

Referat 113
113-42003-02/013
Bearbeitet von: [REDACTED]

Bonn, den 16. März 2021

Termin: EILT

Vorlage an

Herrn Minister

Über:

Herrn Unterabteilungsleiter 11 Ni 15/03
Herrn Abteilungsleiter 1 Mü 16/03
Herrn Staatssekretär
Frau Abteilungsleiterin L

16. März 2021
[Handwritten signature]

Nachrichtlich: [Handwritten signature]

Frau PSt'in Weiss
Herrn PSt Dr. Gebhart
L 1
und (bitte ankreuzen)
☐ L 7 / ☐ L 8 / ☐ Z 25
☐

Referat 111 hat mitgezeichnet

Betreff: Aussetzung von Impfungen mit AstraZeneca-Charge nach mehreren schweren Gerinnungsstörungen (Sinusvenenthrombosen) und Todesfällen in DEU

Bezug: Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen

Anlage: 1 Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 15. März 2021
2 Rücklauf Min VL-8. März 2021

- J. D. [Handwritten signature] zk.
[Handwritten signature]

I. Votum

Kenntnisnahme und

Zustimmung zum vorübergehenden Aussetzen der Impfung mit COVID-19 Impfstoff AstraZeneca

Leitungsregistratur
1/98
Eing.: 16. März 2021
zurück: weiter:
Ausg. 17.03.21

II. Sachverhalt

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) informiert mit Bericht vom 15.03.2021 über den derzeitigen Kenntnisstand von sieben Fällen thrombotischer Ereignissen mit Thrombozytopenie, davon sechs Meldungen einer Bildung von Sinusvenenthrombosen auch mit Todesfolge im zeitlichen Zusammenhang nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff des Unternehmens AstraZeneca in Deutschland (siehe Anlage 1). Es handelt sich um das Auftreten von untypischen und selten beobachteten Blutgerinnseln in großen Venen des Gehirns in Verbindung mit stark erniedrigter Anzahl von Blutplättchen. Bei der Sinusvenenthrombosen (SVT) kommt es aufgrund einer Thrombose in den zerebralen Venen zu einer venösen Abflussstörung. Die SVT führt häufig zu Stauungsblutungen und ist für ca. 1 % der Schlaganfälle verantwortlich.

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis 15.03.2021 (mittags) sechs Fälle einer SVT mit Thrombozytopenie sowie ein vergleichbarer Fall einer Hirnblutung mit Thrombozytopenie im zeitlichen Abstand von 14 Tagen nach COVID-19 Impfung AstraZeneca bei Personen im Alter von 22 – 48 Jahren berichtet. 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. Es wurden bislang über 1,6 Mio. Dosen des Impfstoffs von AstraZeneca verimpft (Stand 14. März 2021, Impfquotenmonitoring).

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

Eine Häufigkeitsanalyse (observed versus expected (O/E)-Analyse) für die SVT Fälle aus Deutschland weisen auf ein Risikosignal hin, dass durch weitere Untersuchungen weiter abgeklärt werden muss. 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). Die aufgetretenen SVT (normalerweise sehr seltenes Ergebnis) treten nach den Berechnungen des PEI im Vergleich zu in der Literatur berichteten Fällen nach Impfung mit AZ Impfstoff verstärkt auf.

Die Europäische Arzneimittelagentur analysiert derzeit alle Meldungen über thrombembolische Ereignisse nach COVID-19 Impfung AstraZeneca. Auf Anregung des PEI, der dänischen und norwegischen Behörde werden Auswertungen zu Thrombosen (einschließlich SVT) mit Thrombozytopenien einen besonderen Fokus darstellen. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) wird am 18.03.2021 in einer Sondersitzung eine Bewertung der berichteten Fälle vornehmen.

Ein eindeutiger Pathomechanismus, der einen möglichen ursächlichen Zusammenhang einer SVT und Thrombopenie mit der Impfung erklären könnte, wurde im Gespräch am 15.03.2021 mit verschiedenen Experten erörtert. Alle Experten halten einen Zusammenhang mit der Impfung für möglich und rieten zu einer sorgfältigen Prüfung der gemeldeten Fälle und weiteren Untersuchungen zu den verabreichten Chargen.

Für die berichteten Fälle von anderen thrombembolischen Ereignissen (z.B. Lungenembolien), über die PEI am 8. März berichtet hatte, liegen derzeit keine Sicherheitssignale vor (Anlage 2).

III. Bewertung

Nach aktuellem Stand der Information ist **ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und dem Auftreten von SVT und Beobachtungen einer Verminderung der Blutplättchen mit teils tödlichem Ausgang nicht abschließend beurteilbar.**

Die Experten des PEI und die zugezogenen Fachexperten 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.

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

Dieser Empfehlung schlossen sich in einer Expertenkonferenz am 15. März 2021 mit dem PEI alle eingeladenen Teilnehmer an.

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.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat eine entsprechende Kommunikation vorbereitet.

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

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

Per E-Mail an: 1@bmg.bund.de
11@bmg.bund.de

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

Berichterstatter: [REDACTED]

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, armbeton- te 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 venö- sen 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 Patientin 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 andern 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 Dunkelzifferrate 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 Genterapie
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 Pharmakovigilance 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. Klaus Cichutek

Referat 113
113-42003-02/013
Bearbeitet von: [REDACTED]

Bonn, den 9. März 2021

Termin: EILT

Vorlage an
Herrn Minister

Über:

Herrn Unterabteilungsleiter 11 Ni. 09/03
Herrn Abteilungsleiter 1 Mü 09/03
Herrn Staatssekretär
Frau Abteilungsleiterin L

Nachrichtlich: *110*
Frau PSt'in Weiss
Herrn PSt Dr. Gebhart
L 1
und (bitte ankreuzen)
☐ L 7 / ☐ L 8 / ☐ Z 25
☒ PR 3

Referate 111, PGI haben mitgezeichnet, Referat 614 hat Kenntnis erhalten.

Betreff: Vorsorglicher Stopp der Impfung mit AstraZeneca-Charge nach Todesfall in Österreich-Zusammenhang offen
Bezug: Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen
Anlage: 1 - Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 8. März 2021

I. Votum

Kenntnisnahme

1186
9. März 2021

II. Sachverhalt

12.03.21

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über den derzeitigen Kenntnisstand zu Meldungen von vereinzelt aufgetretenen Gerinnungsstörungen:

- Bildung von Blutgerinnseln (sog. thrombembolische unerwünschten Ereignisse) und
- Beobachtungen einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenien) z.T. mit Blutungen,

auch mit Todesfolge im zeitlichen Zusammenhang nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca in Österreich und in Deutschland (siehe Anlage). Die Meldungen sind wichtige Grundlage für die kontinuierliche Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Anzeichen für neue Risiken (Signale), die sich aus den Verdachtsmeldungen ergeben, führen bei Bedarf zu Sicherheitsmaßnahmen.

Die Impfstoffcharge COVID-19-Vaccine AstraZeneca mit Chargenbezeichnung ABV5300, für die ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfung und dem Todesfall einer 49-jährigen in Österreich besteht und ein weiterer Fall einer Thrombose gemeldet wurde, wird in Deutschland nicht eingesetzt. Die Anwendung dieser Charge wurde in Österreich vorübergehend ausgesetzt.

Ein weiterer Fall des Auftretens eines Blutgerinnsels wurde im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung der Charge ABV3025 aus Österreich berichtet. Diese Charge ist auch in Deutschland zur Anwendung freigegeben.

In Deutschland wurden bis zum 05.03.2021 insgesamt 808.679 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca durchgeführt. Bisher erhielt das PEI zwei Meldungen über ein thrombembolisches Ereignis.

Ebenfalls wird über das Auftreten von immunvermittelten Thrombozytopenien nach Impfung mit den drei zugelassenen COVID-19-Impfstoffen berichtet. Aus Deutschland wird ein Fall mit Todesfolge, der im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca auftrat, berichtet. Im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19 Impfungen wurden in der Europäischen Union (EU) drei tödliche Ausgänge berichtet. Bis zum 03.03.2021 wurde die Anzahl der Impfungen in der EU mit 3.000.000 angegeben.

Für alle drei in der EU zugelassenen COVID-19 Impfstoffe werden im zuständigen Ausschuss der EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) die aufgetretenen Fälle einer Thrombozytopenie derzeit analysiert. Hier hat es aufgrund mehrerer Ereignisse ein Risikosignal gegeben.

III. Bewertung

- Thrombembolische unerwünschte Ereignisse:

Nach Angaben des PEI stehen in allen beschriebenen Fällen wichtige Informationen zu Risikofaktoren und Differenzialdiagnosen aus, so dass eine abschließende Bewertung derzeit noch nicht möglich ist. Die routinemäßige Signaldetektion der Daten in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vom 06.03.2021 hat aufgrund der Einzelmeldungen bislang kein Risikosignal für thrombembolische Ergebnisse ergeben.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und Auftreten von Blutgerinnseln wurde bislang nicht festgestellt. Nach Einschätzung des PEI wird derzeit kein akuter Handlungsbedarf gesehen.

- Thrombozytopenie:

Immunthrombozytopenien (ITP) sind meist durch Auto-Antikörper vermittelte Reaktionen des Immunsystems gegen körpereigene Blutplättchen. ITP sind auch im Zusammenhang mit Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfstoffen als Nebenwirkung mit einer unbekannten Häufigkeit, d.h. auf Grundlage der sehr begrenzt verfügbaren Daten nicht abschätzbar, beschrieben.

Das erfasste Risikosignal könnte nach Bewertung des PRAC ebenfalls zu einer Aufnahme als Nebenwirkung bei den zugelassenen COVID-19 Impfstoffen führen.

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Der Präsident

Ansprechpartner/in: Dr. B. Keller-Stanislowski
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#0219

08.03.2021

Per E-Mail an: 1@bmg.bund.de
11@bmg.bund.de
113@bmg.bund.de

Österreich stoppt Impfung mit AstraZeneca-Charge nach Todesfall - Zusammenhang offen

Erlass vom: 07.03.2021 Geschäftszeichen: 1

Berichterstatter: 


Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über den derzeitigen Kenntnisstand zu thrombembolischen unerwünschten Ereignissen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca in Österreich und Deutschland sowie zum Signal der Thrombozytopenie nach Impfung mit den drei zugelassenen COVID-19-Impfstoffen.

Thrombembolische Ereignisse nach Impfung mit COVID-19-Impfstoff AstraZeneca

Hinweise in Österreich

Die österreichische Behörde hat am 07.03.2021 darüber informiert, dass in Österreich die Impfung mit der Charge ABV5300 des COVID-19-Impfstoffes AstraZeneca vorsorglich gestoppt wurde. Die betroffene Charge ist in Deutschland nicht freigegeben und wird daher nicht verimpft.

Grund für die Maßnahme in Österreich waren zwei Meldungen über schwerwiegende thrombembolische Ereignisse bei zwei Frauen. Eine der beiden Frauen ist inzwischen verstorben, die andere Patientin ist auf dem Weg der Besserung. Beide Frauen wurden in einem Krankenhaus zur gleichen Zeit mit der gleichen Charge des COVID-19-Impfstoffes AstraZeneca geimpft.

Bisher bekannt ist, dass eine 49-jährige Frau am 17.02.2021 geimpft wurde. Nach der Impfung trat für etwa zwei Tage Durchfall auf. Nachdem sich der Gesamtzustand der Patientin verschlechterte, erfolgte am 25.02.2021 die stationäre Aufnahme. Bei den Untersu-





chungen zeigten sich multiple arterielle Thromben in fast allen Organen (Infrarenale Aorta, Arteria mesenterica, Pulmonalarterie, Pfortader und segmentale Leberarterien, Milzarterie) mit Infarkten von Dickdarm, Dünndarm und Milz. Die Patientin verstarb am 25.02.2021. Laborchemisch fand sich ein erhöhtes Lupus-Antikoagulans und Antikörper gegen Heparin-Plättchenfaktor 4.

Informationen zu Vor- und Begleiterkrankungen stehen noch aus, ebenso wie Informationen zu Begleitmedikamenten und Risikofaktoren. Eine Obduktion wird durchgeführt. Anhand der bisherigen Informationen kann eine Bewertung nicht vorgenommen werden. Die laborchemischen Untersuchungen könnten auf eine Gerinnungsstörung hinweisen, entweder im Rahmen einer angeborenen Gerinnungsstörung oder auch aufgrund einer erworbenen Gerinnungsstörung, z.B. aufgrund einer bisher nicht diagnostizierten Tumorerkrankung.

Bei der zweiten Frau im Alter von 35 Jahren fehlen derzeit weitere Informationen. Offenbar erlitt die Frau eine Lungenembolie.

Heute, am 08.03.2021, fand eine Videokonferenz mit der österreichischen Behörde und dem österreichischen Gesundheitsministerium statt, an dem auch eine Vertreterin des PEI teilnahm. Die österreichischen Kollegen teilten die vorliegenden Informationen zu einem weiteren, dritten Verdachtsfall einer Thrombose bei einer 51jährigen Frau mit. Die Frau entwickelte etwa sechs Tage nach der Impfung Dyspnoe und Schwächegefühl und wurde stationär aufgenommen. Es wurde ein Beckenvenenthrombose und eine Thrombose der Vena cava diagnostiziert. Zusätzlich bestand bei der Patientin auch eine Thrombozytopenie. Ein Faktor XIII-Mangel wurde diskutiert. Auch in diesem Fall liegen noch nicht alle Informationen vor, insbesondere zur Diagnostik von möglichen Gerinnungsstörungen z. B. hinsichtlich einer thrombozytopenisch-thrombotischen Erkrankung. Die Patientin wurde mit einer Dosis der Charge ABV3025 geimpft. Diese Charge wurde auch in Deutschland freigegeben und verimpft. Die Chargenfreigabe in Deutschland erfolgte am 04.02.2021.

In Österreich umfasste die zunächst betroffene Charge ABV5300 ca. 40.000 Dosen. Alle Dosen bis auf 6.000 Dosen wurden verimpft. Die 6.000 Dosen werden zurzeit nicht verimpft und wurden in Quarantäne genommen.

Die österreichische Behörde steht mit AstraZeneca im Informationsaustausch. Laut Aussage der österreichischen Behörde hat AstraZeneca mitgeteilt, dass bisher ca. 12.000.000 Dosen verimpft wurden. Es wurden zwei weitere Fälle von Lungenembolie bei älteren Patienten gemeldet.



Hinweise in Deutschland

In Deutschland wurden bis zum 05.03.2021 insgesamt 808.679 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca durchgeführt. Bisher erhielt das PEI zwei Meldungen über ein thrombembolisches Ereignis. Bei einem 32jährigen Mann trat ein Tag nach der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca ein Myokardinfarkt auf. Weitere Informationen, insbesondere zu Vor- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikamenten und auch Risikofaktoren liegen nicht vor und wurden angefragt.

Am 8.3.2021 erhielt das PEI eine zweite Meldung über eine zentrale Lungenembolie beider Pulmonalarterien bei einer 57 Jahre alten Frau, die bis auf eine bestehende Adipositas nach Angabe der behandelnden Ärzte gesund war. Die Frau wurde aufgrund einer beruflichen Indikation geimpft. Erste Beschwerden traten innerhalb eines Tag nach der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca auf. Die Diagnose wurde vier Tage nach der Impfung gestellt. Die Patientin litt am Tag nach der Impfung an systemischen Reaktionen wie Schüttelfrost, Fieber und Kopfschmerzen. Aufgrund der Beschwerden hütete die Patientin das Bett, allerdings für weniger als 24 Stunden. Danach traten Dyspnoe und ein Schwächegefühl auf. Es erfolgte die Vorstellung im Krankenhaus mit stationärer Aufnahme. Es wurde eine zentrale Lungenembolie mittels CT gesichert diagnostiziert, mit ausgeprägter Rechtsherzbelastung.

Weitere Untersuchungen stehen noch aus und daher ist eine Bewertung zurzeit nicht möglich.

Thrombozytopenien und Blutung im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen

Unabhängig von den oben erwähnten thrombembolischen Reaktionen und der Aussetzung der Impfungen mit der Charge ABV5300 möchte das PEI auf einen Fall einer tödlich verlaufenen Thrombozytopenie aufmerksam machen, der ebenfalls am 08.03.2021 gemeldet wurde. Es handelt sich um eine 24 Jahre alten Mann, der aus beruflicher Indikation am 13.02.2021 mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft wurde. Die Chargennummer ist zurzeit nicht bekannt. Anfang März traten bei dem Patienten Blutungen auf, z.B. eine Makrohämaturie. Es wurde eine Thrombozytopenie diagnostiziert. Trotz wiederholten Thrombozytentransfusionen konnte die Thrombozytenzahl nicht angehoben werden. Der Patient entwickelte eine ausgeprägte zerebrale Blutung, die nicht beherrscht werden konnte. Weitere Untersuchungsergebnisse, insbesondere zu thrombozytären Antikörpern stehen noch aus.

Zurzeit wird ein Signal zu immunvermittelten Thrombozytopenien zu allen drei in der EU zugelassenen Impfstoffen vom „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ (PRAC) bei der EMA bewertet. Die Bewertung ist noch nicht abgeschlossen. Bis zum 03.03.2021



wurden 19 Meldungen von Thrombozytopenie nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca in der Europäischen Nebenwirkungsdatenbank identifiziert, wovon 3 einen tödlichen Ausgang hatten. Bis zum 03.03.2021 wurde die Anzahl der Impfungen in der EU mit 3.000.000 angegeben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend stehen derzeit in allen beschriebenen Fällen weitere wichtige Informationen zu Risikofaktoren und Differenzialdiagnosen aus, so dass eine abschließende Bewertung derzeit noch nicht möglich ist.

Die routinemäßige Signaldetektion der Daten in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vom 06.03.2021 hat kein Signal für thrombembolische Ereignisse ergeben.

Wie bereits erwähnt, werden derzeit für alle drei Impfstoffe im „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee“ bei der EMA Fälle einer Thrombozytopenie analysiert.

Einen akuten Handlungsbedarf sieht das PEI derzeit nicht.

Gezeichnet am 08.03.2021

Prof. Dr. Klaus Cichutek