




Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das  
Bundesministerium für Gesundheit  
53107 Bonn

Per E-Mail an:  [@bma.bund.de](mailto: @bma.bund.de)  
 [@bma.bund.de](mailto: @bma.bund.de)

## Der Präsident

Ansprechpartner/in:   
Telefon: +49 (0) 6103 77-  
Fax: +49 (0) 6103 77-  
De-Mail: [pei@pei.de-mail.de](mailto:pei@pei.de-mail.de)

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#1086

10.07.2023

## Chargenbezogene Häufungen von Verdachtsfällen auf UAW bei Comirnaty /mRNA Impfstoffen

Erlass vom: 26.06.2023 Geschäftszeichen: 

Berichtersteller: 

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wird um Stellungnahme gebeten, ob im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit von COVID-19-Impfstoffen Häufungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bei Chargen von Comirnaty/mRNA-Impfstoffen festgestellt wurden und inwieweit solche im Rahmen von Pharmakovigilanz-Aktivitäten weiterverfolgt und bewertet wurden. Hintergrund ist eine kürzlich veröffentlichte Studie von Schmeling et al. in der Zeitschrift „European Journal of Clinical Investigation“ vom 30.03.2023.<sup>1</sup>

Die Veröffentlichung von Schmeling et al. beschreibt, dass es im Zusammenhang mit der Analyse der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung mit Comirnaty Unterschiede in der Anzahl der berichteten unerwünschten Ereignisse pro Comirnaty-Impfstoffcharge gibt. Die Aussage basiert auf einer Auswertung der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Comirnaty-Impfung, die die dänische Arzneimittelbehörde registriert hat.

Die Auswertung hat nach Ansicht des PEI jedoch einige methodische Mängel, die die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränken (siehe hierzu auch den Bericht des PEI vom 06.07.2023):

1. Die Analysen der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen wurden weder nach Dosis der Impfung, Intervall zwischen Impfung und Nebenwirkung, noch nach

<sup>1</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.13998>



Alter und Geschlecht der geimpften Personen stratifiziert. Diese Parameter wären jedoch für die Beurteilung der berichteten Korrelation wesentlich.

2. Zudem sollte der Zeitpunkt der Impfung mitbetrachtet werden, um einen möglichen Reporting-Bias z.B. durch erhöhte Aufmerksamkeit zu Beginn der Pandemie im Vergleich zu einer nachlassenden Aufmerksamkeit für die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Laufe der Pandemie identifizieren zu können.
3. Darüber hinaus kann der sog. Reporting-Bias in der Erfassung von Spontanmeldungen von Verdachtsfällen durch die Anzahl der Ereignisse pro Verdachtsfall sehr ausgeprägt sein und in der präsentierten Analyse zu einer erheblichen Verzerrung geführt haben. Dadurch kann die Korrelation zwischen einer einzelnen Charge und der Anzahl von unerwünschten Ereignissen stark beeinflusst werden. Dies beobachtet das PEI zum Beispiel im Zusammenhang mit den Verdachtsmeldungen zu Post-COVID nach COVID-19-Impfung, in denen durchschnittlich 12 unerwünschte Ereignisse pro Verdachtsmeldung berichtet werden, wobei andere Verdachtsmeldungen durchschnittlich drei unerwünschte Ereignisse enthalten.

In der Zwischenzeit gibt es weiterführende, kritische Kommentare zu der Veröffentlichung von Schmeling et al., die auch die vom PEI festgestellten Mängel beschreiben.<sup>2</sup>

Das PEI hat eine Auswertung der ihm zur Verfügung stehenden Informationen durchgeführt. Als Quelle für die Auswertung des PEI wurden die Daten aus der SafeVac-App-Studie analysiert, da hier zumindest die unter Punkt 3 erwähnten Einschränkungen minimiert werden.

Die in der SafeVac-2.0-Studie (prospektive Beobachtungsstudie zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe) durch die teilnehmenden Personen nach COVID-19-Impfung erfassten Informationen wurden ins Verhältnis zu den in der SafeVac-App berichteten unerwünschten Ereignissen pro Charge gesetzt.

Als prospektiv angelegte Beobachtungsstudie ergibt sich eine nachvollziehbare robuste Aussage, inwieweit einzelne Chargen der Impfstoffe unterschiedlich viele unerwünschte Ereignisse verursacht haben könnten. Als Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie konnten sich die teilnehmenden Personen nach COVID-19-Impfung in der Studie nur mit einer validen, vom PEI freigegebenen Chargennummer registrieren. Darüber hinaus stützt sich die Analyse auf eine klar definierte Studienpopulation.

---

<sup>2</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.14050>

Insgesamt haben sich 734.394 Personen in der Studie mit mindestens einer Impfung registriert und eine gültige Chargennummer in der SafeVac-App angegeben. Zusätzlich wurden Angaben von 445.483 teilnehmenden Personen ausgewertet, die eine 2. Dosis in der SafeVac 2.0 registriert hatten. Insgesamt konnten die Daten von 1.179.877 Impfungen (401 verschiedene Impfstoff-Chargen) ausgewertet werden und mit 5.074.069 unerwünschten Ereignissen korreliert werden.

Für einen Vergleich mit der Auswertung aus der Veröffentlichung von Schmeling et al. wurden die Gesamtergebnisse nach Impfstoff stratifiziert.

Insgesamt wurden 244 verschiedene Comirnaty-Chargen in der SafeVac-App-Studie registriert, die sich auf 703.164 Impfungen mit Comirnaty (1. und 2. Dosis) beziehen. Im zeitlichen Zusammenhang mit diesen 703.164 Impfungen wurden 3.061.920 unerwünschte Ereignisse berichtet.

Die Abbildung 1 zeigt die Korrelation zwischen der Anzahl der zu einer bestimmten Comirnaty-Charge gemeldeten unerwünschten Ereignisse und der Anzahl der teilnehmenden Personen, die mit der jeweiligen Comirnaty-Charge geimpft wurden.

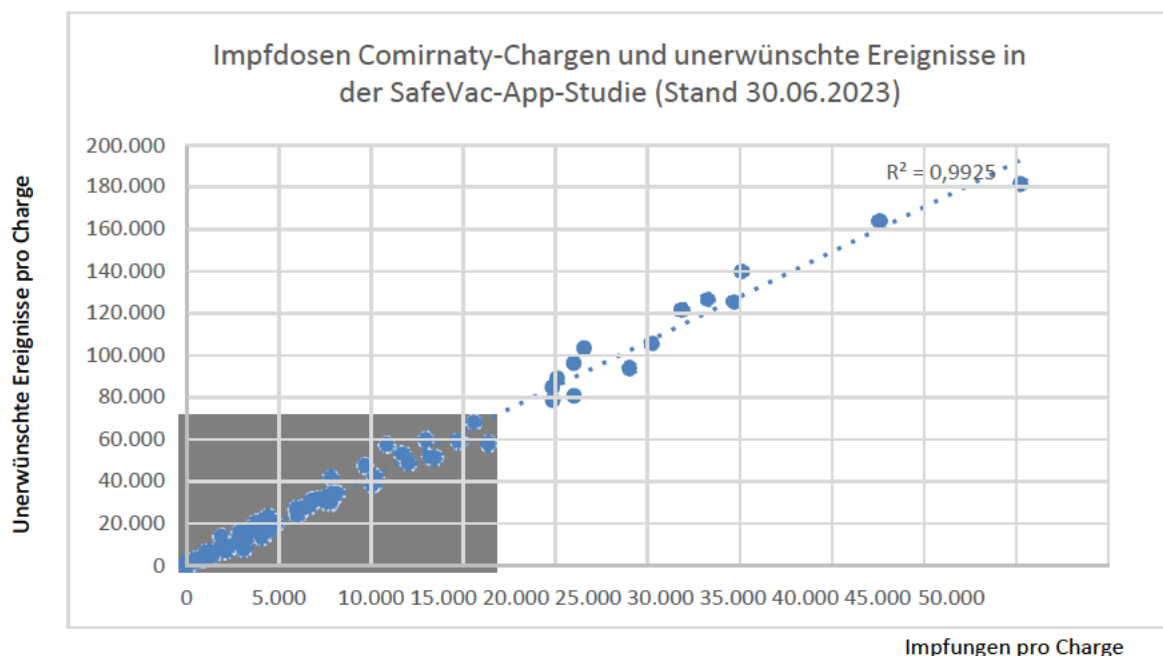


Abbildung 1: Korrelation zwischen Anzahl der zu einer bestimmten Comirnaty-Charge gemeldeten unerwünschten Ereignisse und Anzahl der mit der jeweiligen Comirnaty-Charge geimpften, teilnehmenden Personen. Jeder Punkt bezieht sich auf die Anzahl der Impfungen pro Charge und die Anzahl der zu diesen Impfungen berichteten unerwünschten Ereignisse.

Darüber hinaus wurden die Daten der SafeVac-App ausgewertet, in denen die teilnehmenden Personen ein unerwünschtes Ereignis nach Comirnaty-Impfung als schwerwiegend eingestuft haben. Zudem wurden alle berichteten unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die als Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest, AESI) identifiziert wurden, auch wenn die teilnehmende Person dieses Ereignis nicht als schwerwiegend beurteilt hatte. Insgesamt konnten 3.935 Comirnaty-Impfungen (1. und 2. Impfung) 137 Comirnaty-Chargen zugeordnet werden, in denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurde. Nach den 3.935 Comirnaty-Impfungen wurden 33.874 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, basierend auf oben genannter Definition, berichtet.

Abbildung 2 zeigt die Korrelation zwischen der Anzahl der zu einer bestimmten Comirnaty-Charge gemeldeten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Anzahl der teilnehmenden Personen, die mit der jeweiligen Comirnaty-Charge geimpft wurden.

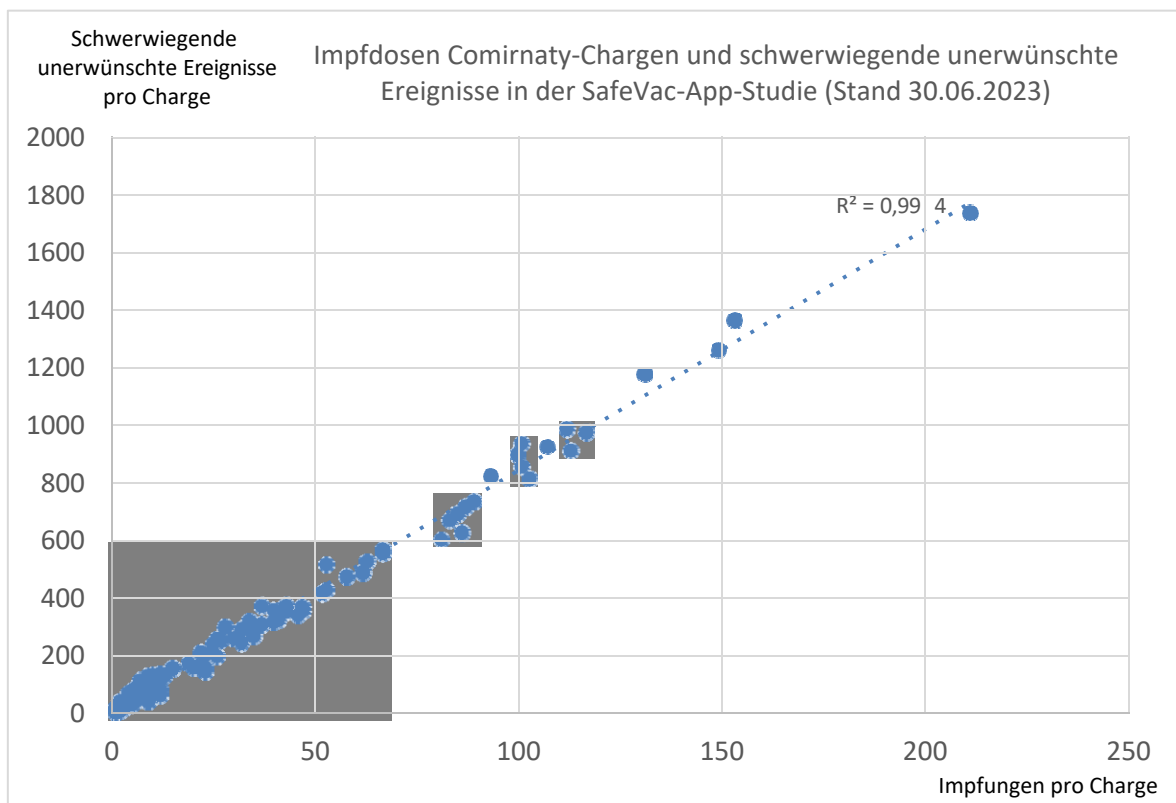


Abbildung 2: Korrelation zwischen Anzahl der zu einer bestimmten Comirnaty-Charge gemeldeten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Anzahl der mit der jeweiligen Comirnaty-Charge geimpften, teilnehmenden Personen. Jeder Punkt bezieht sich auf die Anzahl der Impfungen pro Charge und die Anzahl der zu diesen Impfungen berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Aufgrund der Analyse der Daten aus der prospektiven SafeVac-App-Studie kann das PEI die von Schmeling et al. berichteten Ergebnisse nicht bestätigen. Eine Heterogenität der Anzahl unerwünschter Ereignisse pro Charge, wie sie von den Autoren gefunden wurden, lässt sich in der Auswertung der SafeVac-Daten weder für alle unerwünschten Ereignisse noch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erkennen.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass die Anzahl der berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für das Erkennen von Risikosignalen von seltenen Ereignissen bezogen auf einzelne Chargen in der SafeVac-App zu gering ist.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Gezeichnet am 10.07.2023

Prof. Dr. Stefan Vieths  
Vizepräsident