

blitz-a-t 21. April 2021

THROMBOSEN + THROMBOZYTOPENIE UNTER ▼ASTRA-ZENECA-COVID-19-VAKZINE

Online-Vorabveröffentlichung von a-t 2021; **52**: 25-7

Seit Mitte März erste Berichte über ungewöhnliche Thrombosen im Gehirn und/oder Bauchraum nach Impfung mit der COVID-19-Vakzine von AstraZeneca (▼AZD1222; VAXZEVRIA) bekannt wurden, häufig begleitet von einer Thrombozytopenie ([a-t 2021; 52: 24](#)), untersucht die europäische Arzneimittelbehörde **EMA** den Zusammenhang. Während der Pharmakovigilanzausschuss PRAC in einer ersten Stellungnahme nach Prüfung von 18 Meldungen über Sinusthrombosen bis zum 16. März 2021 die Daten als unzureichend für die Bewertung einer kausalen Assoziation mit der Immunisierung einstuft (vgl. [blitz-a-t vom 19. März 2021](#)),^{1,2} beurteilt der Ausschuss den Zusammenhang inzwischen – nach Analyse von 62 Berichten zu Sinusthrombosen und 24 zu viszeralen Venenthrombosen bei etwa 25 Millionen Geimpften bis zum 22. März 2021, von denen 18 tödlich verlaufen – als plausibel.^{3,4} Und die Zahlen steigen: Als die EMA das Ergebnis der Risikobewertung bekannt gibt, liegen ihr bereits 169 Verdachtsmeldungen zu Sinusthrombose und 54 zu viszeralen Venenthrombosen vor (34 Millionen Geimpfte, Datenstand 4. Apr. 2021).³ Ein zunächst vermuteter Zusammenhang zwischen der Impfung mit AZD1222 und disseminierter intravasaler Gerinnung soll sich hingegen nicht bestätigt haben.⁴ Insgesamt erachtet die EMA die Nutzen-Schaden-Bilanz des Vektorimpfstoffs weiterhin als positiv.³

Betroffen sind laut EMA und PRAC mehrheitlich Frauen unter 60 Jahren innerhalb von zwei Wochen nach Immunisierung.^{3,4} Allerdings traten immerhin 7 (29%) der abdominellen Thrombosen bei Personen ab 60 Jahren auf.⁴ Ein Hinweis, dass das häufigere Auftreten bei jüngeren Frauen auf die häufigere Anwendung in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein könnte, wurde inzwischen aus der Fachinformation entfernt.⁵ Offenbar fehlen dem PRAC hinreichende Daten zu Alter und Geschlecht der Geimpften – Deutschland beispielsweise gibt Daten zum Alter nicht an das Europäische Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC)⁶ weiter, und das Geschlecht wird dort bislang überhaupt nicht erfasst. Stattdessen heißt es weiterhin pauschal, dass spezifische Risikofaktoren für die ungewöhnlichen Thrombosen bislang nicht identifiziert wurden.³⁻⁵ Das reicht auch der **europäischen Kommission** nicht aus: Sie hat nach einem Treffen der europäischen Gesundheitsminister die EMA aufgefordert, umgehend eine erneute Bewertung der AstraZeneca-Vakzine vorzunehmen. Dabei sollen sowohl Informationen zu den Geimpften einbezogen werden als auch aktuelle Daten zur Epidemiologie von COVID-19 einschließlich Infektions- und Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsraten, um Nutzen und Risiko von AZD1222 in verschiedenen Altersgruppen und/oder bei Männern bzw. Frauen besser abschätzen zu können.⁷ Auch in Hinblick auf die nach Erstimmunisierung erforderliche zweite Dosis dringt die EU-Kommission auf eine Empfehlung⁷ – bislang positioniert sich die EMA dazu nicht, sondern verweist lediglich auf „begrenzte Erfahrungen“.³ Erste Ergebnisse der erneuten Bewertung erwartet die Kommission am 22. April 2021.⁷

Viele Länder innerhalb und außerhalb der Europäischen Union haben indes längst auf die zunehmende Zahl der Berichte über schwere Thrombosen in ungewöhnlichen Körperregionen reagiert und altersbezo-

gene Anwendungsbeschränkungen ausgesprochen (vgl. [blitz-a-t vom 30. März 2021](#)). In **Deutschland** wird die AstraZeneca-Vakzine seit dem 30. März 2021 nur noch für Personen ab 60 Jahre empfohlen.⁸ Der Ständigen Impfkommission (STIKO) sind zu diesem Zeitpunkt aus Deutschland 38 Meldungen einer Sinusthrombose bekannt, davon 22 mit begleitender Thrombozytopenie, die innerhalb von 4 bis 16 Tagen nach Immunisierung mit dem Vektorimpfstoff aufgetreten sind. 36 Betroffene (95%) sind **unter 60 Jahre** alt, 29 Frauen und 7 Männer. In dieser Altersgruppe haben 1.337.229 Frauen und 575.982 Männer die AstraZeneca-Vakzine erhalten.⁹ Nach Berechnungen der STIKO ist die Zahl der gemeldeten Sinusthrombosen bei unter 60-Jährigen gegenüber der aufgrund der Hintergrundinzidenz – pro Jahr 2,39/100.000 bei Frauen und 1,02/100.000 bei Männern – zu erwartenden Zahl bei Frauen um den Faktor 21 erhöht und bei Männern um den Faktor 27 (Standardized Morbidity Ratio [SMR] bei Frauen 20,71; 95% Konfidenzintervall [CI] 13,87-29,75, Männer: 27,20; 95% CI 10,94-56,04). Innerhalb von 16 Tagen nach der Immunisierung ist demnach mit 2 bis 3 Sinusthrombosen pro 100.000 geimpfter Frauen und 1 bis 2 Erkrankungen pro 100.000 geimpfter Männer zu rechnen.⁹

Für Frauen **ab 60 Jahren**, bei denen 225.089 Impfungen mit AZD1222 verabreicht wurden und für die zwei Berichte über Sinusthrombosen in die Auswertung eingehen, wird ein gegenüber jüngeren Frauen zwar geringeres, im Vergleich zur erwarteten Häufigkeit aber ebenfalls erhöhtes Erkrankungsrisiko errechnet, und zwar um den Faktor 10 (SMR 10,35; 95% CI 1,25-37,38; Hintergrundinzidenz 1,96/100.000/Jahr). Meldungen zu Sinusthrombosen bei Männern liegen in dieser Altersgruppe zum Zeitpunkt der Analyse nicht vor (132.274 Impfungen).⁹

Nach Immunisierung mit der **mRNA-Vakzine** von BioNTech/Pfizer (▼BNT162b2 [COMIRNATY]; [a-t 2020; 51: 92, 101-2](#)) dokumentiert das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 2. April 2021 sieben Berichte über Sinusthrombose, alle ohne Thrombozytopenie, bei drei Frauen im Alter von 34 bis 81 Jahren und vier Männern zwischen 81 und 86 Jahren. Angesichts von etwa 10,7 Millionen verimpften Dosierungen (davon 6,5 Mio. Erstimpfungen) ist die Zahl nicht höher als erwartet.^{10*} In den USA und Großbritannien gibt es bislang ebenfalls kein entsprechendes Risikosignal für mRNA-Impfstoffe.^{11,12} Eine aktuell auf einem Preprint-Server veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie,¹³ an der Mitarbeiter der Universität Oxford beteiligt sind und die laut einer Pressemitteilung der Universität¹⁴ für das von ihr mitentwickelte AZD1222 und mRNA-Impfstoffe ein ähnlich erhöhtes Risiko für Sinusthrombosen zeigen soll, lässt eine solche Schlussfolgerung auch nach Aussage der Autoren selbst nicht zu: Dort wird mithilfe elektronischer Gesundheitsdaten überwiegend aus den USA die Häufigkeit von Sinusthrombosen innerhalb von 14 Tagen nach einer COVID-19-Diagnose oder einer Immunisierung mit einem mRNA-Impfstoff ermittelt und mit der Rate der für die AstraZeneca-Vakzine bei der EMA dokumentierten Verdachtsberichte/verimpfte Dosierungen verglichen.¹³ Ein solch methodisch fragwürdiges Vorgehen ist ausgesprochen durchsichtig und soll offenbar die eigene Vakzine entlasten.

Die STIKO empfiehlt den AstraZeneca-Impfstoff für Personen ab 60 Jahren weiterhin ohne Einschränkung, da sie die Nutzen-Schaden-Abwägung in dieser Altersgruppe aufgrund der steigenden Letalität einer COVID-19- Erkrankung als eindeutig positiv einstuft. Die Kommission bezieht sich dabei auf Meldedaten des Robert Koch-Instituts, nach denen das **Risiko, an COVID-19 zu versterben**, ab einem Alter von

60 Jahren etwa 50-mal höher ist als bei 18- bis 59-Jährigen: Seit Beginn der Pandemie sind in Deutschland demnach 300/ 100.000 Einwohner über 60 Jahre an COVID-19 gestorben gegenüber 6/100.000 Personen zwischen 18 und 60 Jahren. Bei den unter 60-Jährigen wiegt das geringe COVID-19-Sterberisiko das Risiko einer Sinusthrombose nach Ansicht der STIKO nicht auf, zumal alternative Impfstoffe ohne dieses Risikosignal verfügbar sind. Eine Anwendung bleibt aber „nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich“.⁹ Unseres Erachtens gilt dies allerdings auch umgekehrt: Für Personen ab 60 Jahren mit einem geringen Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion kann die Nutzen-Schaden-Abwägung ebenfalls zu Ungunsten der AstraZeneca-Vakzine ausfallen – wenn die Verfügbarkeit anderer Impfstoffe in Betracht gezogen wird, gilt das auf jeden Fall. Sie sollten daher nicht zur Anwendung des Vektorimpfstoffs gedrängt werden, sondern eine informierte Entscheidung treffen dürfen.

Zu bedenken ist dabei auch, dass die Datenbasis für Ältere dünn ist, da nicht nur in Deutschland in den ersten Wochen überwiegend Jüngere AZD1222 erhalten haben, und dass für die Risikoabwägung derzeit vor allem Sinusthrombosen herangezogen werden. Knapp 30% der Berichte über **viszerale Thrombosen** betreffen nach der Auswertung des PRAC jedoch Personen ab 60 Jahre.⁴ In Frankreich, wo der Vektorimpfstoff seit dem 19. März 2021 nur noch ab einem Alter von 55 Jahren empfohlen wird und in der Woche vom 2. bis 8. April 2021 neun ungewöhnliche Thrombosen gemeldet werden, weist die französische Arzneimittelbehörde aktuell auf ein gegenüber früheren Berichtszeiträumen verändertes Patientenprofil hin: Das Erkrankungsalter ist höher (im Mittel 62 Jahre), das Geschlechtsverhältnis ausgewogen (vier Frauen, fünf Männer), und die Thrombosen sind überwiegend im Bauchraum lokalisiert.¹⁵

Anders als die EMA hat sich die STIKO auch zu der Frage geäußert, welchen Impfstoff unter 60-Jährige nach Erstimmunisierung mit AZD1222 für die erforderliche **zweite Dosis** erhalten sollen: Sie empfiehlt, einen mRNA-Impfstoff im Abstand von zwölf Wochen zu verwenden, da das Risiko thromboembolischer Ereignisse nach der Zweitimpfung nicht einzuschätzen sei. Klinische Daten liegen zu einem solchen heterologen Impfschema bislang nicht vor, eine entsprechende Studie läuft. Gemäß der Kommission gibt es jedoch weder einen Hinweis darauf noch eine plausible immunologische Überlegung, dass die Auffrischung mit einem mRNA-Impfstoff negative Auswirkungen haben könnte.⁹ Eine entsprechende Empfehlung gibt es auch in Frankreich.¹⁶

Großbritannien, das AZD1222 als erstes Land eingesetzt hat und damit bereits seit Anfang Januar impft (bis 5. April 2021 20,6 Mio. Erstimpfungen, 1 Mio. Zweitimpfungen), dokumentiert inzwischen 100 Berichte über größere thromboembolische Ereignisse mit begleitender Thrombozytopenie, darunter 50 Sinusthrombosen.** Betroffen sind 61 Frauen und 39 Männer im Alter von 18 bis 85 Jahren, 99 von ihnen nach der ersten Impfdosis. Die Daten sollen gemäß der britischen Arzneimittelbehörde MHRA eine höhere Inzidenz bei jüngeren Erwachsenen nahelegen,¹⁷ konkrete Zahlen sind jedoch nicht veröffentlicht. Spezifische Risikofaktoren für die ungewöhnlichen Thrombosen hat auch die MHRA bislang nicht identifiziert. Bei Patienten mit früherer Sinusthrombose oder mit Antiphospholipid-Syndrom soll der Impfstoff vorsichtshalber aber nur verwendet werden, wenn der Nutzen jegliche potenzielle Risiken überwiegt. Personen mit früherer Heparin- oder Vakzine-induzierter Thrombozytopenie sollen AZD1222

nicht erhalten.¹⁸

Offene Fragen bleiben auch im Hinblick auf den **Pathomechanismus**. Die häufig zusätzlich auftretende Thrombozytopenie weist auf ein immunologisches Geschehen.¹⁹ Bei mehreren Betroffenen wurden hohe Antikörpertiter gegen ein Plättchenantigen, den so genannten Plättchenfaktor 4 (PF4), gefunden, die auch bei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) eine Rolle spielen und eine massive Thrombozytenaktivierung hervorrufen können.¹⁹⁻²¹ Das Krankheitsbild wird daher inzwischen auch als Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) bezeichnet. Ob der Auslöser die starke Immunstimulation durch die Impfung ist und/oder die Vakzine selbst, wird diskutiert.²⁰⁻²² Da aktuell in den USA jedoch auch unter der COVID-19-Vakzine von Janssen (▼Ad26.COV2.S, siehe [blitz-a-t vom 13. April 2021](#)) mehrere Geimpfte an Sinusthrombose mit Thrombozytopenie erkrankt sind, bei denen ebenfalls PF4-Antikörper nachgewiesen wurden, ist ein Klasseneffekt der Vektorimpfstoffe zu befürchten, der dann auch den russischen Impfstoff SPUTNIK V betreffen dürfte.

Mit AZD1222 Geimpfte müssen wissen, dass sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen müssen, wenn **Symptome** wie Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Luftnot, Brust- oder Bauchschmerzen, Übelkeit/ Erbrechen, Beinschwellung oder Hauteinblutungen (Petechien) abseits der Injektionsstelle mehr als drei Tage nach Immunisierung auftreten (bzw. anhalten).^{3,19} Hinweise zur Diagnostik und Therapie der ungewöhnlichen Thrombosen gibt die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (<https://gth-online.org>).¹⁹

■ **Unter der AstraZeneca-Vakzine ▼AZD1222 (VAXZEVRIA) werden sehr selten Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen beobachtet, oft begleitet von einer Thrombozytopenie. Die zum Teil tödlich verlaufende Komplikation wird bislang zwar häufiger bei Jüngeren beobachtet, aber auch Personen ab 60 Jahre sind betroffen.**

■ **Auch in der gegenwärtigen pandemischen Situation müssen zu Impfung gut über die Risiken durch den Impfstoff sowie die des Abwartens ohne Impfung informiert werden und dann entscheiden. Zeitnah den AstraZeneca-Impfstoff zu erhalten, mag für viele von Vorteil sein, individuell können seine Risiken aber auch bei über 60-Jährigen durchaus unterschiedlich bewertet werden.**

1	EMA: Pressemitteilung vom 18. März 2021; http://www.a-turl.de/?k=ulsp
2	EMA/PRAC: Signal assessment report vom 24. März 2021; http://www.a-turl.de/?k=tolb
3	EMA: Pressemitteilung vom 7. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=ckfe
4	EMA/PRAC: Signal assessment report vom 8. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=hode
5	EMA/AstraZeneca: SPC VAXZEVRIA, Stand 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=elga
6	ECDC: COVID-19 Vaccine rollout overview, Stand 15. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=ammf
7	KYRIAKIDES, S. (EU-Kommission): Schreiben vom 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=irrw
8	STIKO: Pressemitteilung vom 30. März 2021; http://www.a-turl.de/?k=rinw

9	STIKO: Epidemiol. Bull. 2021; Nr. 16: 3-78, online publ. am 8. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=ohbe
10	Paul-Ehrlich-Institut: Sicherheitsbericht vom 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=merd
11	CDC: Mitteilung vom 13. Apr. 2021, update 20. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=empf
12	Public Health England: Stellungnahme vom 8. Apr. 2021, update 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=eckh
13	TAQUET, M. et al.: OSF (Preprint), online publ. am 14. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=remm
14	Universität Oxford: Pressemitteilung vom 15. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=tzed
15	ANSM: Sicherheitsbericht vom 15. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=alba
16	HAS: Pressemitteilung vom 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=orum
17	MHRA: Sicherheitsbericht vom 15. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=lter
18	MHRA: Information for Healthcare Professionals, 15. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=uspl
19	GTH: Stellungnahme vom 1. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=elle
20	GREINACHER, A. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=unzw (10 Seiten)
21	SCHULTZ, N.H. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 9. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=avek (7 Seiten)
22	GREINACHER, A. et al.: Research Square (Preprint), 20. Apr. 2021; http://www.a-turl.de/?k=b-hau
*	Der mRNA-Impfstoff von Moderna (▼mRNA-1273), der bis zum 2. April 2021 gut 700.000-mal verimpft wurde, ¹⁰ wird im Zusammenhang mit ungewöhnlichen Thrombosen weder vom PEI noch von der STIKO erwähnt.
**	Anders als die EMA und das Paul-Ehrlich-Institut berichtet die MHRA ausschließlich über thromboembolische Ereignisse mit begleitender Thrombozytopenie.

© 2021 arznei-telegramm, publiziert am 21. April 2021

Redaktion **arznei-telegramm**[®]

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Fax: +49 30-79 49 02-20

<https://www.arznei-telegramm.de>, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de

Handelsregister: HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER