhtes

Risiko für venöse Thrombosen nach der ersten Dosis Comirnaty noch nach der ersten Dosis Vaxzevria festgestellt.<sup>31</sup> Soweit untersucht haben die genannten Studien keinen Hinweis auf vermehrte arterielle Thrombosen nach beiden Impfstoffen feststellen können. Dagegen wurde in einer englischen SCCS Studie, deren Ergebnisse wegen der zumeist niedrigen Schätzer insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren sind, ein sehr gering erhöhtes Risiko für arterielle Thrombosen in einem kurzen Zeitfenster nach der ersten Impfung mit Comirnaty gefunden.<sup>32</sup>

Sofern in den Studien auch SARS-CoV-2 Infektionen und das Risiko für Thrombosen untersucht wurden, war das Risiko nach Virusinfektion stets höher als nach Impfung.

Eine Analyse der Spontanmeldungen aus Deutschland zu Herzinfarkten und Lungenembolien ergab kein Signal für alle vier Impfstoffe. Die Meldungen einer Sinusvenenthrombose ohne Angabe einer Thrombozytopenie nach Vaxzevria an das Paul-Ehrlich-Institut waren im Zeitintervall bis zum 31.08.2021 höher als statistisch zufällig erwartet, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Fälle wegen fehlender Angaben der Thrombozytenzahl in Wirklichkeit einem TTS entsprechen. Für Comirnaty, Spikevax und COVID-19 Vaccine Janssen konnte kein Risikosignal hinsichtlich Sinusvenenthrombosen identifiziert werden. Auch wenn überhaupt ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen nach COVID-19-Impfstoffen bestehen könnte, scheint das Thromboserisiko bei COVID-19 jedoch deutlich höher zu sein.

Am 16.08.2021 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Impfpflicht für alle Kinder und Jugendliche ab dem Alter von zwölf Jahren ausgesprochen und damit die initiale Impfpflicht erweitert. Aufgrund der Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut bei Kindern und Jugendlichen ergibt sich für Comirnaty ein Nebenwirkungsprofil, das vergleichbar ist mit dem bei Erwachsenen.

### **3. COVID-19-Impfungen**

In Tabelle 1 sind die bis zum 31.08.2021 in Deutschland nach den Angaben des Robert Koch-Instituts verimpften Dosen der COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe aufgeführt. 43.454.685 Menschen waren bis zu diesem Zeitpunkt bereits als vollständig geimpft verzeichnet.



**Tabelle 1: Bis zum 31.08.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe** (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich)

<b>Impfstoff</b>	<b>Gesamt</b>	<b>1. Dosis</b>	<b>2. Dosis</b>
Comirnaty	76.982.568	37.831.661	39.150.907
Spikevax	9.396.381	4.398.792	4.997.589
Vaxzevria	12.645.915	9.214.941	3.430.974
COVID-19 Vaccine Janssen*	2.852.260	(2.852.260)	2.852.260
<b>GESAMT</b>	<b>101.877.124</b>	<b>51.445.394</b>	<b>50.431.730</b>

\*Bei dem COVID-19-Impfstoff der Firma Janssen besteht das Impfschema aus einer Dosis, daher werden die einmal mit diesem Impfstoff geimpften Personen als vollständig geimpft gezählt.

## **4. Verdachtsfallmeldungen und Melderaten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen**

### **4.1. Übersicht**

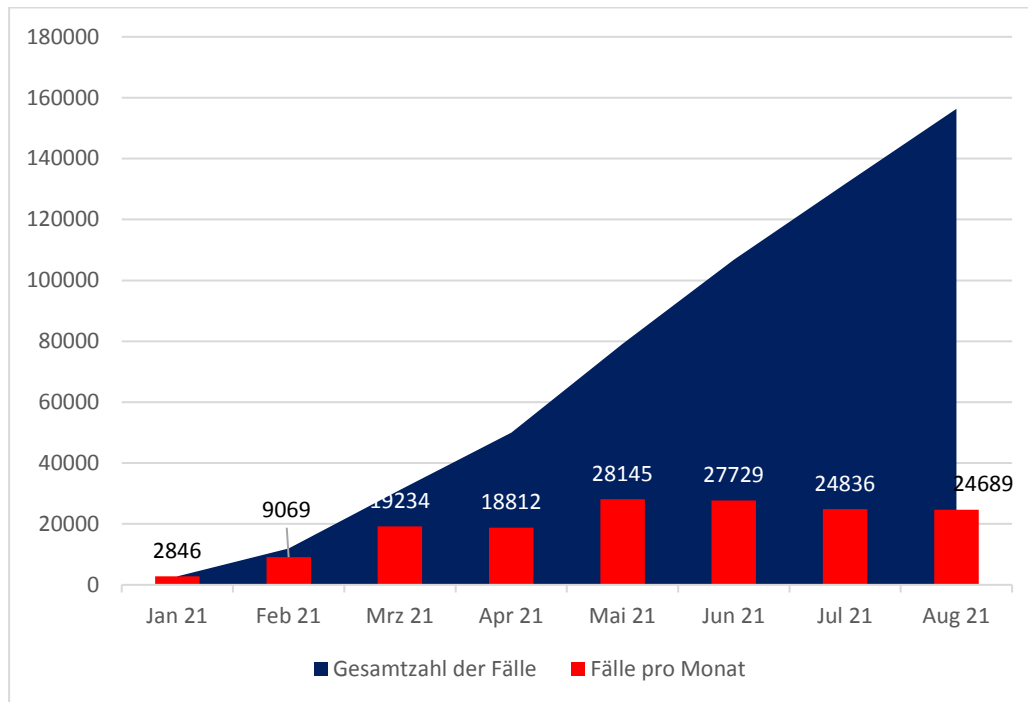
Bis zum 31.08.2021 wurden in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 156.360 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland registriert. Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 1,5 Verdachtsfälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,15 Verdachtsfälle (aufgerundet) pro 1.000 Impfdosen. In Tabelle 2 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 31.08.2021 in Deutschland für die verschiedenen bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

**Tabelle 2: 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 31.08.2021**

Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	84.763	9.069 (10,7%)	1,1	0,1
Spikevax	24.457	1.072 (4,7%)	2,6	0,1
Vaxzevria	41.534	4.465 (10,8%)	3,3	0,4
COVID-19-Impfstoff Janssen	4.895	317 (6,5%)	1,7	0,1
Impfstoff unbekannt	711	199 (28,0%)		
<b>GESAMT</b>	<b>156.360</b>	<b>15.122 (9,7 %)</b>	<b>1,5</b>	<b>0,15</b>

Die Anzahl der Verdachtsfälle einer Nebenwirkung, die dem Paul-Ehrlich-Institut kumulativ und pro Monat gemeldet wurden, ist in Abbildung 1 dargestellt.

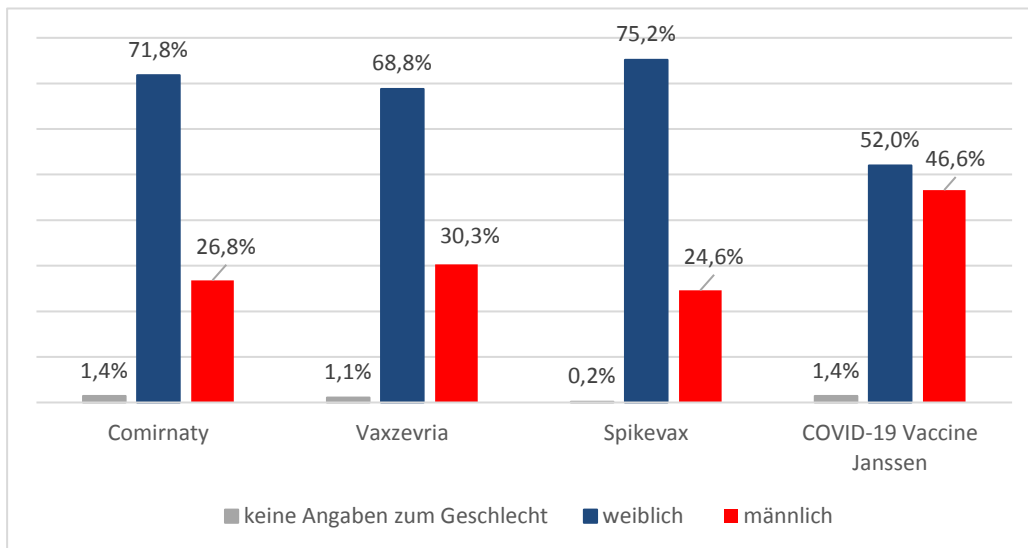
**Abbildung 1: Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut seit 01.01.2021 (kumulativ und pro Monat)**



#### 4.2. Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen

In Abbildung 2 ist die prozentuale Geschlechterverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

**Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit verschiedenen COVID-19-Impfstoffen**

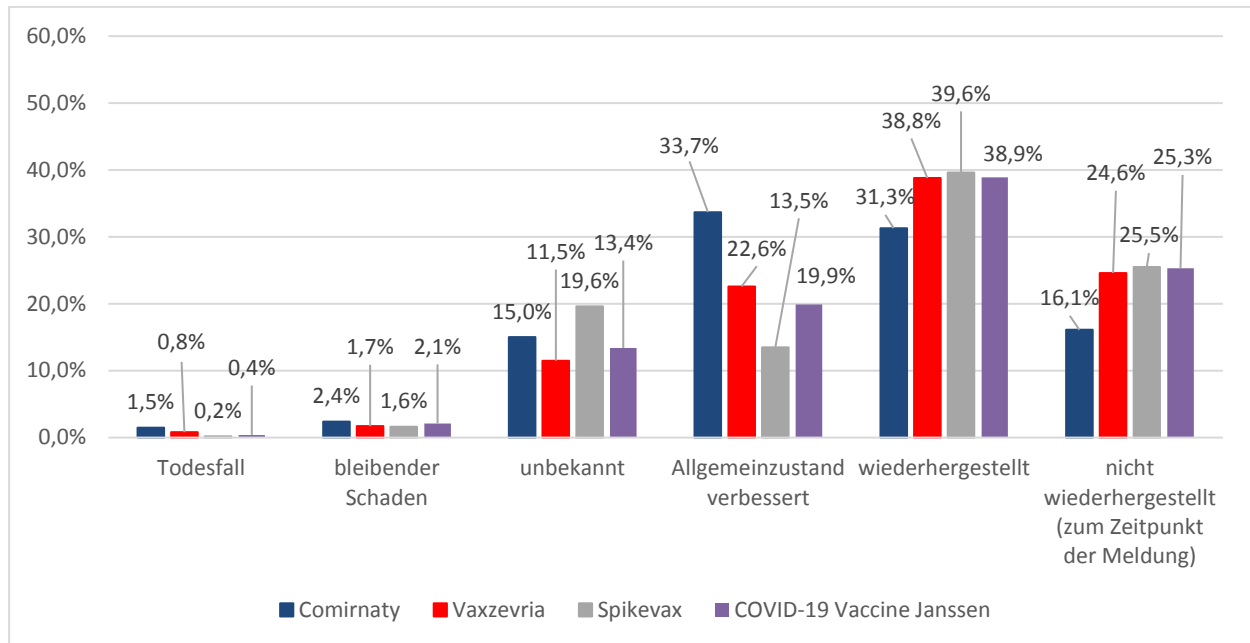


Unter Berücksichtigung der kalkulierten Impfquote bei Frauen und Männern (52 % Impfquote bei Frauen) sind offenbar vergleichsweise mehr Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Impfung von Frauen berichtet worden.

#### 4.3. Ausgang der gemeldeten Reaktionen

In Abbildung 3 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

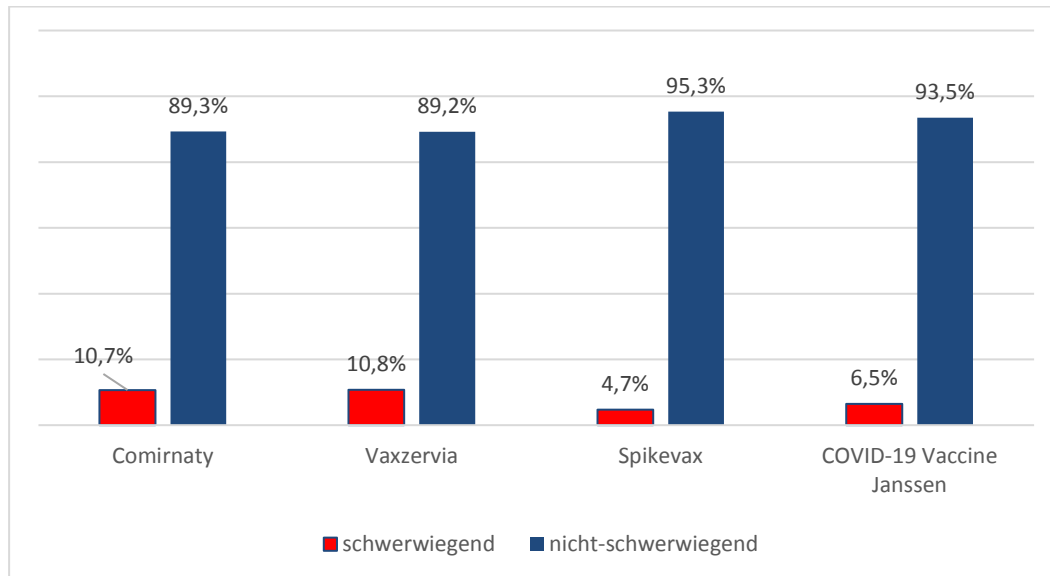
**Abbildung 3: Ausgang der gemeldeten Reaktionen in Prozent aller gemeldeten Ereignisse zu einem Impfstoff, dargestellt für einzelne COVID-19-Impfstoffe**



#### 4.4. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 15.122 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. 9.069 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 1.072 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit Spikevax, 4.465 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria und 317 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19 Vaccine Janssen auf. In 199 Verdachtsfällen wurde der Name des Impfstoffs nicht angegeben. In Abbildung 4 sind die prozentualen Anteile der Meldungen schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

**Abbildung 4: Anteil der gemeldeten schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe**



In 1.450 Verdachtsfallmeldungen wurde über einen tödlichen Ausgang in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur Impfung berichtet. Eine Analyse der Daten ergibt keine wesentliche Änderung zur Auswertung der vorhergehenden Sicherheitsberichte.

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

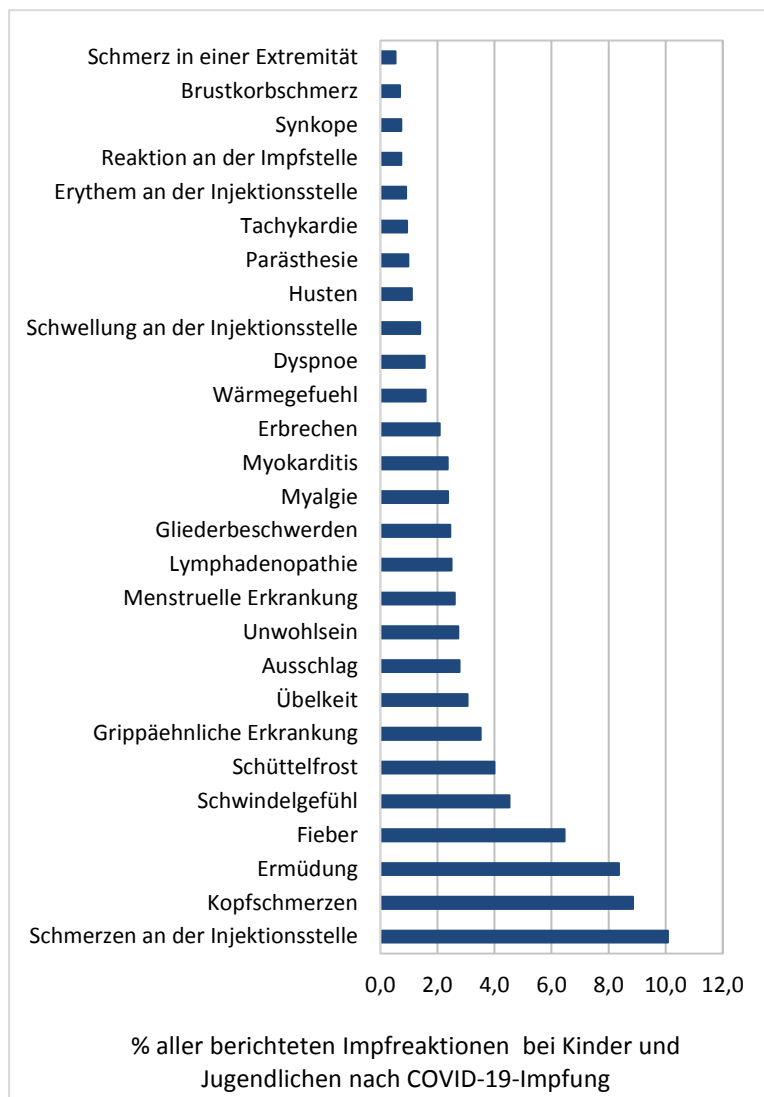
Seit dem 31.05.2021 ist Comirnaty auch für die Impfung von 12- bis 15-Jährigen zugelassen und seit dem 23.07.2021 ist Spikevax für die Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen zugelassen. Beide Impfstoffe sind damit ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen. Am 16.08.2021 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) die COVID-19-Impfempfehlung für alle Kinder und Jugendliche ab dem Alter von zwölf Jahren ausgesprochen und damit die initiale Impfempfehlung erweitert.

Dem Paul-Ehrlich-Institut sind seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 insgesamt 1.228 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung gemeldet worden, in denen bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen mindestens eine Impfreaktion berichtet worden ist. Bei 1.183 Fällen wurde der

Impfstoff Comirnaty und in zwölf Fällen wurde der Impfstoff Spikevax verimpft. Obwohl aktuell nur die beiden mRNA-Impfstoffe für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen sind, wurden dem Paul-Ehrlich-Institut auch 25 Verdachtsfälle zu Vektor-basierten Impfstoffen berichtet. Insgesamt 14,1 % der Meldungen beschrieben schwerwiegende unerwünschte Reaktionen.

Bezogen auf die extrapolierten Impfdosen (siehe Methodik) sind dies 0,67 Verdachtsfallmeldungen auf 1.000 Impfdosen Comirnaty. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Ermüdung und Fieber berichtet (Abbildung 5).

**Abbildung 5: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen in Prozent aller berichteten unerwünschten Reaktionen nach COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen** (mehrere Reaktionen können pro Fall berichtet werden)



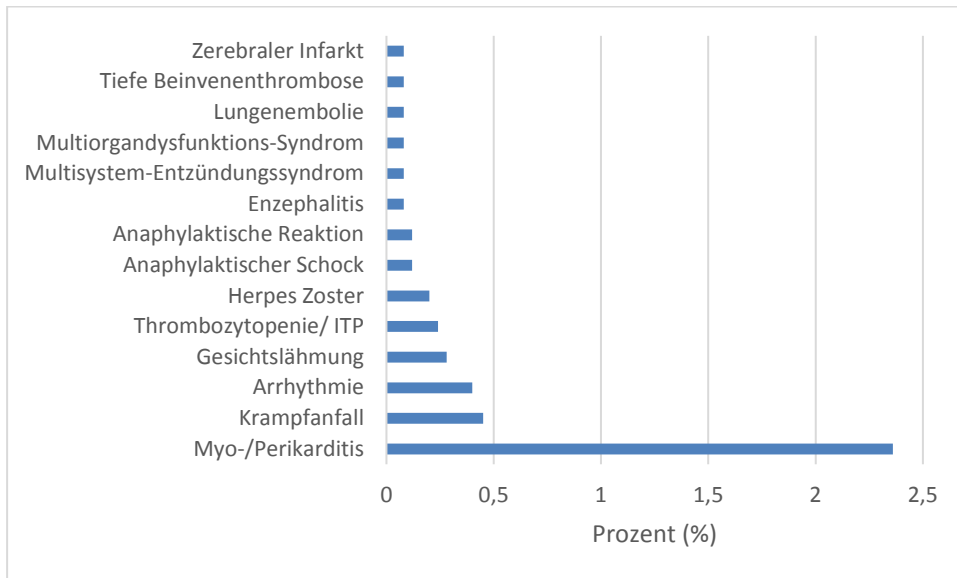
57,6 % der Impflinge waren zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wieder hergestellt oder auf dem Weg der Besserung, 27,3 % waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt und bei 16 % der Kinder und Jugendlichen war der Ausgang unbekannt. Drei der 1.228 Verdachtsfallmeldungen beziehen sich auf einen tödlichen Ausgang im Abstand von zwei bis 24 Tagen nach Impfung mit Comirnaty. Alle drei Fälle betreffen männliche Kinder bzw. Jugendliche. Bei



zwei der verstorbenen Betroffenen bestanden schwere Vorerkrankungen. Berichtet wurden Multiorganversagen, Lungenblutung, disseminierte intravasale Gerinnung, septischer Schock und Fieber in einem Fall, Fieber und zirkulatorischer Kollaps im zweiten Fall und Lungenembolie im dritten Fall. In allen drei Fällen ist der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung bisher nicht beurteilbar. In allen drei Fällen sind jedoch Beschwerden und der Verlauf unterschiedlich. Es zeigten sich keine klinischen Gemeinsamkeiten.

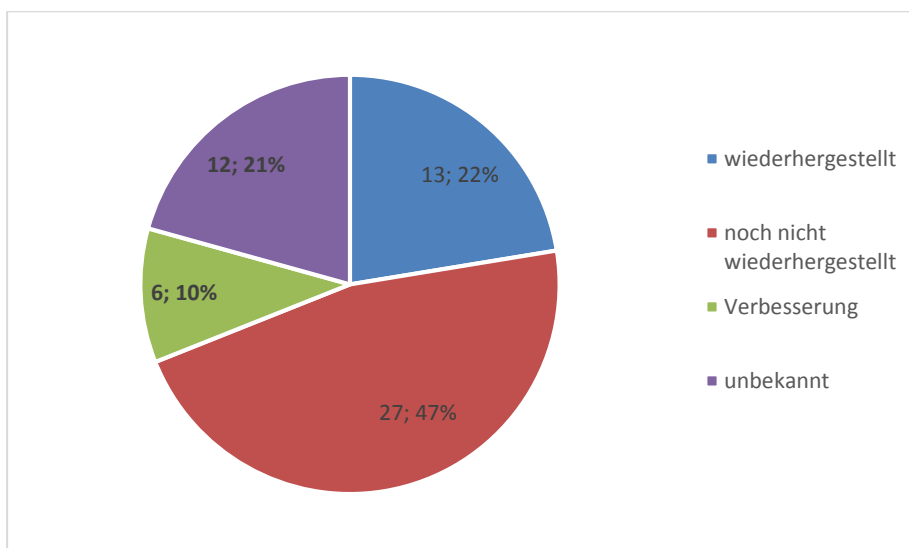
Der prozentuale Anteil unerwünschter Reaktionen von besonderem Interesse nach beiden mRNA-Impfstoffen, die mehr als einmal berichtet wurden, ist bezogen auf die Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen, in Abbildung 6 aufgeführt. Dabei fallen ähnlich wie bei Erwachsenen Meldungen einer Myo-/Perikarditis auf. Bis zum 31.08.2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 58 Meldungen einer Myo-/Perikarditis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren berichtet. Es waren 53 Jungen und vier Mädchen (n=54 Fälle einer Myokarditis, n=3 Fälle einer isolierten Perikarditis) betroffen. Bei einem 13 Jahre alten Kind mit einer Myokarditis nach zweiter Comirnaty-Impfung war das Geschlecht nicht angegeben worden. Bei männlichen Kindern und Jugendlichen traten die Reaktionen in 36 Fällen nach der zweiten Impfung und in 14 Fällen nach der ersten Impfung auf. In drei Meldungen wurde keine Angabe zur Impfdosis gemacht. Bei weiblichen Kindern und Jugendlichen traten die Reaktionen jeweils zweimal nach der ersten und zweimal nach der zweiten Dosis auf. Die Melderate einer Myo-/Perikarditis betrug bei männlichen Kindern bzw. Jugendlichen 1 Fall auf 17.271 Impfdosen und bei weiblichen Kindern bzw. Jugendlichen 1 Fall auf 212.766 Impfdosen. Ein Vergleich der gemeldeten mit den statistisch zufällig erwarteten Fällen einer Myokarditis (Hintergrundrate ermittelt anhand von Versichertendaten aus Deutschland aus dem Jahr 2020) innerhalb eines Zeitintervalls von 21 Tagen ergab für Jungen eine erwartete Anzahl von Myokarditiden von 5,6 bis 7,6 Fällen (Analyse 1) auf Basis der kalkulierten Impfrate (Analyse 2) unter Berücksichtigung der Untererfassung der Impfquote). Berichtet wurden 51 Fälle. Bei weiblichen Kindern und Jugendlichen mit Myokarditis entsprach die erwartete Zahl dem gemeldeten Wert (n=3).

**Abbildung. 6: Meldungen über unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse, die mehr als einmal berichtet wurden; dargestellt als prozentualer Anteil aller gemeldeten unerwünschten Reaktionen**



Der Ausgang der unerwünschten Reaktionen einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty zum Zeitpunkt der Meldung ist in Abbildung 7 dargestellt.

**Abbildung 7: Ausgang der Reaktionen einer Myo-/Perikarditis**



Bei einer Jugendlichen wurde ein Pädiatrisches Inflammatorisches Multiorgansyndrom (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS, multisystem inflammatory syndrom, auch als multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, bezeichnet) im zeitlichen Zusammenhang von etwa vier Wochen nach Comirnaty-Impfung berichtet. Der Fall entspricht dem Level 1 der Falldefinition der Brighton Collaboration. Umfangreiche diagnostische Untersuchungen haben andere Ursachen einschließlich einer asymptomatischen zurückliegenden bzw. koinzidenten COVID-19-Infektion weitestgehend ausschließen können, sodass ein Zusammenhang mit der Impfung wahrscheinlich ist. Die Jugendliche ist inzwischen wieder genesen. Zwei weitere Fälle beschreiben ebenfalls Reaktionen, die auf PIMS (MIS-C) hindeuten könnten. Beide Meldungen sind derzeit abschließend noch nicht zu beurteilen, da noch weitere Informationen ausstehen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat eine umfangreiche Analyse der Meldungen durch den Ausschuss für Risikobewertung innerhalb der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) angekündigt. 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.

## **6. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)**

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

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

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, die sich mit 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.

In den Tabellen 3 und 4 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.

**Tabelle 3: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Comirnaty nach Alter, Geschlecht und Impfdosis**

COMIRNATY									
	Gesamt	Männer				Frauen			
Alter (Jahren)		D1	D2	D k.A.	heterol. Schema	D1	D2	D k.A.	heterol. Schema
12-17	58	14	36	3	0	2	2	0	0
18-29	221	31	120	26	2	9	22	8	2
30-39	121	25	40	11	1	13	17	14	0
40-49	86	14	24	4	1	12	21	7	2
50-59	77	11	17	6	2	11	18	12	0
60-69	40	6	10	3	2	7	8	3	0
70-79	29	4	12	1	1	4	6	1	0
80+	11	2	2	1	0	2	3	1	0
k.A.	60	17	15	8	1	10	4	3	0
<b>Gesamt</b>	<b>703</b>	<b>124</b>	<b>276</b>	<b>63</b>	<b>10</b>	<b>70</b>	<b>101</b>	<b>49</b>	<b>4</b>

D= Impfdosis; k.A.: Dosis nicht mitgeteilt; heterol. Schema: heterologes Impfschema; bei 6 Meldungen fehlt die Angabe des Geschlechts. Die Impflinge waren 13, 28, 47 und 62 Jahre alt, in zwei Fällen wurde auch kein Alter angegeben.



**Tabelle 4: Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach Spikevax nach Alter, Geschlecht und Impfdosis**

SPIKEVAX									
	Gesamt	Männer				Frauen			
Alter (Jahren)		D1	D2	D k.A.	heterol. Schema	D1	D2	D k.A.	heterol. Schema
12-17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18-29	48	3	25	12	0	0	7	1	0
30-39	20	2	13	0	0	2	1	0	2
40-49	5	2	2	0	0	0	1	0	0
50-59	11	0	5	0	0	2	3	1	0
60-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-79	1	0	1	0	0	0	0	0	0
80+	1	1	0	0	0	0	0	0	0
k.A.	3	0	1	1	0	0	0	1	0
<b>Gesamt</b>	<b>89</b>	<b>8</b>	<b>47</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

D= Impfdosis; k.A.: Dosis nicht mitgeteilt; heterol. Schema: heterologes Impfschema

Zum Zeitpunkt der Auswertung war in einer ganzen Reihe von Fällen einer Myo-/Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung von Comirnaty unbekannt, ob diese nach erster oder zweiter Impfdosis auftraten, daher wurde keine Melderate bezogen auf die Impfdosis ermittelt. Die Melderaten bei Männern und Frauen nach Altersgruppe unter Berücksichtigung der Daten des Digitalen Impfquotenmonitoring (DIM) des Robert Koch-Instituts und der Daten einer repräsentativen Anzahl niedergelassener, impfender Ärzte sind in Tabelle 5 dargestellt. In der Sensitivitätsanalyse wurde eine potenzielle Untererfassung der Impfquote berücksichtigt. Es zeigt sich eine höhere Melderate bei Männern, insbesondere bei jungen Männern im Alter von 18 bis 29 Jahren im Vergleich zu Frauen.

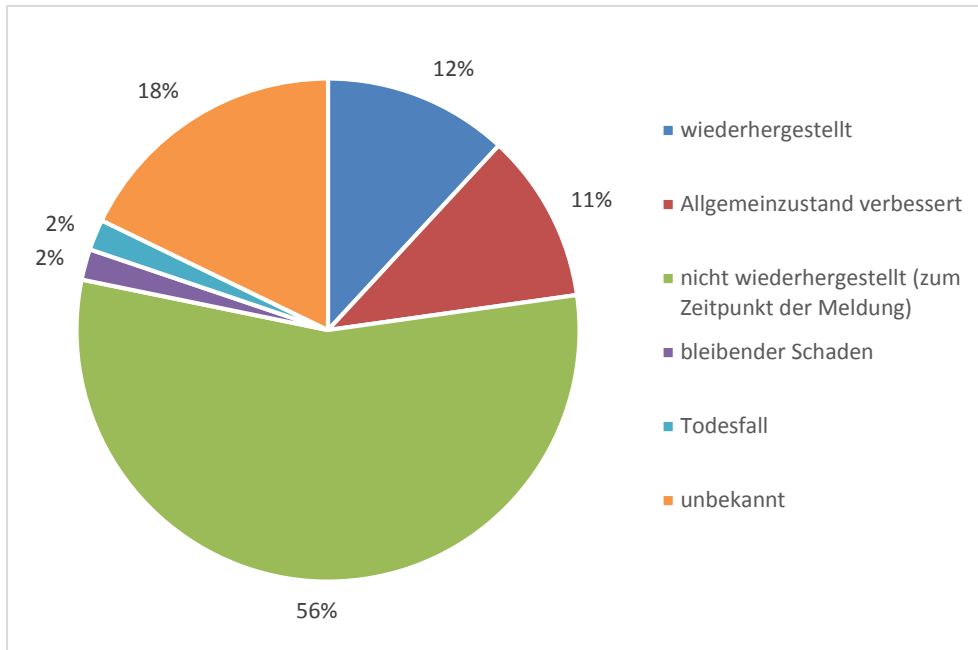
**Tabelle 5: Melderate einer Myo-/Perikarditis bezogen auf 100.000 Impfdosen nach Geschlecht und Altersgruppen nach Comirnaty und Spikevax. Die Sensitivitätsanalyse berücksichtigt eine potenzielle Untererfassung der Impfquote.**

Altersgruppe	Comirnaty				Spikevax			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Jahren	Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Sensitivitätsanalyse Berichtsrate pro 100.000 Dosen	Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Sensitivitätsanalyse Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Sensitivitätsanalyse Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen	Sensitivitätsanalyse Berichtsrate pro 100.000 Impfdosen
12-17	5,79	4,33	0,47	0,35	-			
18-29	4,28	3,20	0,92	0,69	4,60	2,05	0,91	0,68
30-39	1,74	1,311,61	0,97	0,72	1,78	0,92	0,64	0,48
40-49	0,96	0,72	0,82	0,61	0,55	0,26	0,14	0,10
50-59	0,51	0,38	0,53	0,40	0,51	0,42	0,62	0,46
60-69	0,37	0,28	0,28	0,21	0	0	0	0
70-79	0,37	0,27	0,18	0,14	0,25	0,09	0	0
80+	0,12	0,09	0,10	0,07	0,48	0,15	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>1,33</b>	<b>0,99</b>	<b>0,54</b>	<b>0,40</b>	<b>1,46</b>	<b>0,71</b>	<b>0,44</b>	<b>0,33</b>

Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Impfstoff Vaxzevria wurden 55 Fälle einer Myokarditis und nach COVID-19 Vaccine Janssen 15 Fälle berichtet.

Der Ausgang der Myo-/Perikarditis nach Gabe eines der vier COVID-19-Impfstoffe ist in Abbildung 8 dargestellt. In der Mehrzahl der Meldungen war der Ausgang der Reaktionen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abschließend beurteilbar.

**Abbildung 8: Ausgang der Meldungen einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19- Impfstoff-Gabe**



Es wurden 13 Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung gemeldet: acht Männer und fünf Frauen im Alter von 34 bis 87 Jahren (mittleres Alter 61 Jahre). Neun Meldungen bezogen sich auf Comirnaty, drei Meldungen auf COVID-19 Vaccine Janssen und eine auf Vaxzevria. In keinem der genannten Fälle hat das Paul-Ehrlich-Institut einen ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen Impfung feststellen können, da andere Ursachen, die zum Teil im Rahmen einer Autopsie festgestellt wurden, wahrscheinlicher waren oder weil die klinischen Informationen so limitiert waren, dass eine Bewertung des Zusammenhangs nicht möglich war.

Zusätzlich wurden dem Paul-Ehrlich-Institut drei Fälle berichtet, bei denen erst im Rahmen einer Autopsie Hinweise auf eine Myokarditis gefunden wurden (siehe Sicherheitsbericht Nr. 13 vom 19.08.2021).

## 6.2. Anaphylaktische Reaktionen

Bis zum 31.08.2021 wurden 399 Meldungen anaphylaktischer Reaktionen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration<sup>16</sup> (BC)-Level 1-4 bewertet (siehe Tabelle 6). 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.

**Tabelle 6: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle nach Impfstoff und Dosis**

Impfstoff	Comirnaty			Spikevax			Vaxzevria		Janssen	Gesamt
	1	2	k.A.	1	2	k.A.	1	2	1	
BC-Level 1	78	28	1	8	2	0	27	1	0	145
BC-Level 2	54	21	5	2	1	0	13	1	3	100
BC-Level 3	7	1	0	1	1	0	0	0	0	10
<b>Gesamt BC-Level 1-3</b>	139	50	6	11	4	0	40	2	3	<b>255</b>
BC-Level 4	81	22	5	16	0	3	13	0	4	144
<b>Gesamt BC-Level 1-4</b>	<b>220</b>	<b>72</b>	<b>11</b>	<b>27</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>53</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>399 <sup>1)</sup></b>

1) Zusätzlich wurde eine Anaphylaxie BC-Level 1 ohne Angabe des COVID-19 Impfstoffs gemeldet

### 6.3. 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 214 Fälle eines GBS/MFS berichtet, davon zwei Fälle nach Vaxzevria mit einem tödlichen Verlauf. Neun Patienten



(n=8 Vaxzevria, n=1 Spikevax) mussten intensivmedizinisch behandelt und teils invasiv beatmet werden.

**Tabelle 7: Altersverteilung der gemeldeten GBS-/MFS-Fälle nach COVID-19-Impfung**

Altersgruppe	Anzahl gemeldeter GBS-/MFS-Fälle nach Impfstoff			
	Vaxzevria	Comirnaty	Spikevax	Janssen
bis 19 Jahre	0	1	0	0
20-29 Jahre	4	5	0	2
30-39 Jahre	8	13	0	1
40-49 Jahre	14	9	1	7
50-59 Jahre	30	18	1	7
60-69 Jahre	23	14	2	9
70-79 Jahre	13	13	2	0
80+ Jahre	1	8	3	2
keine Angabe	2	1	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>95</b>	<b>82</b>	<b>9</b>	<b>28</b>
Mittelwert Alter (Jahren)	55,6	56	69,2	54,2
Melderate pro 100.000 Impfdosen	0,75	0,11	0,10	0,98

**Tabelle 8: Anzahl gemeldeter GBS/MFS-Fälle nach Impfstoff gemäß der Falldefinition der Brighton Collaboration<sup>35</sup>**

	Vaxzevria	Comirnaty	Spikevax	Janssen	Gesamt
BC-Level 1	36	11	1	10	58
BC-Level 2	10	10	2	1	23
BC-Level 3	4	4	0	2	10
<b>Gesamt BC-Level 1-3</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>91</b>
BC-Level 4	45	57	6	15	123
<b>Gesamt BC-Level 1-4</b>	<b>95</b>	<b>82</b>	<b>9</b>	<b>28</b>	<b>214</b>

Eine Observed-versus-Expected-Analyse ergab kein Risikosignal für die beiden mRNA-Impfstoffe, jedoch für beide Vektorimpfstoffe (rot gekennzeichnet). Das Signal für beide Vektorimpfstoffe blieb in einer Sensitivitätsanalyse auch unter Berücksichtigung einer höheren Impfquote bestehen. Als Hintergrundinzidenz wurden Angaben in einer wissenschaftlich hochwertige Publikation (Levison et al 2019, siehe Tabelle 9) aus Dänemark genutzt. Zu beachten ist allerdings, dass andere Untersuchungen auch höhere Hintergrundinzidenzen berichtet haben, die dann zu einem niedrigeren standardisierten Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR) führen würden.

**Tabelle 9: Observed-versus-Expected-Primäranalysen für GBS nach Impfstoff**

	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall) <sup>1</sup>	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95 % CI Comirnaty	Anzahl Fälle Moderna	SMR 95 % CI Moderna	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95 % CI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen	SMR 95 % CI Janssen
Gesamt	1,77 (1,70–1,84)	14	49	0,94 (0,69-1,24)	6	0,94 (0,35-2,05)	48	5,59 (4,13-7,42)	10	5,17 (2,48-9,50)
		30	61	0,55 (0,42-0,70)	8	0,59 (0,25-1,15)	81	4,41 (3,50-5,48)	22	5,31 (3,32-8,03)
		42	69	0,44 (0,34-0,56)	9	0,47 (0,22-0,89)	84	3,26 (2,60-4,04)	23	3,96 (2,51-5,94)

<sup>1</sup>Levison et al. 2019 Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. Clinical Epidemiology 11 275–283

#### 6.4. Thrombose mit Thrombozytopenie

Für Vaxzevria wurden insgesamt 174 Fälle einer Thrombose mit gleichzeitiger Thrombozytopenie berichtet. Betroffen waren 103 Frauen und 70 Männer. In einem Fall wurde das Geschlecht nicht berichtet. 169 Fälle bezogen sich auf die erste Impfdosis. Bei fünf Patienten trat eine Thrombose mit Thrombozytopenie nach der zweiten Impfung auf. Das Zeitintervall zwischen zweiter Impfung mit Vaxzevria und dem Reaktionsbeginn lag in diesen Fällen zwischen einem und sieben Tagen. Die Gesamtmelderate beträgt 1,38 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen. Bezogen auf die erste Impfung betrug die Melderate 1,83 auf 100.000 Impfdosen und auf die zweite Impfung 0,15 auf 100.000 Impfdosen.

Nach Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen wurde im Vergleich zum letzten Sicherheitsbericht kein neuer Fall gemeldet. Die Gesamtzahl der Meldungen einer Thrombose mit Thrombozytopenie beträgt 13 mit einer Melderate von 0,46 auf 100.000 Impfdosen.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden kumulativ 24 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Comirnaty bei elf Frauen und 13 Männern im Alter

zwischen 28 und 99 Jahren mitgeteilt. Zumeist fehlen Angaben zur Thrombozytenzahl. Drei Meldungen nach Spikevax beschreiben eine Thrombose (n=2 mit unbekannter Lokalisation, n=1 Sinusvenenthrombose) und eine Thrombozytopenie. Die Melderate einer Thrombose mit Thrombozytopenie beträgt für beide mRNA-Impfstoffe 0,03 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen.

## **7. Weitere unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)**

Die Anzahl der unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) nach Impfstoffgabe sowie der Vergleich mit der Anzahl der Erkrankungen, die aufgrund der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung unabhängig von einer Impfung erwartet würde, wird vom Paul-Ehrlich-Institut in einer Observed-versus-Expected-Analyse (OvE-Analyse, siehe Methodik im Anhang) kalkuliert. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt. Ein erhöhtes OvE (rot gekennzeichnet) weist darauf hin, dass eine größere Anzahl an Berichten einer bestimmten Erkrankung nach der Verabreichung des jeweiligen Impfstoffs gemeldet wurde, als dies statistisch zufällig in der geimpften Population zu erwarten gewesen wäre. 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 31.08.2021 mit bekanntem Zeitintervall zwischen Impfung und ersten Symptomen (Time-To-Onset, TTO) eingegangen.

Für die folgenden Erkrankungen ergab sich aufgrund der Zahl der Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut kein Risikosignal innerhalb von 14 bzw. 30 Tagen nach allen vier zugelassenen COVID-19-Impfstoffen: akute demyelinisierende Enzephalomyelitis, akuter Herzinfarkt, Arthritis, Enzephalitis, Fazialisparese, Herpes Zoster, Lungenembolie ohne Angabe einer Thrombozytopenie und Transverse Myelitis (Tabelle 10).

### Table 10: Observed-versus-Expected-Analysis

Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR), Analyse mit Fallzahlen bis zum 31.08.2021 und Impfungen bis zum 31.08.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Lungenembolie wurden Meldungen einer Lungenembolie ohne Thrombose berücksichtigt.

AESI	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95 % CI Comirnaty	Anzahl Fälle Spikevax	SMR 95 % CI Spikevax	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95 % CI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen	SMR 95 % CI Janssen
ADEM	6,14 (6,00–6,29) <sup>1</sup>	14	5	0,028 (0,009–0,064)	1	0,045 (0,001–0,252)	3	0,101 (0,021–0,295)	0	-
		30	6	0,015 (0,006–0,034)	3	0,063 (0,013–0,185)	3	0,047 (0,010–0,137)	0	-
Akuter Myokardinfarkt	334,7 <sup>2</sup>	14	153	0,015 (0,013–0,018)	12	0,010 (0,005–0,017)	62	0,038 (0,029–0,049)	7	0,019 (0,008–0,039)
		30	187	0,009 (0,008–0,010)	17	0,007 (0,004–0,011)	79	0,023 (0,018–0,028)	10	0,013 (0,006–0,023)
Arthritis	580,30 (558,87–602,55) <sup>3</sup>	14	82	0,005 (0,004–0,006)	11	0,005 (0,003–0,009)	43	0,015 (0,011–0,021)	2	0,0032 (0,0004–0,0114)
		30	98	0,0028 (0,0022–0,0033)	13	0,003 (0,002–0,005)	48	0,008 (0,006–0,011)	2	0,0015 (0,0002–0,0053)
Enzephalitis	59,4 (52,86–66,75) <sup>3</sup>	14	16	0,009 (0,005–0,015)	3	0,014 (0,003–0,041)	25	0,087 (0,056–0,128)	0	-
		30	25	0,007 (0,004–0,010)	8	0,017 (0,008–0,034)	28	0,045 (0,030–0,066)	0	-
Fazialisparese	25,2 (21,7–28,7) <sup>4</sup>	14	336	0,45 (0,40–0,50)	30	0,33 (0,22–0,47)	57	0,47 (0,35–0,60)	10	0,36 (0,17–0,67)
		30	402	0,25 (0,23–0,28)	41	0,21 (0,15–0,29)	90	0,34 (0,28–0,42)	19	0,32 (0,19–0,50)
Herpes Zoster	579 (564–593) <sup>5</sup>	14	498	0,029 (0,027–0,032)	40	0,019 (0,014–0,026)	125	0,045 (0,037–0,053)	40	0,063 (0,045–0,086)
		30	639	0,017 (0,016–0,019)	58	0,013 (0,010–0,017)	170	0,028 (0,024–0,033)	58	0,043 (0,032–0,055)
Lungenembolie ohne Thrombozytopenie	81 (72–90) <sup>6</sup>	14	308	0,13 (0,11–0,14)	41	0,14 (0,10–0,19)	143	0,36 (0,31–0,43)	17	0,19 (0,11–0,31)
		30	413	0,08 (0,07–0,09)	56	0,09 (0,07–0,12)	193	0,23 (0,20–0,26)	23	0,12 (0,08–0,18)
Transverse Myelitis	2,53 (1,44–4,45) <sup>3</sup>	14	3	0,040 (0,008–0,117)	0	-	1	0,082 (0,002–0,454)	0	-
		30	3	0,019 (0,004–0,055)	0	-	5	0,190 (0,062–0,444)	1	0,169 (0,004–0,940)

<sup>1</sup> ADVANCE Project: Williams et al. 2021 Incidence Rates of Autoimmune Diseases in European Healthcare Databases: A Contribution of the ADVANCE Project. Drug Safety (2021) 44:383–395 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01031-1>;  
<sup>2</sup>Keller K (2019) Sex-specific differences regarding seasonal variations of incidence and mortality in patients with myocardial infarction in Germany. International journal of cardiology 287:132-138; <sup>3</sup> ACCESS Projekt (BIPS 2017); <sup>4</sup> Katusic et al. 1986 Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol 20: 622-627; <sup>5</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; <sup>7</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.

Ein Risikosignal ergab sich hinsichtlich Sinusvenenthrombose (ohne Angabe einer Thrombozytopenie) für Vaxzevria. Dieses Signal wird vom Paul-Ehrlich-Institut weiter beobachtet. Es ist nicht auszuschließen, dass in einzelnen Fällen eine Thrombozytopenie nicht berichtet wurde, also in Wirklichkeit ein TTS vorlag. Die Anzahl der Meldungen einer Thrombozytopenie/ITP nach Vakzevria war in den Zeitintervallen 14, 30 und 42 Tagen nach Impfung erhöht. Eine vorübergehende Thrombozytopenie ist für diesen Impfstoff als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt. Für COVID-19 Vaccine Janssen war die Anzahl der gemeldeten Fälle einer Thrombozytopenie/ITP zwar höher als erwartet, dies war jedoch lediglich im Intervall 30 Tage nach Impfung signifikant und wird daher weiter beobachtet. Für Comirnaty waren die Meldungen einer Thrombozytopenie/ITP im Zeitintervall, die 14 Tage nach Impfung berichtet wurden, gegenüber der Hintergrundinzidenz in der Bevölkerung leicht erhöht, nicht jedoch in den Zeitintervallen bis 30 bzw. 42 Tage nach Impfung. Daher wird dies weiter vom Paul-Ehrlich-Institut beobachtet.

### **Table 11: Observed-versus-Expected-Analyse**

Standardisiertes Morbiditätsverhältnis (Standardized Morbidity Ratio, SMR), Analyse mit Fallzahlen bis 31.08.2021 und Impfungen bis zum 31.08.2021; eingeschlossen wurden Fälle, bei denen das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn bekannt ist; zur Berechnung des SMR Sinusvenenthrombose wurden Meldungen ohne Thrombose berücksichtigt.

AESI	Hintergrundinzidenz (Fälle pro 100.000 Personenjahre + 95%-Konfidenzintervall)	Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn in Tagen	Anzahl Fälle Comirnaty	SMR 95 % CI Comirnaty	Anzahl Fälle Moderna	SMR 95 % CI Moderna	Anzahl Fälle Vaxzevria	SMR 95 % CI Vaxzevria	Anzahl Fälle Janssen	SMR 95 % CI Janssen
Sinusvenenthrombose ohne Thrombozytopenie	1,9 (1,4-2,3)*	14	51	0,91 (0,68-1,20)	6	0,88 (0,32-1,91)	64	6,95 (5,35-8,87)	3	1,44 (0,30-4,22)
		30	77	0,64 (0,51-0,80)	10	0,68 (0,33-1,25)	80	4,05 (3,21-5,05)	4	0,90 (0,24-2,30)
Thrombozytopenie/ITP ohne Thrombose	2,92 (2,83-3,01)**	14	105	1,22 (1,00-1,48)	15	1,43 (0,80-2,35)	109	7,70 (6,32-9,29)	7	2,19 (0,88-4,52)
		30	148	0,80 (0,68-0,94)	21	0,93 (0,58-1,42)	164	5,41 (4,61-6,30)	14	2,05 (1,12-3,43)
		42	162	0,63 (0,53-0,73)	21	0,67 (0,41-1,02)	174	4,10 (3,51-4,75)	15	1,57 (0,88-2,58)

\* 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>;

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

## 7.1. Appendizitis

In der Literatur <sup>14</sup> wurde über Appendizitis (Blinddarmentzündung) im Zusammenhang mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty von BioNTech berichtet. Eine Auswertung der Spontanmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut ergab kein Risikosignal. Insgesamt wurden für alle COVID-19-Impfstoffe 17 Fälle berichtet (n=14 Comirnaty, n=2 Spikevax, n=3 Vaxzevria, kein Fall nach COVID-19-Impfstoff Janssen). Die Melderate betrug für alle drei Impfstoffe 0,2 Meldungen auf eine Million Impfdosen und weist nicht auf ein Signal hin.

## 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 31.08.2021 insgesamt 704.832 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert. Dies entspricht 1,3 Prozent der geimpften Personen bei bisher insgesamt 54.297.654 Erstimpfungen (Stand 31.08.2021). In 2.499 Meldungen (0,35%) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

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

Eine spezifische Auswertung der berichteten Informationen zu Herzmuskelentzündungen (, die von den teilnehmenden Personen in der SafeVac-Befragung bis zum 31.08.2021 angegeben wurden, erbrachte insgesamt 13 Fallmeldungen bei zwei Frauen (28 und 29 Jahre alt) und 11 Männern (im Alter von 18 bis 67 Jahren). Bei sechs der 11 Meldungen waren die männlichen Teilnehmer zwischen 18 und 29 Jahren. Unter Berücksichtigung der teilnehmenden Männer in der Altersgruppe 18 bis 29 Jahre (insgesamt 52.479 Teilnehmer), die mit einem mRNA-COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, ergibt sich eine Melderate von 11 Verdachtsfällen pro 100.000 teilnehmenden Männern in dieser Altersgruppe. Bezogen auf insgesamt 67.899 teilnehmende Frauen in der Altersgruppe von 18 bis 29 Jahre, die mit einem mRNA-COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, entspricht dies einer Melderate von ca. drei Verdachtsfällen pro 100.000 teilnehmenden Frauen in der SafeVac-Studie.

## 9. Anhang

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.

### 9.1. Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden. Auf Grund von 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. Ärztinnen und 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 Ärztinnen und Ärzten sowie Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des

Paul-Ehrlich-Instituts ([www.nebenwirkungen.bund.de](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.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst alle Meldungen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammen. Im Sinne der frühzeitigen Erkennung von möglicherweise neuen Risikosignalen ist es wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen. Dies bedeutet, dass auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung bedeutsam sind (Link zum WHO-Manual: <https://web.archive.org/web/20181019084617/http://gvis-aeftools.org/new>). Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein.

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>16, 35</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 Levels 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 eine sogenannte "Observed-versus-Expected" (OvE)-Analyse<sup>36</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>37</sup>



Unterschiedliche Angaben zu Hintergrundinzidenzen in der Literatur, fehlende Informationen bzgl. 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.

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 Robert Koch-Institut (RKI) erhält. Für die DIM-Expositionsdaten wurde dem Paul-Ehrlich-Institut vom RKI eine Stratifizierung der bis zum Stichtag (01.08.2021) 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 Impfungen 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. Sensitivitätsanalysen berücksichtigten eine potenzielle Untererfassung der Impfquote, auf die ein Vergleich zwischen der vom RKI offiziell angegebenen Impfquote und den Ergebnissen der COVIMO-Studie (6. Befragung)<sup>38</sup> hinweist.

Das Paul-Ehrlich-Institut führt zudem eine Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte Erwachsene, 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. Diese Befragung erfolgt im Rahmen einer auf zwölf Monate angelegten Beobachtungsstudie.<sup>39</sup>

## 9.2. Literatur

1. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828
2. Montgomery J et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833
3. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics.* Published online June 4, 2021. doi:10.1542/peds.2021-052478
4. Rosner CM et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation.* 2021;144:503–506.
5. Abu Mouch, S, Roguin, A, Hellou, E, Ishai, A, Shoshan, U, Mahamid, L, Zoabi, M, Aisman, M, Goldschmid, N, Berar Yanay, N. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021;39:3790-3793. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.087 Crossref. PubMed.
6. Larson, KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation.* 2021;144:507–509
7. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021; 39(29): 3790-3793
8. Hause AM et al: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years- United States, December 14, 2020 – July 16, 2021
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* July 9, 2021/ 70(27) 977-982
10. Dancea AB et al.: Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health* 2001;6(8):543-545
11. Arola A et al.: O-currence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306
12. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children, *JAMA Cardio*, August 10, 2021)).
13. 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.

14. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 25 August 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2110475
15. Boehmer TK et al: Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR/* September 3, 2021/ Vol 70/ No.3
16. 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
17. 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.
18. Rasmussen TH et al.: Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clinical and Translational Allergy*, 2021. **11**(5): p. e12044.
19. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
20. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
21. Scully M et al.: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. 10.1056/NEJMoa2105385
22. Tiede A et al.: Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021; DOI:10.1182/blood.2021011958
23. Wolf M et al.: Thrombocytopenie and intracranial venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccine AstraZeneca, <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599>
24. Muir KL et al.: Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
25. Greinacher A et al.: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, *J Thromb Haemost*, 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 . Epub 2017 Sep 28
26. Schönborn L et al.: Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. *N Engl J Med* 2021 Sep 8; doi: 10.1056/NEJMc2112760
27. Pavord S et al.: Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis August 11, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2109908)
28. GTH: Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, <https://gth-online.org/>

29. 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/>
30. American Society of Hematology: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
31. Simpson CR et al.: First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nature Medicine* 2021; 27: 1290-1297
32. 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>
33. Potegard A et al.: Aterial events, venous thrombosis, thrombocytopenia and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca CHAdOx1-S in Denmark and Norway. *BMJ* 2021, 378
34. Burn E et al: Thromboembolic Events and Thrombosis With Thrombocytopenia After COVID-19 Infection and Vaccination in Catalonia, Spain, *Lancet* 20 July 2021
35. 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  
doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.003
36. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
37. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr\*
38. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Projekte\\_RKI/covimo\\_studie\\_Ergebnisse.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/covimo_studie_Ergebnisse.html)
39. [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0501-0600/0565-beoplan.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0501-0600/0565-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=1)