

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Per E-Mail an:  @bmj.bund.de
 @bmj.bund.de

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Dr. Keller-Stanislawski
Telefon: +49 (0) 6103 77-1010
Fax: +49 (0) 6103 77-1234
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019

15.03.2021

Thromboembolische Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung AstraZeneca

Berichterstatter: Dr.  Dir.'in u. Prof.'in

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über sieben Fälle thrombotischer Ereignisse mit begleitender Thrombozytopenie bei sechs Frauen im Alter von 22 bis 48 Jahren und einem jungen Mann im Alter von 24 Jahren, die im Abstand von vier bis 16 Tagen nach einer COVID-19 AstraZeneca Impfung symptomatisch wurden. Drei Patienten verstarben, eine Patientin ist noch nicht wiederhergestellt und eine weitere Patientin befindet sich auf dem Weg der Besserung. Bei zwei Patientinnen ist der Gesundheitszustand derzeit unklar.

Die sechs Frauen entwickelten eine zentrale Sinusvenenthrombose, davon in zwei Fällen mit einem tödlichen Verlauf.

1. Meldungen aus Deutschland

1.1 Meldungen bis zum 12.03.2021

Fall PEI Nr: 2021003236, 48 Jahre, weiblich, tödlicher Ausgang der unerwünschten Ereignisse

Die Impfung erfolgte am 26.02.2021 mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca (Charge ABV3025). Als unerwünschte Reaktion wurde eine Sinusvenenthrombose mit retrograder Stauungsblutung und eine Thrombozytopenie sechs Tage nach Impfung berichtet.

Einen Tag nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff AstraZeneca traten bei der Patientin Schüttelfrost, Fieber und Gliederschmerzen auf. Am 04.03.2021 kam es erneut zu allgemeinem Unwohlsein und zunehmender Schwäche. Am 06.03.2021 traten sehr starke



Kopfschmerzen, Schwindel auf. Paracetamol zeigte keine Wirkung. Bei zunehmender Koordinationsstörung und Schwindel, mehrmaligem Erbrechen, Stuhlinkontinenz wurde die Patientin am 07.03.2021 hospitalisiert (Intensivstation: Teilorientiert, leichte, armbetonte Hemiparese rechts). Das MRT ergab eine Thrombose des Sinus sagittalis superior mit retrograder Stauungsblutung und eine Thrombozytopenie von 31 G/L am 7.3.2021, CRP erhöht und Leukozytose. Bei rascher Vigilanzminderung mit Erbrechen und Krämpfen sowie respiratorischer Insuffizienz erfolgte eine Intubation und die Einleitung einer venösen Thrombektomie, die jedoch abgebrochen wurde. Die Extubation erfolgte bei infauster Prognose und Bild des Hirntods. Auffallende Befunde waren Pseudopelgerformen der neutrophilen Granulozyten als reaktive Erscheinung z.B. im Zusammenhang mit schweren Infektionen. Auffallend waren auch Schistozyten (beschädigte rote Blutkörperchen) und Riesenthrombozyten. Die seltene genetische Erkrankung führt zu vermehrten Blutungen.

Derzeit steht der Autopsiebericht noch aus.

Fall PEI Nr. 2021003322, 35 Jahre weiblich, tödlicher Ausgang der unerwünschten Ereignisse

Die Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca erfolgte am 27.02.2021 (Charge ABV4678). Bei der Patientin traten vier Tage nach der Impfung erste Symptome auf, die später als Sinusvenenthrombose mit intrakranialer Stauungsblutung und Thrombozytopenie diagnostiziert wurden. Am 10.03.2021 stellt sich die Patienten wegen zunehmender Kopfschmerzen vor. Die Patientin war vigilanzgemindert mit einer Blickwendung nach rechts und einem rechts positiven Babinski-Reflex. Zudem kam es mehrfach zum Erbrechen. Im Rahmen der Notfalldiagnostik erfolgte ein CT, welches eine fronto-temporale atypische Blutung mit und Ventrikeleinbruch darstellte. In der Neuroradiologie wurde eine Angiographie durchgeführt, die eine Thrombose des Sinus sagittalis superior im ventralen Teil und eine Thrombose der oberflächlichen Venen beidseits frontal zeigte. Bei zunehmender intraparenchymatöser Hirnblutung mit Ventrikeleinbruch sowie einem generalisierten Hirnödem mit Zeichen einer oberen und unteren Einklemmung wurde am 11.3.2021 der Hirntod festgestellt.

Bei der Patientin ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung bekannt Anamnese. Die Patientin nahm ein orales Kontrazeptivum.

Fall PEI Nr. 2021003324, 43 Jahre, weiblich, Ausgang der unerwünschten Ereignisse: noch nicht wiederhergestellt

Die Impfung erfolgte am 20.02.2021 mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca (Charge). 13 Tage nach der Impfung traten Symptome einer Sinusvenenthrombose, einer Stauungsblutung, einer Thrombozytopenie, peripherer Thrombosen und einer Lungenarterienembolie auf. Die Patientin hat ein bekanntes Gerinnungsleiden (Von-Willebrand-Faktor Typ 1, heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation), das als Risikofaktor zu sehen ist.

Zusätzlich wurde ein Cardiolipin-Antikörper entdeckt. Zudem leidet die Patientin an einer Autoimmunerkrankung.

Fall PEI Nr. 2021003352, 22 Jahre, weiblich, inzwischen aus dem Krankenhaus entlassen

Die junge Frau wurde am 23.02.2021 mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft. Sie entwickelte ca. 7 Tage nach der Impfung eine Thrombose des Sinus sagittalis superior, des Sinus transversus sowie eine subarachnoidale Stauungsblutung und eine Thrombozytopenie. Bislang liegen nur wenige Informationen zum Fall vor. Offenbar wurden bislang kein Gerinnungsdefekt und kein Risikofaktor für eine Thrombose festgestellt. Bei der Patientin wurde eine Thrombektomie erfolgreich durchgeführt. Die Patientin ist inzwischen wieder aus dem Krankenhaus entlassen worden.

Fall PEI Nr. 2021003248, 24 Jahre, männlich, tödlicher Ausgang der unerwünschten Ereignisse

Die Impfung erfolgte am 13.02.2021 mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca (Charge nicht mitgeteilt). 16 Tage nach der Impfung stellte sich der Mann wegen Flankenschmerzen, Dysurie, Übelkeit, Erbrechen, Makrohämaturie, Petechien und einem geröteten linken Auge vor. Es bestand eine Thrombozytopenie. Zunächst bestand der Verdacht einer Hantavirusinfektion, die sich später nicht bestätigte. Unter dem Verdacht einer Idiopathischen Thrombozytopenischen Purpura wurde entsprechend therapiert. Nach anfänglicher Besserung der Symptome kam es plötzlich zu zunehmender Verwirrtheit und einer Hemiparese. Im CT wurde eine große zerebrale Blutung festgestellt. Dekompressionskraniotomie wurde bei unkontrollierbarer Hirnschwellung und Infarzierung, massiver Blutungsneigung trotz Substitution abgebrochen. Der Patient verstarb an einer zerebralen Einklemmung. Laut mündlicher Mitteilung des zuständigen Pathologen wurden zudem multiple Thromben insbesondere in Lunge und Harnblase gefunden wie sie auch bei COVID-19 gesehen werden (PCR war negativ in einem auswärtigen Krankenhaus, Antikörper waren positiv). Die Niere zeigte das Bild einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), wozu aber nicht der Verlauf der PTT passt. Weitere Daten sowie der Autopsiebericht stehen derzeit noch aus.

Bei dem Patienten war eine vergrößerte Milz unbekannter Ursache sowie eine Gerinnungsstörung bekannt.

1.2 Meldungen am 15.03.2021

Am **15.03.2021** wurden **zwei weitere Fälle** einer Sinusthrombose mit Thrombozytopenie dem PEI berichtet, **beide Personen noch in Behandlung im Krankenhaus**. Ein Fall betrifft eine 36 Jahre alte Frau, die 8 Tage nach Impfung eine Sinusvenenthrombose mit Thrombozytopenie (5.3.2021) erlitt. Die Patientin befindet sich noch im Krankenhaus, weitere Daten wurden angefordert. Der zweite Fall betrifft eine 46 Jahre alte Frau, die 8 Tage nach der Impfung über starke Kopfschmerzen klagte und bei der nachfolgend Sprachstörungen und eine homonyme Hemianopsie festgestellt wurden. Die Patientin ist derzeit hospitalisiert. Bisher berichtete Laborparameter sind Thrombozytopenie (60.000/uL), erhöhte Anzahl von Leukozyten, Lymphopenie, deutlich erhöhte D-Dimere. Weitere Informationen werden derzeit erfragt.

2. Meldungen einer Sinusthrombose mit Erniedrigung der Thrombozytenzahl aus dem europäischen Ausland

Norwegen

Bis zum 14.3.2021 wurden in Norwegen zwei Fälle einer Sinusthrombose in zeitlichem Zusammenhang mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca bei 121820 Impfungen gemeldet. Es handelt sich um eine 37 Jahre alte Frau, die eine Thrombose des Sinus sigmoideus, des Sinus transversus und der gesamten Vena jugularis mit einer subarachnoidalen Blutung erlitt. Trotz Hemikraniektomie zeigte sich im CT ein Hirnödem und ein komprimierter Hirnstamm mit Herniation. Die Thrombozytenzahl betrug 27G/L. Risikofaktor ist die Einnahme der Pille seit mehr als 10 Jahren.

Ein weiter Fall einer Sinusvenenthrombose mit Thrombozytopenie betrifft eine 42 Jahre alte Frau.

Zusätzlich zu diesen beiden Fällen wurde noch ein Fall einer Hirnblutung mit Thrombozytopenie bei einer jungen Frau nach COVID-19 AstraZeneca Impfung in Norwegen berichtet.

Spanien

Die Zulassungsbehörde in Spanien berichtet über eine ausgedehnte Sinusvenenthrombose bei einer 45-jährigen, adipösen Frau zwei Tage nach der 1. COVID-19 AstraZeneca Impfung. Neben einer Thrombose des Sinus longitudinal superior, teilweise bis zum Sinus rectus, Sinus transversus und Sinus sigmoideus links sowie einem parieto-okzipitalen Veneninfarkt auf der rechten Seite wurde ein Wandthrombus im Aortenbogen festgestellt. Die Thrombozytenzahl betrug 47.000 Thrombozyten.

Großbritannien

In der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance bei der Europäischen Arzneimittelagentur wurde ein Fall einer tödlich verlaufenden Sinusvenenthrombose mit Thrombozytopenie und Hirnblutung bei einem Mann unbekannten Alters gemeldet.

Ein weiterer Fall betrifft einen 59 Jahre alten Mann 12 Tage nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff AstraZeneca. Im Bericht findet sich keine Angabe zur Thrombozytenzahl oder anderen Laborergebnissen bzw. Gerinnungsparametern. Bei dem Mann bestanden multiple Risikofaktoren für venöse Thrombosen.

3. Observed versus Expected Analyse (O/E-Analyse)

O/E-Analysen stellen die erste Stufe der Bewertung neuer Sicherheitssignale in der Pharmakovigilanz von Impfstoffen dar. Dabei wird ein Vergleich der Anzahl von Fällen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer vermuteten Exposition während eines definierten Zeitraums beobachtet oder berichtet wurden (O), mit der Anzahl der Fälle verglichen, die im gleichen Zeitraum aufgrund der Inzidenz der Erkrankung schätzungsweise auftreten werden (E). Dabei ist zu beachten, dass die Inzidenz bestimmter Erkrankungen je nach Alter, Geschlecht oder Region variieren kann.

Das PEI hat eine O/E-Analyse zu den oben aufgeführten sechs Fällen einer Sinusvenenthrombose durchgeführt. Diese Analyse ergab auf der Basis der vom Robert Koch-Institut berichteten Zahl von verimpften Dosen des COVID-19 Impfstoffes AstraZeneca von 1.647.727 Impfungen (Stichtag Montag 15.3.2021) und der in einer retrospektiven Studie in den Niederlanden ermittelten Hintergrundrate in der Bevölkerung von 1,32 auf 100.000 Personen pro Jahr eine erwartete Zahl von etwa 1 Fall einer Sinusvenenthrombose im Zeitintervall von 14 Tagen nach Impfung (SMR 7,20 (95 % CI 2,64-15,67). Selbst wenn man annimmt, dass 80 % der Impfdosen Frauen bis zu einem Alter von 50 Jahren verabreicht worden wären (Inzidenz in der Altersgruppe 31-50 Jahre Frauen 2,78 auf 100.000/Jahr), würde man ca. 1,4 Fälle einer Sinusthrombose im Abstand von 14 Tagen erwarten (SMR 4,33 (95 % CI 1,56-9,43) (The Incidence of Cerebral Venous Thrombosis. A Cross-Sectional Study Jonathan M. Coutinho, MD; Susanna M. Zuurbier, MD; Majid Aramideh, MD, PhD; Jan Stam, MD, PhD Stroke. 2012; 43:3375-3377). Damit sind nach dieser Berechnung mehr Fälle einer Sinusthrombose gemeldet worden, als statistisch zufällig erwartet werden würde.

Die O/E-Analyse hat verschiedene Limitierungen, weshalb mit dieser Methode keine Assoziation eines unerwünschten Ereignisses mit einer Impfung begründen kann. Zu diesen Limitierungen gehört die Dunkelziffer bei Spontanmeldungen (Unterschätzung des Ergebnisses), die ungenauen Daten des Impfquotenmonitorings in Deutschland, das bislang keine Alters- und Geschlechtsstratifizierung umfasst, sowie die Tatsache, dass unterschiedliche Ansätze in der Analyse verbunden werden.

4. Expertenkonsultation

Im Rahmen eines Expertenmeetings mit Fachleuten für thrombotische Erkrankungen, Hämatologie und einem Adenovirus-Spezialisten wurden die o.g. Fälle diskutiert. Auch die Experten waren einstimmig der Meinung, dass es plausibel ist anzunehmen, dass die beobachteten Fälle von Sinusvenenthrombosen mit der Impfung zusammenhängen könnten. Empfohlen wird bereits geimpften Personen, die 4-16 Tage nach der AstraZeneca-Impfung mit klinischen Zeichen, die auf eine Sinusvenenthrombose hinweisen, eine Ärztin oder einen Arzt konsultieren. So kann ein übermäßig entzündliches Geschehen bzw. eine Thrombozytopenie z.B. durch ein Blutbild rasch ausgeschlossen werden.

Konsultierte Experten waren:

Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter
Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Fachimmunologie DGfI
Emeritierter Direktor des CCI (Centrum für chronische Immundefizienz), Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Stefan Kochanek
Leiter Abteilung für Gentherapie
Universität Ulm

Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch
Facharzt für Transfusionsmedizin • Hämostaseologie
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher, Facharzt für Transfusionsmedizin
Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald

Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
Ärztlicher Direktor
Medizinischer Geschäftsführer ZKT,
Facharzt für Transfusionsmedizin, Zusatzbezeichnung Hämostaseologie, Leitung Forschung und Entwicklung

Prof. Dr. med. Florian Langer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Med. Klinik II, Abteilung Hämatologie/Onkologie

5. Zusammenfassung

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden mit Stand 15.03.2021 sechs Fälle einer Sinusvenenthrombose mit Thrombozytopenie im zeitlichen Abstand von bis zu 14 Tagen nach COVID-19 Impfung AstraZeneca bei Frauen im Alter von 22 – 48 Jahren berichtet sowie ein weiterer Fall eines thrombotischen Ereignisses mit Thrombozytopenie bei einem 24-jährigen Mann. Der mögliche Kausalzusammenhang dieser Einzelfälle mit der Impfung ist derzeit nicht abschließend beurteilbar, da wichtige Informationen zu potentiellen Differentialdiagnosen fehlen. In drei Fällen liegen derzeit nur minimale Informationen vor. In den vier weiteren Fällen wurden unterschiedliche Risikofaktoren wie z.B. bestehende Gerinnungsstörungen identifiziert.

Bis zum 14.03.2021 sind nach Kenntnis des PEI in Norwegen zwei Fälle und in Großbritannien und Spanien jeweils ein Fall mit vergleichbarem Muster gemeldet worden.

Die Experten sehen einen Zusammenhang der Fälle von Sinusvenenthrombose in Verbindung mit Thrombozytopenie mit der Impfung als nicht unplausibel an. Die O/E-Analyse für die Fälle aus Deutschland weist darüber hinaus auch statistisch auf ein Risikosignal hin, dass durch weitere Untersuchungen weiter abgeklärt werden sollte.

Die Europäische Arzneimittelagentur macht derzeit eine Analyse der COVID-19-Impfung AstraZeneca. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) wird am 18.03.2021 eine Sondersitzung zu dieser Thematik haben und eine Bewertung der berichteten Fälle vornehmen.

Bis zur abschließender Bewertung des Risikosignals empfiehlt das Paul-Ehrlich-Institut die Impfungen mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca vorsorglich auszusetzen.

Gezeichnet am 15.03.2021

Prof. 