

DER WEG ZU SICHERHEIT: DIE HÄUFIGEN UND WENIGER HÄUFIGEN NEBENWIRKUNGEN VON COVID-19- UND ANDEREN IMPFSTOFFEN

www.medscape.org/spotlight/side-effects-covid19-vaccines-german

Prof. Dr. med. Barbara Rath, PhD: Hallo, ich bin Barbara Rath, Mitbegründerin und Vorsitzende der Vaccine Safety Initiative und Forschungsleiterin an der Universität Bourgogne Franche-Comté in Besançon, Frankreich. Willkommen bei diesem Programm mit dem Titel „Der Weg zu Sicherheit: Verstehen der häufigen und weniger häufigen Nebenwirkungen von COVID-19- und anderen Impfstoffen“.

Meine Gesprächspartner sind heute Federico Martín-Torres, Leiter der Pädiatrie und Direktor für translationale Pädiatrie und Infektionskrankheiten am Hospital Clínico Universitario de Santiago in Santiago de Compostela, Spanien, und Paolo Bonanni, Professor für Hygiene und Direktor des Fachbereichs Gesundheitswissenschaften an der Universität von Florenz in Italien. Herzlich willkommen.

Federico Martín-Torres, MD, PhD: Vielen Dank.

Paolo Bonanni, MD: Vielen Dank. Danke, Barbara.

Dr. Rath: Anders als die meisten Medikamente werden Impfstoffe gewöhnlich gesunden Personen verabreicht, darunter auch Säuglingen und Kindern. Und weil man gesunden Menschen etwas gibt, möchte man nicht wirklich Nebenwirkungen sehen. Anders gesagt, die Toleranz gegenüber Nebenwirkungen ist bei Impfungen sehr niedrig.

Die Sicherheitsbewertung von Impfstoffen ist fortlaufend und erschöpfend. Sie beginnt in nichtklinischen Studien und Beurteilungen und wird dann kontinuierlich mit der Untersuchung der Einzelkomponenten, der Wirkungen auf bestimmte Zellen und bis zur klinischen Entwicklungsphase in klinischen Studien der Phasen I, II und III fortgesetzt. Sobald dann der Impfstoff in Verwendung ist, werden die Sicherheitsbewertungen fortgesetzt, was als Überwachung nach dem Inverkehrbringen und nach Zulassung eines neuen Impfstoffs bezeichnet wird.

Hier kommt Ihre Rolle als Ärztin und Arzt ins Spiel. Anders gesagt, Ihre Beobachtungen sind während Ihrer gesamten beruflichen Laufbahn und während der gesamten Überwachung nach dem Inverkehrbringen von Impfstoffen wichtig.

Es ist keine zufällige Überwachung, sondern sie folgt sehr strengen Regeln. Um große Datenmengen zu erhalten, weil ein Impfstoff nach seiner Zulassung Millionen von Menschen verabreicht wird, ist eine internationale Einigung darüber erforderlich, was z. B. Fieber nach einer Impfung bedeutet. Solange eine Uneinigkeit über diese Definitionen besteht, kann man keine Daten aus verschiedenen Settings, aus verschiedenen Studien oder aus der Überwachung vor und nach dem Inverkehrbringen vergleichen.

Wie definiert man ein unerwünschtes Ereignis nach einer Immunisierung? Die WHO hat es als ein ungünstiges medizinisches Vorkommnis definiert, das einer Immunisierung folgt und das nicht

notwendigerweise in einer kausalen Beziehung mit der Anwendung des Impfstoffs stehen muss. Anders gesagt, hat der Impfstoff das Problem verursacht, oder wurde eine Impfung verabreicht und ist später etwas passiert, das nichts mit der Impfung zu tun hat?

Federico. Wie sollte man diese Fragen Ihrer Meinung nach trennen?

Dr. Martín-Torres: Danke, Barbara. Ich denke, eines der Hauptprobleme, mit dem man tagtäglich im Zusammenhang mit der Sicherheit von Impfstoffen und Sicherheitsalarmen konfrontiert wird, sind Zufallsereignisse. Gute Dinge, schlechte Dinge, auch Krankheiten kommen ständig vor, und Impfstoffe sind etwas sehr Alltägliches. Bei einer breitflächigen Impfung, einer Massenimpfkampagne, wie man sie gerade bei COVID-19 durchgeführt hat, kommt es leicht vor, dass diese guten Dinge und schlechten Dinge in zeitlichem Bezug mit der Impfung selbst auftreten. Das bedeutet aber nicht, dass es irgendeine echte kausale Beziehung gibt.

Natürlich können Impfstoffe tatsächlich unerwünschte Ereignisse verursachen. Darüber werden wir später noch sprechen. Aber meistens sind diese unerwünschten Ereignisse sehr selten und werden meistens als Reaktogenität oder erwartete selbstlimitierende Reaktionen beobachtet, die man nach einer Impfung haben kann.

Aber es kommt öfter vor, dass man fälschlicherweise sofort die tatsächlichen Geschehnisse bei einer Person mit dem Umstand in Verbindung bringt, dass sie geimpft worden ist, nur ein paar Tage oder Wochen später. Das ist der zeitliche Zusammenhang, der oft zu Fehlannahmen führt, zu Angst vor dem Impfstoff und anderen sozialen Befürchtungen in Bezug auf die Impfung.

Aber um dies in die richtige Perspektive zu rücken und einfach um den ZuhörerInnen eine Vorstellung zu geben, denken Sie an Anaphylaxie, die bei 1 von 1 Million Dosen auftreten kann, und z. B. irgendeinen nationalen Lottogewinn. Die Chancen, nach einer Impfung eine Anaphylaxie zu bekommen, sind 1 zu 1 Million, und sie ist etwa 1 zu 100.000, den Lottopreis zu gewinnen. Es erscheint unmöglich, aber die Wahrscheinlichkeit ist viel, viel höher, als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Impfungen zu bekommen.

Und dafür gibt es verschiedene Beispiele. Denkt man nur zum Beispiel an die normale Sterblichkeitsrate bei Kindern. Bei einer Sterblichkeitsrate von etwa 3 pro 1.000 Kindern pro Jahr, wären nur am Tag der Impfung 8 Todesfälle festzustellen. Nicht im Zusammenhang mit der Impfung, sondern weil es Kinder waren, die mit oder ohne Impfung gestorben wären.

Aber es ist normal, dass sogar der Arzt, der es miterlebt hat, versucht, das Geschehene mit dem Umstand in Verbindung zu bringen, dass eine Impfung gegeben wurde. Das ist ziemlich normal, wenn man über Impfstoffe spricht. Denn die Wahrnehmung bezüglich Impfstoffen, die Wahrnehmung des Nutzens und die Akzeptanz des Risikos von Impfstoffen sind völlig unterschiedlich im Vergleich zu Medikamenten oder anderen Arzneimitteln.

Es gibt interessante Beispiele in der Literatur und mir gefällt eines sehr gut von Claire-Anne Siegrist in einem Artikel im *Pediatric Infectious Disease Journal* (PIDJ), über den Paolo und ich mehrere Male gesprochen haben. Darin gibt sie exakt die erwarteten Zahlen für eine bestimmte Krankheit in einer bestimmten Population an. In diesem Beispiel weiß sie, dass es 50 bis 60 Jugendliche pro 100.000 geben wird, die wegen erstmals auftretendem Diabetes ins Krankenhaus aufgenommen werden. Sie bildet das in einer Grafik ab, 100.000 Frauen in einem ganzen Jahr. Stellt man sich nun vor, dass diese Population geimpft wird. Nach diesem Jahr beobachtet man 50 bis 60 Fälle von erstmals auftretendem Diabetes bei Personen, die ins Krankenhaus aufgenommen werden, und einige davon treten gerade mal nach der ersten Dosis oder eine Woche nach der zweiten Dosis auf.

Es ist natürlich sehr naheliegend, dass das Mädchen und die Familie denken, dass es mit dem Impfstoff zusammenhängt, sogar der Arzt. Aber wenn man sich die Überwachung und die Gesamtzahl der Fälle

am Ende des Jahres ansieht, gibt es in Wahrheit keinen Unterschied. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass es irgendeinen empirischen oder logischen Zusammenhang gibt. Ich halte es für sehr wichtig und manchmal sogar für GesundheitsdienstleisterInnen schwierig, zu differenzieren, was ein reines Zufallsereignis zum Zeitpunkt einer Impfung und was ein echtes unerwünschtes Ereignis ist.

Dr. Rath: Um es ganz einfach zu machen: Es ist ziemlich komplex, wenn man es in der Literatur nachliest. Aber es gibt verschiedene Situationen, in denen man ein Ereignis beobachten kann, das wie ein unerwünschtes Ereignis nach einer Impfung aussieht. Es gibt Dinge, die reine Zufälle sind. Es gibt Dinge, die wirklich von einem Impfstoff verursacht werden. Es gibt Dinge, die einfach passieren, egal, ob man geimpft wird oder nicht, oder unabhängig sogar von der Krankheit, der durch den Impfstoff vermeidbaren Krankheit, auf die man abzielt. Und dann gibt es Dinge in Form von verfahrensbedingten Beschwerden oder etwas anderem Unerwünschtem, das wir bewirken können, weil wir den Impfstoff nicht richtig verabreicht haben.

Dr. Bonanni: Zudem erwartet man keinen sofortigen Effekt des Impfstoffs und konzentriert sich stattdessen auf die Nebenwirkungen. Wenn Sie ein Medikament beispielsweise für Kopfschmerzen einnehmen, erwarten Sie sofort die Wirkung. Also konzentrieren Sie sich weniger auf die Nebenwirkungen. Aber die Nebenwirkungen nach der Einnahme von therapeutischen Medikamenten sind häufiger als die nach einer Impfung.

Dr. Rath: Und das kann dazu führen, dass die Leute den Nutzen eines Impfstoffs kleinreden, richtig? Die Leute sagen: „Ich habe mich gegen Grippe impfen lassen und habe jetzt fünf Tage später die Grippe meines Lebens.“ Der Nutzen der Impfung ist noch nicht voll da.

Da wird es schwierig zu verstehen: Ist das grippeähnliche Symptom nun ein unerwünschtes Ereignis nach der Immunisierung oder ist es ein Versagen der Impfung oder ist es eine natürliche Krankheit, die einfach in abgeschwächter Form aufgetreten ist, weil ein Teil des Impfstoffs zu wirken begonnen hat? Das sind die Dinge, die wir verstehen müssen. Deshalb haben wir uns intensiv damit beschäftigt, wie die Krankheitsschwere zu messen ist, um verstehen zu können, wann Impfstoffe der Krankheit etwas von der Schwere nehmen, ohne aber die Krankheit vollständig aufzuhalten.

Manche Menschen interpretieren das dann als ein unerwünschtes Ereignis nach der Immunisierung, obwohl es die eigentliche Exposition gegenüber der Krankheit ist, die weniger schwer ist, weil sie geimpft wurden. Wir werden ein wenig mehr darüber sprechen. Aber bevor ein Impfstoff Menschen verabreicht wird, wird sehr viel daran gearbeitet. Und oft sind es Jahrzehnte, die einem neuen Impfstoff vorausgehen.

Ich habe dieses Argument oft von PatientInnen gehört. Sie sagen, der COVID-Impfstoff wurde plötzlich entwickelt, so schnell, dass er nicht vertrauenswürdig ist. Die meisten Menschen sehen nicht das große Fundament, das sich unter der Spitze dieses Eisbergs befindet, das zu den wenigen endgültigen Impfstoffen führt, die es jemals auf den Markt schaffen. Die Jahrzehnte der Arbeit an der Konzeption des Impfstoffs, der allgemeinen Krankheitsstudien und dann das Design eines Impfstoffs und all diese Dinge, die zusammenkommen.

Paolo, können Sie uns mehr Einzelheiten dazu geben, wie aufwendig und kompliziert die Entwicklung eines Impfstoffs wirklich ist?

Dr. Bonanni: Ja, Barbara. Bevor ein Impfstoff Menschen verabreicht wird, nehmen die Hersteller von Impfstoffen eine umfassende Sicherheitsbeurteilung von jeder einzelnen Impfstoffkomponente und auch von der endgültigen Formulierung vor, also von den Komponenten und der endgültigen Mischung dieser Komponenten.

Diese Komponenten werden im Labor in Bezug auf die Reinheit, Sterilität, Potenz, also die Fähigkeit zur Erzeugung einer starken Reaktion, die Konsistenz, also dass bei der Produktion mehrerer Chargen des Impfstoffs deren Merkmale gleich sind, ihre Aktivität und Stabilität getestet. Viele dieser Tests werden in

Labors durchgeführt und viele, wie die Tests der Wirksamkeit, Toxizität, Sicherheit und Wirkungen auf die Reproduktionsgesundheit, werden auch in Tiermodellen getestet, bevor sie bei Menschen getestet werden.

Während des Entwicklungszyklus eines Impfstoffs gibt es einige Tests, die in Labors hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität durchgeführt werden. Dann gibt es die nichtklinischen Studien, bei denen beispielsweise die Toxizität in Zellkulturen, aber auch in Tiermodellen geprüft wird. Und wenn dann alles in Ordnung ist, fährt man mit der Testung und den experimentellen Studien am Menschen fort.

Ich möchte außerdem betonen, dass man von den Phase-I-Studien bis zum Übergang zu den Phase-II- und -III-Studien, bei denen es sich um die Wirksamkeitsstudien handelt, Zehntausende von Menschen einbezieht, die an diesen Vorprüfungs- und Vorbeurteilungsstudien beteiligt sind. Wenn diese Studien dann abgeschlossen sind, gibt es die Beantragung der Zulassung. Festzuhalten ist, dass man manchmal in diesen klinischen Studien nicht alle seltenen Ereignisse beobachtet, die einer Immunisierung folgen könnten. Darum wird die Sicherheit fortlaufend für die gesamte Lebenszeit des Impfstoffs beurteilt.

Darum gibt es die sogenannte Sicherheitsüberwachung nach dem Inverkehrbringen, auf die Sie vorher hingewiesen haben. Und diese wird auf europäischer Ebene mit Überwachungssystemen erfasst, die alle Einzeldaten erfassen können. Das ist also wirklich beruhigend für unsere Sicherheit.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist meiner Meinung nach die Rolle von medizinischen Fachkräften in der Überwachung der Impfstoffsicherheit. In diesem Zusammenhang sollten wir darauf hinweisen, dass die Hersteller selbst eine Pflicht haben, alle Nebenwirkungen, die ihnen bekannt werden, zu melden. Aber auch AllgemeinmedizinerInnen (HA), Krankenpflegekräfte und ApothekerInnen und die Öffentlichkeit selbst haben eine Rolle, denn wir sind von den Gesundheitsbehörden dazu aufgefordert, alle unerwünschten Ereignisse, die nach einer Impfung auftreten, zu melden.

Danach erfolgt eine Prüfung, was nach der Impfung passiert. Wenn keine Verbindung mit dem Impfstoff besteht, kann man weitermachen. Aber wenn es etwas gibt, bei dem man davon ausgehen kann, dass es eine kausale Verbindung gibt, dann muss man das Ergebnis interpretieren. Und es kann einige Änderungen bei der Anwendung des Impfstoffs oder der Indikation geben, sodass eine Maßnahme ergriffen wird. Aber dann muss man herausfinden, was passiert ist.

Es gibt also sozusagen einen Kreislauf von Überwachung, Maßnahme, Überwachung und Maßnahme. Jedenfalls ist es wichtig zu wissen, dass selbst sehr seltene Ereignisse erfasst werden, weil dieses System der Überwachung die gesamte Anwendung des Impfstoffs während des Lebenszyklus des Impfstoffs abdecken kann.

Dr. Rath: Sie müssen sich also nicht um jedes Detail kümmern. Aber es ist Ihre Verantwortung als Ärztin und Arzt, Ihre PatientInnen zu ermutigen, es Ihnen zu sagen, wenn etwas schiefgegangen ist, um dann zu differenzieren und soweit möglich eine Meldung zu machen, wenn Sie denken, dass etwas dran ist. Und dann überlassen Sie es den Zulassungsbehörden, der Sache auf den Grund zu gehen.

Die meisten Impfstoffe werden, wie zuvor erwähnt, in Form von Injektionen verabreicht, und die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach einer Immunisierung (adverse events following immunization, AEFI) betreffen die Injektionsstelle, das heißt, Schmerzen, Rötung, Schwellung. Diese Ereignisse werden als Nebenwirkungen der meisten injizierten Impfstoffe gemeldet und sind generell leicht und selbstlimitierend. Es gibt einige Diskussionen darüber, ob bei einer Verschlimmerung der Schmerzen die Verabreichung von Paracetamol oder etwas zur Schmerzlinderung zu empfehlen wäre.

Gelegentlich können unerwartete UE oder AEFI oder seltene, schwerwiegende AEFI auftreten. Einige Ereignisse wie Anaphylaxie treten gewöhnlich schnell nach der Immunisierung auf. Das Zeitfenster kann also auch von dem AEFI abhängen, das Sie beschreiben. Bei Anaphylaxie erwarten Sie, dass sie innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters gleich nach der Impfung auftritt, wenn Sie denken, dass die

Impfung die Ursache war. Sie erfordert eine sehr schnelle Erkennung und Behandlung durch das medizinische Team. Andere Ereignisse können Tage oder Wochen nach der Immunisierung auftreten.

Anaphylaxie kann daher im Grunde gut überwacht werden. Denn, wie Sie sich noch bei der Einführung des COVID-Impfstoffs erinnern, gab es die Anweisung, dass selbst bei Verabreichung des Impfstoffs in einer Apotheke, was in einigen Ländern möglich ist, eine Überwachung der PatientInnen für etwa 15 bis 20 Minuten gewünscht ist. Wenn bis dahin nichts passiert ist, ist eine Anaphylaxie beinahe ausgeschlossen und der Patient oder der Geimpfte kann sicher nach Hause gehen.

Was denken Sie, Federico? Wie würden Sie die Überwachung auf AEFI in Ihrer Praxis handhaben?

Dr. Martínón-Torres: Ich denke, in Bezug auf die Sicherheit von Impfstoffen sind die selteneren unerwünschten Ereignisse eine Herausforderung. Denn wie Paolo sehr gut erklärt hat, ermöglichen die Phase-I- und III-Studien nicht nur die Bestimmung kleinerer Sicherheitsprobleme, sondern auch die häufigen unerwünschten Ereignisse und natürlich die Wirksamkeit der Impfstoffe. Aber selbst bei großen Studien kann es seltene Erkrankungen geben, die schwer zu erfassen sind – sogar in großen Studien wie denen, die zu den COVID-Impfstoffen durchgeführt wurden, die zu den größten Studien zählen, wo Millionen von Patienten aufgenommen wurden. Aber seltene Erkrankungen unter 1 von 20.000 oder von 10.000 können einfach vernachlässigt werden.

Darum sind die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und alle Netzwerke so wichtig, die kontinuierliche Überwachung nach der Einführung durchführen, die die notwendigen Informationen bereitstellen, um Sicherheitssignale zu erfassen und sie durchzugehen und nachzuprüfen, ob es sich um echte unerwünschte Ereignisse nach der Immunisierung handelt. Ich denke also, dass man wirklich die Wichtigkeit davon und die Transparenz des Prozesses betonen muss.

Bei der großflächigen Einführung der COVID-19-Impfstoffe sind einige Alarmsignale aufgetaucht. Das ist ziemlich offensichtlich, oder? Für wenige Impfstoffe wurden so viele Sicherheitsinformationen in so einer kurzen Zeit erfasst, die mit völliger Transparenz an jeden weitergegeben worden sind, nicht nur an die Fachleute. Ich denke, man kann hier eine gute Botschaft mitnehmen, wie das wirklich funktioniert und wie zuverlässig der Prozess der Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe ist, auch der neuesten Impfstoffe.

Dr. Rath: Das bedeutet, Sie sollten das Ihren PatientInnen mitteilen, weil sonst ein falscher Eindruck bei denjenigen entstehen kann, die sagen: „Man hat etwas öffentlich verbreitet und danach etwas entdeckt.“

Es ist gut, dem zuvorzukommen, und Ihren PatientInnen oder ImpfstoffempfängerInnen mitzuteilen: „Wir sind uns jetzt sicher, dass der Wert höchstens 0,1 % beträgt.“ Oder: „Die Studien haben dieses und jenes gezeigt, aber alles darunter ist nicht ausgeschlossen. Es kann passieren. Und wenn wir Millionen von Menschen impfen, kann es einen oder zwei oder drei geben, bei denen es dazu kommen kann. Aber die Wahrscheinlichkeit, einfach über die Straße zu gehen und von einem Blitz getroffen zu werden, ist um ein Vielfaches höher.“ Geben Sie also einen Vergleichswert an. Geben Sie etwas wie Lottozahlen an, die Sie vorhin angesprochen haben, irgendetwas, um es in eine Perspektive zu rücken.

Dr. Martínón-Torres: Ja, ich denke, die bisher gesammelte Erfahrung ist im Allgemeinen beruhigend. Wir sprechen von Milliarden von Dosen, mehr als 12 Milliarden Dosen von COVID-19-Impfstoffen, die weltweit verabreicht wurden. Und abgesehen von der Wirksamkeit, die nicht zur Debatte steht ...

Dr. Rath: Ein Vielfaches mehr.

Dr. Martínón-Torres: Genau. Also ich denke, die Sicherheit ist in dieser Hinsicht gewährleistet. Aber das bedeutet nicht, dass Impfstoffe nicht tatsächlich unerwünschte Ereignisse bewirken können. Das ist die Realität. Jedes biologische Produkt kann welche bewirken. Aber meistens handelt es sich um Ausnahmen, ein sehr seltenes Auftreten. Was man oft beobachtet, ist sind Situationen, in denen man zeitliche Zufallsereignisse hat, aber keine echten kausalen Beziehungen. Ich denke, das darf man

wirklich nicht außer Acht lassen, wenn man über die Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen spricht, wie auch von anderen Impfstoffen im Allgemeinen.

Dr. Rath: Ja, und auf der anderen Seite setzen wir die Schwelle bewusst niedrig an, um eine gute Sicherheitsüberwachung durchzuführen, richtig? Es heißt nicht: „Wir wollen nichts von Ihnen hören, außer es ist ein großes, dramatisches Ereignis aufgetreten.“ Es ist genau andersherum. Wir wollen, dass Sie jede kleine Sache melden. Aber seien Sie sich bewusst, dass es sich in den allermeisten Fällen um einen großen Zufall handeln kann.

Es gab nun bestimmte Dinge, von denen die Öffentlichkeit erfahren hat. Und Menschen, die bereits geimpft waren oder die beabsichtigten, sich impfen zu lassen, Sorgen bereitet haben. Zum Beispiel Myokarditis. Wie sehen Sie das nach der COVID-Impfung?

Dr. Bonanni: Ja, wir wissen, dass Myokarditis nicht so häufig auftritt. Sie ist selten in der pädiatrischen Population. Bei ihrem Auftreten kann man das Vorliegen einiger Viren feststellen, wie Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19, Epstein-Barr und so weiter. Aber als die COVID-Pandemie begann, hat man sehr früh erkannt, dass das mit SARS-CoV-2 verbundene multisystemische Entzündungssyndrom bei Kindern eine der Ursachen von Myokarditis ist.

Auch muss man die Zahlen verstehen. Denn es waren etwa 192 Millionen Menschen, denen insgesamt 354 Millionen COVID-19-Impfstoffe auf mRNA-Technologiebasis verabreicht wurden, also eine beeindruckende Zahl in der kurzen Zeit. Und es gab nur weniger als 2.000 Meldungen von Myokarditis und nur in 1.600 Fällen erfüllte die Meldung die Definition von Myokarditis. Das geschah vorwiegend in der Population von jungen Männern. Das mediane Alter war 21 Jahre und die mediane Zeit von der Impfung bis zum Beginn der Symptome war im Durchschnitt 2 Tage.

Dr. Rath: Und es ist eine Population, die gewöhnlich nicht zum Arzt geht.

Dr. Bonanni: Es waren vorwiegend Männer, weil es zu 82 % Männer waren. Der Spitzenwert dieser Vorfälle von Myokarditis nach der Impfung war bei den 16-Jährigen. Sie waren zwischen 12 und 24 Jahre alt, bei einer Inzidenz von 5.200 pro eine Million Dosen, sodass man sagen kann, dass dies selten ist. Aber gleichzeitig muss man sich darauf konzentrieren, gut zu verstehen, was in diesen Fällen passiert.

Zwischen Dezember 2020 und August 2021 gab es rund 800 Fälle von Myokarditis bei Personen unter 30 Jahren. Sie hatten Troponinwerte über den Normalwerten. 72 % hatten ein abnormes Elektrokardiogramm und 72 % hatten auch eine Magnetresonanz, die in Bezug auf das Herz nicht normal war. Aber sehr beruhigend war, dass 96 % der Personen ins Krankenhaus aufgenommen wurden. 87 % zeigten eine rasche Erholung und die häufigste Behandlung in diesen Fällen waren nichtsteroidale Antirheumatika.

Bei einer klassischen Myokarditis ist die Zeit bis zur Erholung und bis zur Normalisierung der Auswurfraction des Herzens lange. In diesen Fällen nach der Impfung dagegen brauchte es ein bis zwei Tage zur Normalisierung der Auswurfraction. Das bedeutet, Myokarditis nach der Impfung ist nicht nur nicht sehr häufig, sondern auch eine sehr leichte Form.

Festzuhalten ist, dass das Verhältnis von Nutzen und Risiko viel günstiger ist, als sich nicht impfen zu lassen. Denn man darf nicht vergessen, dass Myokarditis mit COVID-19 auftreten kann.

Dr. Rath: Sie kann in der Tat im Zusammenhang mit den meisten Virusinfektionen auftreten, insbesondere in der pädiatrischen Population. Wie gesagt, bin ich mir nicht sicher, wie gut die Baselinezahlen wirklich sind.

Dr. Bonanni: Ja. Zusammenfassend kann man also sagen, dass ein signifikant höheres Risiko einer Myokarditis durch eine SARS-CoV-2-Infektion als durch Verabreichung eines COVID-19-Impfstoffs besteht und dass die meisten Fälle von Myokarditis nach COVID-19-Impfungen leicht und selbstlimitierend sind.

Dr. Rath: Wie Sie erwähnt haben, gibt es eine Reihe von AEFI, bei denen man den physischen Befund durch Messung der Auswurffraktion mit einem Echokardiogramm oder mit bildgebenden Verfahren usw. dokumentieren kann. Schwieriger ist es, denke ich, mit den psychischen unerwünschten Ereignissen nach der Impfung. Dinge, bei denen die Menschen über einen Stimmungswechsel oder ein gewisses Maß an Angst berichten. Was ist Ihre Erfahrung damit, Federico?

Dr. Martínón-Torres: Die stressbedingten Immunisierungsreaktionen sind in der Gruppe der AEFI sehr gut definiert und eine sehr wichtige Gruppe. Es gibt viele Faktoren bei einem tatsächlichen Fall einer Immunisierung oder einer stressbedingten Reaktion nach einer Immunisierung, über die man den ganzen Tag diskutieren kann. Aber ich denke, es ist wichtig, nicht außer Acht zu lassen, dass das passiert, und es passiert ziemlich oft. Und es ist wichtig, zwischen diesen spezifischen AEFI zu differenzieren, denn Behandlung und Prognose sind völlig verschieden als bei den alternativen Differenzialdiagnosen, die wir vielleicht haben.

Nach der Impfung kommt es sehr häufig zu Ohnmacht, Hyperventilation, sogar zu Krämpfen, sogenannten hypoxischen Anfällen, oder Erbrechen, neben anderen Reaktionen auf die Impfung selbst, auf den Stress der Immunisierung. Das ist besonders häufig bei Kindern im jugendlichen Alter, kann aber auch darüber hinausgehen und zu Gerüchten und Massenreaktionen führen, wenn diese Situationen, diese spezifischen Reaktionen, von anderen Geimpften miterlebt werden oder die Situation über die sozialen Medien oder Twitter oder das Internet oder die Presse verbreitet wird. Das kann eine echte Häufung von stressbedingten Störungen im Zusammenhang mit der Immunisierung erzeugen.

Daher denke ich, das Wichtigste, was man in dieser Hinsicht tun kann, ist, ihnen vorzubeugen. Denn den meisten Immunisierungsereignissen, die mit Stress oder Angst zusammenhängen, können durch angemessene Maßnahmen vor der Impfung vorgebeugt werden: angemessene Aufklärung und Risikobewertung für den spezifischen Impfstoff. Sie können in der Klinik bemerken, ob der Patient nervös ist oder ob die Person Gefahr läuft, z. B. ohnmächtig zu werden, oder ob sie schon Vorstufen von Ohnmacht zeigt.

Das sind also wichtige Dinge, die man bereits bei der Anamnese vor der Impfung erfassen kann. Aber es ist auch wichtig, den Patienten in einer liegenden oder sitzenden Position zu impfen und die Impfung unter passenden Bedingungen durchzuführen, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. Und sehr wichtig ist, den Patienten mindestens 15 Minuten lang nach der Impfung zu beobachten. Mit all diesen Maßnahmen können Sie die Wahrscheinlichkeit, die Chancen, dass Sie stressbedingte Immunisierungsreaktionen beobachten, wirklich drastisch reduzieren.

Dr. Rath: Ich denke, als PädiaterInnen sind wir vielleicht vertrauter mit diesem Konzept, aber es gibt dieses komplette Setting, in dem Sie impfen. Man muss mehr darüber nachdenken, wie man einen angenehmen Rahmen schafft, der nicht bedrohlich wirkt. Man sollte auch mit der Familie zusammenarbeiten, um sie vorzubereiten. Wenn sie zum Termin erscheint, sollte eine entspannte Atmosphäre herrschen. Lassen Sie die Wartezeit nicht zu lange sein. Schaffen Sie eine Situation, wo man an einem angenehmen Ort ist. Ich erscheine als Ärztin nicht gehetzt. Ich beantworte Fragen, ich höre zu.

In Bezug auf diese Risiken fand ich es während der Pandemie interessant, dass in meinem Café nicht nur die Frage gestellt wurde: „Hast du dich gegen COVID impfen lassen?“ Sondern es wurde gefragt: „Welchen Impfstoff hast du bekommen?“ Besonders weil mRNA-Impfstoffe als Impfstoffkonzept ganz neu waren, ein revolutionärer Schritt nach vorn, obwohl das auch ein Ergebnis von Jahrzehnten der Forschung zu mRNA-Impfstoffen war, was die meisten Menschen nicht wussten.

Worin besteht also Ihrer Meinung nach das Risiko eines mRNA-Impfstoffs im Gegensatz zu einem, sagen wir mal, konventionellen Nicht-mRNA-Impfstoff?

Dr. Martín-Torres: Ich würde sagen, auch wenn sie neu sind, sind mRNA-Impfstoffe verglichen mit, sagen wir, den klassischen Impfstoffen in Bezug auf die Sicherheit nicht anders. Es wurden weltweit gleichzeitig und überall mit verschiedenen Überwachungssystemen Milliarden von Dosen verabreicht. Ich denke, all die Informationen, die man nach den Milliarden von Dosen in einer kurzen Zeit hat, Wiederholungsdosen, sind sehr beruhigend, wie auch die Botschaft. Diese Impfstoffe sind sicher und können tatsächlich selten unerwünschte Ereignisse mit sich bringen, wie jeder andere Impfstoff, jedes biologische Produkt. Aber nicht mit einer höheren Häufigkeit als bei den konventionellen oder den eher klassischen Impfstoffkonzepten. Was zu erwarten ist, sind Reaktogenität und die gewöhnlichen selbstlimitierenden Ereignisse.

In Bezug auf die sehr schweren unerwünschten Ereignisse, die gemeldet wurden und bei denen ein Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen anerkannt wurde, ist die Liste tatsächlich sehr kurz. Und in vielen Fällen sind es die üblichen, die man sehr selten auch bei anderen Impfstoffen feststellt, wie Anaphylaxie oder Thrombose mit thrombozytopenischem Syndrom. In einigen Fällen wurde, wie Paolo bereits erläutert hat, bei einigen Impfstoffen eine Myokarditis in einem bestimmten Zustand in sehr geringen Raten gemeldet, ein Guillain-Barré-Syndrom, ein Kapillarlecksyndrom.

Die Sache ist die, dass sie insgesamt sehr selten sind, eine sehr niedrige Rate von unerwünschten Ereignissen. Gut beschrieben, nicht während klinischer Studien, sondern nach der Markteinführung und Anwendung von Milliarden von Dosen.

Dr. Bonanni: Lassen Sie mich eine Anmerkung zu Anaphylaxie machen. Wenn man von Anaphylaxie spricht, wenn man anaphylaktisch ist, eine anaphylaktische Reaktion nach einem Insektenstich hat, wenn man auf einem Berg ist, steckt man dort in Schwierigkeiten. Aber wenn man einen sehr seltenen Fall von Anaphylaxie bei einer Impfung hat, sind wir bereit, dagegen anzukämpfen. Damit es keine Todesfälle nach einer anaphylaktischen Reaktion gibt, auch wenn sie sehr selten ist. Ich habe von keinem anaphylaktischen Tod nach einer Impfung in den letzten 40 Jahren in Italien gehört, während ich von Leuten gehört habe, die an einem Wespenstich oder so etwas verstorben sind. Es ist als eine komplett andere Situation.

Dr. Martín-Torres: Ich halte dies für einen sehr guten Punkt und ich stimme zu, dass diese Kontraindikationen sehr selten sind. In den meisten Fällen hat man es mit relativen Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen für die Impfung zu tun, die man nicht wirklich verstehen kann, wenn man sich die Fachinformation des Impfstoffs ansieht, indem man mit dem Patienten spricht und versucht, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Impfung für die konkrete Person abzuwägen. Aber grundsätzlich gilt immer, dass Impfungen mehr Nutzen als Risiken haben. Und das muss man im Auge behalten.

Dr. Rath: ÄrztInnen denken oft, dass sie, wenn sie ihren PatientInnen gegenüber nur die entfernteste Wahrscheinlichkeit eines AEFI erwähnen, während sie sie zur Impfung beraten, diese abschrecken könnten. Die Forschung hat gezeigt, dass genau das Gegenteil der Fall ist. Je offener Sie mit den Dingen umgehen und den Leuten sagen: „Okay, das ist selten ... verglichen mit, sagen wir, einem Lottogewinn ...“ oder etwas anderem, das man in eine Perspektive rücken kann, „und das tun wir, wenn ...“, und das werden wir tun, wenn ...“, dann haben die Menschen Vertrauen. Sie erkennen, dass Sie offen und ehrlich sind, und haben nicht das Gefühl, dass Sie Informationen zurückhalten.

Also aus Sicht der Risikokommunikation zählt es sich immer aus, als Ärztin oder Arzt ehrlich und gut informiert und gut ausgebildet zu sein.

Dr. Martín-Torres: Gut, aber manchmal ist es auch eine Frage von Wahrscheinlichkeiten und Auffassungen, oder nicht? Denn ich glaube, wir haben darüber gesprochen, dass mit der Einnahme von Paracetamol ein Risiko von 5 % für Blutungen im Magen einhergeht. Das beachtet man nicht, man nimmt

einfach sein Acetaminophen. Die Wahrscheinlichkeit für ein thrombotisches Ereignis mit dem COVID-Impfstoff beträgt 1 zu 300.000 bis 1 zu einer Million. Dennoch haben die Impfstoffe diese Möglichkeit in ihre Fachinformationen aufgenommen, was die Markteinführung dieser Impfstoffe in Europa und in vielen anderen Gebieten der Welt wirklich blockiert und behindert hat.

Und man muss sich auf weitere Alarmsignale gefasst machen. Im Zuge dieser Entwicklung können neue Warnungen oder Sicherheitssignale auftauchen, die nicht unbedingt evidenzbasiert sein müssen, und man muss sich ihrer vorsichtig annehmen und sie als Gesundheitsdienstleister sorgfältig analysieren. Von den Aufsichtsbehörden kommen sicherlich transparente Informationen. Wenn es notwendig ist, werden die Fachinformationen der Impfstoffe entsprechend aktualisiert.

Aber in der Zwischenzeit sollte man die Bevölkerung, die Geimpften, wirklich beruhigen. Sonst kann ein einfaches Gerücht oder ein einfaches Zufallsereignis wirklich zu einem Vertrauensproblem für die Impfstoffe führen und die Markteinführung der Impfstoffe wirklich blockieren. Man muss also sehr vorsichtig sein, wie man mit den alltäglichen AEFI umgeht und wie man die Fälle von potenziellen unerwünschten Ereignissen, die wir in unserer klinischen Praxis sehen, interpretiert.

Dr. Rath: Also zum Abschluss, worüber sollten sich ÄrztInnen in der klinischen Praxis jetzt Sorgen machen?

Dr. Martínón-Torres: Die Quintessenz unserer Diskussion ist, dass unerwünschte Ereignisse nach einer Immunisierung jederzeit, überall auftreten können und dass es Teil unserer Pflicht ist, wachsam zu sein und zu versuchen, sie zu verstehen.

In den meisten Fällen sind es selbstlimitierende, kurzfristige, reaktogene Probleme. Aber es kann auch echte, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder wirklich seltene unerwünschte Ereignisse geben, die gut beschrieben sind. Man muss sie melden, analysieren und vorsichtig damit sein, Schlussfolgerungen zu ziehen, da die spezifische Beziehung, die man beobachtet hat, mit dem Impfstoff selbst in Zusammenhang stehen kann oder auch nicht.

Ich denke, nach der Erfahrung, die man über diese Jahre gesammelt hat, ist klar, dass das Vertrauen in Impfstoffe etwas sehr Wertvolles ist. Vor der Pandemie war das bereits in der WHO-Liste der 10 wichtigsten Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit. All die Gerüchte, all der Lärm, der von Sicherheitssilos oder einer impfzögerlichen oder impfeindlichen Lobby kommt, usw., können wirklich schwierig sein und die Markteinführung jedes Impfstoffs, speziell auch von COVID-19-Impfstoffen, dämpfen.

Dr. Rath: Die WHO hat eine Reihe von Schlüsselbotschaften zur COVID-19-Impfsicherheit zusammengefasst. Möchten Sie den ZuhörerInnen eine Zusammenfassung geben?

Dr. Martínón-Torres: Klar. Ich denke, dass nach der umfassenden Überprüfung und der gesammelten Evidenz die 10 oder 5 wichtigsten Botschaften sind, dass schwerwiegende Reaktionen sehr selten und behandelbar sind, wenn sie früh diagnostiziert werden. Paolo hat ein gutes Beispiel genannt. Wenn Anaphylaxie nach einer Impfung auftritt, passiert das im klinischen Umfeld, sodass man vorbereitet ist, das zu behandeln.

Dass der Nutzen der COVID-Impfstoffe das Risiko wirklich bei Weitem aufwiegt, sogar das Risiko, das überprüft und mit der Impfung im Zusammenhang stehend befunden wurde. Dass die Risiken bei einer COVID-19-Erkrankung immer höher sind als nach der Impfung. Auch in Bezug auf diese seltenen Ereignisse. Wir haben Myokarditis erwähnt und Paolo hat darüber gesprochen. Aber auch andere seltene unerwünschte Ereignisse, die wir gerade erwähnt haben und die mit dem Impfstoff zusammenhängen könnten, sind häufiger, wenn man die natürliche Krankheit bekommt, als wenn man geimpft wird. Also wie gesagt, der Nutzen überwiegt eindeutig zugunsten der Impfung.

Und dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten können, wenn auch selten. Und wenn das geschieht, können sie bei diesen spezifischen Personen eine Kontraindikation für den Impfstoff darstellen. Aber bei diesen Personen kann es auch die Möglichkeit von alternativen Impfstoffen von verschiedenen Plattformen geben, um sie impfen zu lassen. Ich denke also, COVID-19-Impfstoffe sind als Methode genauso sicher wie jeder andere Impfstoff.

Dr. Rath: Wie ich es den PatientInnen während der Pandemie gesagt habe: Es gibt keine Welt ohne COVID. Sie sind in einer Welt mit COVID und Sie treffen Ihre Wahl, wie Sie am sichersten da durchkommen. Und das ist das, was Sie gerade sehr schön gesagt haben.

Also zusammengefasst: Denken Sie daran, dass proaktive Kommunikation wichtig ist. Stellen Sie Fragen, wenn Sie welche haben, ziehen Sie die Literatur heran, sprechen Sie mit Aufsichtsbehörden, wenn Sie sich nicht sicher sind. Differenzieren Sie zwischen unerwünschten Ereignissen nach der Immunisierung und Zufällen, und denken Sie vor allem daran, dass gute Pharmakovigilanz mit einer aufmerksamen Ärztin oder Arzt beginnt. Und das sind Sie.

Wir danken Ihnen vielmals für Ihre Aufmerksamkeit. Besonders möchte ich mich bei den beiden Experten bedanken, die heute eingeladen waren, für ihre anregenden Kommentare und sachkundigen Ausführungen. Danke vielmals, und Ihnen danke ich für Ihre Teilnahme an dieser Fortbildung. Wir freuen uns darauf, dieses Thema in Zukunft weiter zu vertiefen. Vielen Dank.

Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu <https://www.medscape.org/viewarticle/988364>.

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@webmd.net.

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an CME@medscape.net.

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von WebMD, LLC, oder von Einzel- oder wirtschaftlichen Personen, die Unternehmen unterstützen, die Fortbildungsprogramme auf [medscape.org](https://www.medscape.org) fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Gebrauch in Europa zugelassen sind, oder der nicht-zugelassene Gebrauch von zugelassenen Produkten oder Daten, die in abstrakter Form präsentiert wurden, besprochen. Diese Daten sind als vorläufig zu betrachten, bis sie in einer von Fachleuten überprüften Zeitschrift veröffentlicht werden. Die Leserin und der Leser werden aufgefordert, alle Informationen und Daten vor der Behandlung von Patienten oder vor der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien zu überprüfen. Vor dem Gebrauch eines jeglichen hier diskutierten therapeutischen Produkts sollte ein Arzt konsultiert werden.

Medscape Education © 2023 WebMD Global, LLC