

AstraZeneca & Co.: neue Sicherheitsdaten

Datum: 24.03.2021

Original Titel:

Corona-Impfung: Aktualisierte Sicherheitsdaten

MedWiss - Mit den ersten Aktivitäten in Impfzentren sowie von den mobilen Impfteams gibt es besonders viel Bedarf an Informationen. Die Sicherheit der Impfstoffe ist einer der wohl wichtigsten Punkte - denn an der Wirksamkeit kann aktuell kaum mehr gezweifelt werden. Zu den beiden in der EU zugelassenen mRNA-Impfstoffen stehen bislang Daten von fast 130 000 Menschen zur Verfügung, zu den beiden Vektorimpfstoffen jeweils von über 70 000 Menschen, die eine gute Einschätzung der Impfreaktion und möglicher Nebenwirkungen erlauben.

Mit bereits zwei zugelassenen Impfstoffen und den ersten Aktivitäten in Impfzentren sowie von den mobilen Impfteams gibt es besonders viel Bedarf an Informationen. Zusätzlich zu [grundsätzlichen Fragen](#) rund um die Impfung, [methodischen Vergleichen](#) der Impfstoffe und der Erklärung der Methodik der [genetischen Vakzine](#), die vielen noch am wenigsten bekannt sind, ist die Sicherheit der Impfstoffe wohl der wichtigste Punkt - denn an der Wirksamkeit kann aktuell kaum gezweifelt werden.

Wesentliche Information: Sicherheitsdaten zusammengefasst

Grundlegend ist dabei wichtig zu verstehen, dass die klinischen Studien, die den Zulassungen der neuentwickelten Impfstoffe zugrundeliegen, schneller abliefen, aber nicht abgekürzt. Der gesamte Prozess wurde, statt in einem aufeinander folgenden Ablauf mit den jeweils dazwischen liegenden, häufig sehr langen bürokratischen Phasen, parallel gestaffelt und auch in den verschiedenen Verwaltungsapparaten mit enormem Aufwand beschleunigt. Das heißt, die klinischen Tests werden und wurden tatsächlich alle mit den sonst auch üblichen Kriterien und Qualitätsstandards durchgeführt.

Hohe Teilnehmerzahl in klinischen Studien

Entsprechend ist die Teilnehmerzahl in den klinischen Studien mehr als beeindruckend, wenn man bedenkt, dass diese Prüfungen der Impfstoffe erst seit Monaten statt wie sonst seit Jahren durchgeführt werden. Solche großen Studien konzentriert weltweit zu stemmen, ist nur mit sehr großem organisatorischen Aufwand zu leisten. Auch hier, wie in allen anderen Bereichen der Gesellschaft, wurde und wird also immer noch Beachtliches geleistet.

Klinische Studien- und Teilnehmerzahl (Stand 23.03.2021)

BioNTech/Pfizer - clinicaltrials.gov unter "BNT162b"

- Gelistete [klinische Studien](#): 8 (Deutschland: 2, USA: 2, Japan: 1, China: 2, diverse Länder: 1)
- Teilnehmerzahl insgesamt: 51 334

Moderna - clinicaltrials.gov unter "mRNA-1273"

- Gelistete [klinische Studien](#): 6 (alle USA)
- Teilnehmerzahl insgesamt: 78 390

Oxford/Astra-Zeneca - clinicaltrials.gov unter "AZD1222", "ChAdOx1 nCoV-19" und "ChAdOx1-S"

- Gelistete [klinische Studien](#): 9 (Großbritannien: 2, Dänemark: 1, diverse Länder: 6)
- Teilnehmerzahl insgesamt: 70 925

Johnson & Johnson - clinicaltrials.gov unter "Ad26.CoV2.S" und "JNJ-78436735"

- Gelistete [klinische Studien](#): 5 (Europa/Kanada: 1, Belgien/USA: 1, Japan: 1, diverse Länder: 2)
- Teilnehmerzahl insgesamt: 76 870

Zu den beiden bereits in der EU zugelassenen mRNA-Impfstoffen stehen demnach bislang Daten von fast 130 000 Menschen zur Verfügung, die eine gute Einschätzung sowohl der Wirksamkeit als auch der Impfreaktion und möglicher Nebenwirkungen erlauben. Auch zu den beiden zugelassenen Vektor-Impfstoffen gibt es inzwischen jeweils Daten von über 70 000 Teilnehmern klinischer Studien.

Gute Einschätzung der Sicherheit der mRNA-Vakzine auf Basis von 130 000 Freiwilligen

Impfreaktionen sind eine besondere Art von "unerwünschtem Effekt" der Impfung, da sie gewissermaßen erwünschte Effekte anzeigen. Das Immunsystem wird mit der ersten Dosis informiert: Dieses Protein ist fremd, das stammt von einem möglicherweise gefährlichen Eindringling. Die erste Reaktion der Abwehr ist daher zwar schon häufig spürbar, aber noch mehr Menschen sollten bei einem zweiten Angriff, der mit der zweiten Impfdosis simuliert wird, die Reaktion des Immunsystems bemerken. Der mögliche Krankheitserreger, der nun schon durch die erste Impfung bekannt ist, wird gezielt bekämpft - dies zeigt sich in Symptomen eines Infekts wie Fieber, Kopfschmerz und Erschöpfung (Fatigue).

Typische Anzeichen für eine gute Immunreaktion

Da die Abwehr rasch die Oberhand gewinnt, lassen diese Impfreaktionen allerdings schnell nach - typischerweise dauern sie, wie den Daten zu entnehmen ist, 1-2 Tage und dauern bei der zweiten Dosis nicht länger als bei der ersten. Die systemischen Impfreaktionen traten etwas häufiger bei jüngeren als bei älteren Menschen auf und waren bei den meisten Menschen mild bis moderat. Lokale Reaktionen, also Effekte an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung oder Schmerzen, treten ebenfalls häufiger mit dem Impfstoff als mit dem Placebo auf. Auch dies ist auf die Immunreaktion zurückzuführen. Der Körper sendet also vermehrt Immunzellen an die geimpfte Stelle, um den Eindringling zu bekämpfen. Auch diese Reaktionen sind also völlig normal bei einer Impfung. Die Moderna-Studie ermittelte eine durchschnittliche Dauer der lokalen Reaktionen von 1,9 Tagen mit dem Placebo und von 2,6 Tagen mit dem Impfstoff.

Sicherheitsdaten der bei uns zugelassenen mRNA-Impfstoffe - Systemische Impfreaktionen

BioNTech - Teilnehmerzahl: 43 448 (50 % Placebo)

Von-bis Zahlen stammen von älteren (> 55 Jahre) - jüngeren (16-55 Jahre) Teilnehmern

- Erhöhte Temperatur/Fieber (mind. 38 °C):
 - 1-4 % (Dosis 1); Placebo: 0-1 %
 - 11-16 % (Dosis 2); Placebo: 0 %
- Fatigue:
 - 43-47 % (Dosis 1); Placebo: 23-33 %
 - 51-59 % (Dosis 2); Placebo: 17-23 %
- Kopfschmerz:
 - 25-42 % (Dosis 1); Placebo: 18-34 %
 - 39-52 % (Dosis 2); Placebo: 14-24 %
- Muskelschmerz:
 - 14-21 % (Dosis 1); Placebo: 8-11 %
 - 29-37 % (Dosis 2); Placebo: 5-8 %
- Gelenkschmerz:
 - 9-11 % (Dosis 1); Placebo: 6 %
 - 19-22 % (Dosis 2); Placebo: 4-5 %
- Übelkeit:
 - 0-1 % (Dosis 1); Placebo: 1 %
 - 1-2 % (Dosis 2); Placebo: 0-1 %
- Schüttelfrost
 - 6-14 % (Dosis 1); Placebo: 3-6 %
 - 23-35 % (Dosis 2); Placebo: 3-4 %
- Durchfall
 - 8-11 % (Dosis 1); Placebo: 7-12 %
 - 8-10 % (Dosis 2); Placebo: 6-8 %

Moderna - Teilnehmerzahl: 30 420 (50 % Placebo)

- Erhöhte Temperatur/Fieber (mind. 38 °C):
 - 0,8 %; Placebo: 0,3 %
- Fatigue:
 - 37,2 %; Placebo: 27,3 %
- Kopfschmerz:
 - 32,7 %; Placebo: 26,6 %
- Muskelschmerz:
 - 22,7 %; Placebo: 13,7 %
- Gelenkschmerz:
 - 16,6 %; Placebo: 11,8 %
- Übelkeit:
 - 8,3 %; Placebo: 7,1 %
- Schüttelfrost
 - 8,3 %; Placebo: 5,8 %

Die Impfreaktionen sind also ein gutes Zeichen, da sie die Aktivität des Immunsystems in Reaktion auf das Protein des Virus anzeigen. Der Körper reagiert wie bei einer echten Virusinfektion, besonders bei der zweiten Dosis, bei der die Abwehr schon "Bescheid weiß". Diese Reaktion dauert aber nicht lange - nach wenigen Tagen ist das Immunsystem sicher, dass keines dieser fremden Proteine mehr aufzufinden ist.

Zu diesen zu erwarteten Impfreaktionen kommen noch unerwartete, unerwünschte Ereignisse hinzu, die in einer klinischen Studie immer aufgeführt und analysiert werden. Dazu gehören alle Erkrankungen oder gesundheitlichen Ereignisse, die erst nach der Impfung auftraten oder sich

verschlechterten. Von solchen Ereignissen waren in der Moderna-Studie innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung 21,6 % der Menschen mit Placebo betroffen und 23,9 % der Menschen mit dem Wirkstoff, davon standen allerdings nach genauerer Analyse lediglich 4,5 % (Placebo) und 8,2 % (Wirkstoff) in Zusammenhang mit der Impfung. Eine medizinische Behandlung benötigte nur ein sehr kleiner Teil, nämlich 0,5 % der gesamten Teilnehmer mit Placebo und 0,9 % mit dem Wirkstoff. In der BioNTech-Studie berichteten 12 % der Menschen mit Placebo und 27 % der Menschen mit dem Wirkstoff ein adverses Ereignis, von denen 5,1 % (Placebo) und 20,7 % (Wirkstoff) tatsächlich im Zusammenhang mit der Impfung standen. Hierbei wurden, berichten die Autoren, häufig vorübergehende Impfreaktionen angegeben, also erwartbare Effekte. Insgesamt traten bei 4 von 21 621 (BioNTech) bzw. 6 von 15 185 (Moderna) Teilnehmern schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein, die tatsächlich mit der Impfung bzw. mit dem Wirkstoff in Zusammenhang standen. Allerdings wurden auch hier kuriose Fälle wie beispielsweise eine Schulterverletzung bei der Impfung aufgelistet. Insgesamt zeigte sich demnach also ein gutes Sicherheitsprofil der beiden Impfstoffe, mit überwiegend mild bis moderaten, typischen Impfreaktionen und einer deutlich geringeren Zahl von sonstigen adversen Ereignissen.

mRNA: Bauanleitung mit Verfallsdatum

Im Gegensatz zu einer echten Virusinfektion bleibt bei dieser Impfung kein Rest des Angreifers übrig. Das Impfmateriale, die mRNA, ist nichts anderes als eine Bauvorlage oder ein Kochrezept. Sie kann in der geimpften Zelle lediglich abgelesen werden, um genau dieses eine Protein des Virus, das Spike-Protein, nachzubauen. Allerdings sind Zellen sehr ordentlich. mRNA bleibt nie lange frei in der Zelle, sondern wird bald vom „internen Kehrdienst“ entsorgt und in ihre Bestandteile zerlegt. Zu diesem Zeitpunkt ist das auch in Ordnung – das Immunsystem hatte dann nämlich schon ausreichend Gelegenheit, sich das Protein genau einzuprägen und dagegen Antikörper zu entwickeln. Spätestens mit der Erinnerungsimpfung ist es, wie die Ergebnisse der klinischen Studien belegen, bestens vorbereitet auf das echte Virus.

Sicherheitsfragen zu Astra-Zeneca: Analyse über 4 klinische Studien mit 25 000 Teilnehmern

Zur Sicherheit des Vektorimpfstoffs von Astra-Zeneca wurde inzwischen viel diskutiert und geprüft. Zur Wirksamkeit, aber auch zur Frage der Sicherheit wurden inzwischen Daten aus vier klinischen Studien analysiert. Bei insgesamt 12 282 Teilnehmern, die den Impfstoff erhalten hatten, traten 108 (0,9 %) ernste adverse Ereignisse ein. In der Kontrollgruppe mit 11 962 Menschen, die das Placebo erhalten hatten, gab es 127 (1,1 %) ernste adverse Ereignisse. Am häufigsten waren dies Infektionen bzw. Parasitenbefall bei 23 Menschen (0,2 %) in der ChAdOx1 nCoV-19-Gruppe und bei 41 Menschen (0,3 %) in der Kontrollgruppe. Insgesamt war das Muster der adversen Ereignisse vergleichbar zwischen Vakzin und Placebo. Adverse Ereignisse der Schwere Grad 3, die nicht unbedingt mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehen müssen, traten bei 211 Menschen (1,7 %) von 12 282 mit dem Impfstoff und bei 164 Menschen (1,4 %) von 11 962 mit dem Placebo auf. Grad 4 adverse Ereignisse wurden bei 48 Menschen (0,4 %) mit dem Vakzin und bei 34 Menschen (0,3 %) mit dem Placebo dokumentiert. Von sieben in den Studien berichteten Todesfällen traten zwei in der Vakzin-Gruppe und 5 in der Placebo-Gruppe (ein Fall aufgrund von COVID-19) auf. Die Todesfälle standen nach Experteneinschätzung nicht mit der Impfung in Zusammenhang. Eine Neutropenie trat bei zwei Menschen in der Kontrollgruppe auf.

Ernste adverse Ereignisse in klinischen Astra-Zeneca-Studien unauffällig

Die Analyse berichtete nur adverse Ereignisse ab Grad 3. Beispiele für solche ernsten AE, die also funktionell und sozial spürbar einschränken und häufig eine akute Behandlung (z. B. Schmerzmittel) benötigen, wären Fieber ab 39 °C oder Kopfschmerzen, die Arbeit und soziale Interaktionen

unmöglich machen. Zu beiden mRNA-Impfstoffen wurden dagegen auch leichtere adverse Ereignisse, die klassische Impfeffekte sind (z. B. Fieber ab 38 °C), berichtet. Daher war vorerst ein direkter Vergleich dieser Impfreaktionen zwischen Vektorimpfstoffen und mRNA-Impfstoffen nicht möglich.

EMA-Stellungnahme zu möglichen, seltenen Nebenwirkungen

Konkret zu den sehr seltenen möglichen Nebenwirkungen der Astra-Zeneca-Impfung, die besonders in Europa zu [intensiveren Prüfungen](#) führten, konnte in dieser Analyse kein Anhaltspunkt gefunden werden. Allerdings ist dies bei der normalen Größe klinischer Studien auch kaum zu erwarten: Effekte, die bei wenigen von 1 Million Menschen auftreten, sind kaum in Studien mit 25 000 oder auch mehr Teilnehmern nicht zu ermitteln. Es werden jedoch weitere Analyse zu allen Impfstoffen erwartet, die die Daten weiterhin fortlaufender Studien reflektieren.

Die Sicherheitskommission der europäischen Medizinagentur EMA (PRAC) fasste ihre Analyse der aufgetretenen Fälle am 18. März 2021 zusammen mit dem Fazit, dass das Vakzin nicht zu einem generell erhöhten Risiko für Thrombosen oder Ähnlichem führt. Auch sah die Behörde keinen Hinweis auf Probleme mit einzelnen Vakzin-Chargen. Zudem bewertete sie den Impfstoff als wirksames Mittel, um Menschen vor einer Infektion mit dem Coronavirus zu schützen, das selbst, unter vielen inzwischen bekannten schweren und langfristigen Folgen, auch häufiger zu [Thrombosen](#) und zu [Immunthrombozytopenie](#) führt. Jedoch konnte bislang nicht ausgeschlossen werden, dass es in seltenen Fällen zu einer schweren Nebenwirkung einer Immunthrombozytopenie kommen kann. Nach Angaben der EMA gab es 7 Fälle von disseminierter intravaskulärer Koagulation und 18 Fälle von Hirnvenenthrombosen bei etwa 20 Millionen Impfungen in Großbritannien und der EU.

EMA empfiehlt Achtsamkeit bei untypischen Symptomen nach der Impfung

Die EMA empfiehlt dazu konkret: Wenn besonders ab 3 Tagen nach der COVID-19-Impfung (eventuell vor allem Astra-Zeneca) Atemlosigkeit, Schmerzen in Brust oder Magen, Anschwellen oder Kältegefühl in einem Bein, schwere oder stärker werdende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, anhaltende Blutungen oder ungewöhnliche kleine Blutergüsse, rote oder violette Punkte (punktförmige Blutungen unter der Haut) oder Blutbläschen unter der Haut auftreten, sollte umgehend ein Arzt aufgesucht und auch über die kürzliche Impfung informiert werden. Die seltene Immunthrombozytopenie ist, im Gegensatz zu COVID-19, eine meist gut behandelbare Erkrankung.

Referenzen:

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub ahead of print. PMID: 33301246. -> [In MedWiss.Online lesen: BioNTech: 95 %iger Schutz vor COVID-19](#)

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE

Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub ahead of print. PMID: 33378609. -> [In MedWiss.Online lesen: Phase-III Ergebnisse zu Moderna-Impfstoff](#)

Voysey, Meryn, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, Lily Y Weckx, Pedro M Folegatti, Parvinder K Aley, Brian Angus, et al. "Single-Dose Administration and the Influence of the Timing of the Booster Dose on Immunogenicity and Efficacy of ChAdOx1 NCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Pooled Analysis of Four Randomised Trials." The Lancet 397, no. 10277 (March 2021): 881-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3). -> [In MedWiss.Online lesen: Effizienter bei längerem Impfintervall](#)

Referenzen:

DeutschesGesundheitsPortal 2021