

Was man zum Covid-19-Impfstoff **Comirnaty^R** wissen sollte!

von
Dr. Karla Lehmann

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat am 21.12.2020 Comirnaty^R als Schutzimpfung zur **Vorbeugung von Covid-19** für Personen ab 16 Jahren mit erheblichen Auflagen zugelassen (CMA). Diese Auflagen sind die Konsequenz der bislang kürzesten Entwicklungszeit eines neuen Impfstoffes.

Kurzinformation

Die präventive Wirksamkeit von Comirnaty^R wurde gegenüber Plazebo in einer multinational zusammengesetzten Population mit nach aktuellem Kenntnisstand hoher Prävalenz der Covid-19 Erkrankung (880/100 000) untersucht.

Als primäres Studienziel wurde die Anzahl der Covid-19 Fälle (Erkältungssymptomatik + positiver PCR-Befund) nach der zweiten Dosis benannt; die Impfwirksamkeit ergab 95%, ein vergleichsweise sehr gutes Ergebnis. Immerhin wurden in der Verum-Impfstoffgruppe 5% bestätigte Covid-19 Fälle im Vergleich zu nichtgeimpften Infizierten festgestellt. Die beobachtete Anzahl der bestätigten Covid-19 Fälle (8 von 18 198) nach Comirnaty^R entspricht 44 Erkrankten/100 000 Geimpfte.

Wird der Impferfolg aller Studienteilnehmer ab der ersten Dosis betrachtet, liegt die Schutzwirkung lediglich bei 82%. Hinsichtlich der sehr zahlreich vorgefallenen, nicht ausreichend abgeklärten Covid-19 Verdachtsfälle (n= 3410) zeichnete sich zwischen Plazebo (1,4-8,3%) und Verum (1,9-7,3%) kein Unterschied ab.

Die Wirksamkeit (bestätigte Covid-19-Fälle) begann bereits nach der ersten Impfdosis und steigerte sich anschließend. Eine vorherige Infektion schien die Wirksamkeit nicht zu beeinflussen. Ob eine Impfung bei bereits infiziert gewesenen Personen überflüssig ist, wurde nicht untersucht. Subgruppenanalysen ergaben bisher keine Abweichungen von der allgemeinen Wirksamkeit. Personen mit malignen Erkrankungen zeigten allerdings geringere Impferfolge.

Das sekundäre Ziel - deutliche Reduktion schwerer Covid-19 Erkrankungen durch den Impfstoff - konnte nicht erreicht werden. Beachtenswert ist trotz niedrigster Fallzahlen, daß nach der 2. Dosis 12,5% schwere Erkrankungen in der Verum-Gruppe gegenüber von nur 1,85-2,47% in der Plazebogruppe auftraten.

Die zum Nachweis einer SARS-Cov 2 Infektion bzw. Covid-19-Erkrankung ungeeignete, aber ausschließlich verwendete PCR-Methodik schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich ein. Weder positive Befunde noch Verdachtsfälle wurden mittels validierter Verfahren verifiziert.

Inwieweit die beiden wesentlichsten Impfeffekte – Reduktion auf 44 Erkrankte/100 000 Geimpfte, keine sichere Verhinderung schwerer Covid-19 Fälle – zu dem erwarteten, epidemiologisch wirksamen Schutz der Bevölkerung führen können, erscheint auch auf Grund vieler offener Fragen (Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Hochbetagten, bei Komorbidität, bei Schwangeren und Kindern, Dauer des Impfschutzes, Notwendigkeit bei früher Covid-19 Erkrankten, Übertragbarkeit des Virus durch Geimpfte und durch Asymptomatische, Wirksamkeit bei SARS-Cov-2 Mutanten, Langzeitverträglichkeit etc.) zum gegenwärtigen Zeitpunkt fragwürdig.

Für jeden Impfstoff ist eine gute Verträglichkeit unumgänglich, denn es geht um die Impfung von Gesunden und deren Schutz. Jede unverhältnismäßige Beeinträchtigung der Gesundheit

des Impflings ist nicht zu rechtfertigen, schon gar nicht, wenn es sich nicht um die Abwehr eines hochsignifikanten Krankheitsrisikos handelt.

Die zur Zulassung vorgelegten Erkenntnisse zu Comirnaty^R beruhen auf den identifizierten unerwünschten Reaktionen zweier Applikationen und deren Nachbeobachtung über jeweils bis zu 2 Monate. Ein sehr hoher Anteil der Geimpften (bis zu 84%) wies die bei lokaler Applikation üblichen Nebenwirkungen auf; diese verschwanden meist innerhalb weniger Tage. Bisher gab es keine Hinweise darauf, daß vorher Infizierte auf die Impfung heftiger reagiert hätten.

Die ersten Postmarketing-Erfahrungen belegen, daß ein beachtlicher Prozentsatz (ca. 2,8%) der Impflinge erhebliche Beschwerden hatte, die einen Arztbesuch bzw. eine ärztliche Behandlung erforderten.

Ungewöhnlich war das Auftreten von akuten Fazialispareesen sowie von allergischen Reaktionen bis hin zu Anaphylaxie. Diesen Reaktionen gilt in den Post-Marketing-Überwachungen besonderes Augenmerk. Potentielle Risiken (VAED, VAERD) sind, wie auch die Ergänzung fehlender Erkenntnisse, Inhalt gezielt geplanter klinischer Studien. Erst Ende 2023 bis Anfang 2024 werden hierzu finale Ergebnisse erwartet.

In Anbetracht der in den meisten Fällen (ca. 80-85%) mild ausgeprägten Symptomatik einer SARS-Cov-2 Infektion sind die identifizierten und potenziellen Risiken der Impfung nicht zu unterschätzen.

Wegen fehlender Langzeiterfahrungen und der damit verbundenen Unkenntnis über das Auftreten von seltenen, noch unbekanntem Nebenwirkungen wurde der Hersteller beauftragt, monatliche Sicherheitsberichte einzureichen und nach 6 Monaten den umfangreicheren PSUR einschließlich einer aktuellen Benefit-Risk-Kalkulation.

Auf Grund der noch lückenhaften Datenlage kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Comirnaty^R nicht abschließend geurteilt werden. Bis zum Vorliegen aller noch ausstehenden Befunde muß der Impfstoff als experimentell bzw. unausgereift betrachtet werden.

Zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeitsuntersuchungen begannen am 27. Juli 2020. Sie wurden mit 2 maliger Applikation von jeweils 30 µg des Impfstoffes im Abstand von 21 Tagen plazebokontrolliert und Beobachter-blind durchgeführt (n= 43 651 insgesamt, davon 40 610 ohne Hinweise auf eine vorherige Infektion; 3: Tab. 2). In die Studien wurden ca. 82% mit weißer Hautfarbe eingeschlossen; ca. 21% waren über 65 Jahre alt und ca. 46 % wiesen Komorbiditäten auf (deutliches Übergewicht, Diabetes, chronische Lungenerkrankung, Herzkreislauferkrankungen, Hypertonie bei 24,7%, einige mit rheumatischen Erkrankungen und Einzelfälle von Dementen). Patienten mit schwerer Komorbidität und potentieller Auswirkung auf die Immunabwehr wurden in die Studien nicht einbezogen. Bei ca. 7% der Studienpopulation gab es Hinweise auf eine bereits vor Applikation der ersten Impfstoffdosis durchgemachte SARS-Cov-2 Infektion.

Eine Aussage zur Wirksamkeit war nach Auftreten von insgesamt 164 Covid-19 Fällen ab Tag 7 nach der 2. Dosis vorgesehen (1. Primärer Studien-Endpunkt: Reduktion von Covid-19 Fällen in der Impfstoffgruppe, die bis zu 7 Tage nach der 2. Dosis keine nachgewiesenen SARS-Cov-2-Infektionen hatten, n= 36 523; 2. Primärer Endpunkt: Wirksamkeit bei Impfungen mit oder ohne vorherige Covid-19 Erkrankung, n= 40 137; 3).

Die Diagnose eines sogenannten „bestätigten Covid-19 Falles“ beruhte auf dem Vorhandensein mindestens eines (!) Symptoms (Fieber, Husten, Kurzatmigkeit, Frösteln, Muskelschmerz, Geschmacks-oder Geruchsverlust, trockene Kehle, Durchfall, Erbrechen) und eines positiven PCR-Befundes innerhalb der symptomatischen Periode von 4 Tagen. Die inzwischen erwiesene, ungeeignete Aussagekraft positiver PCR-Befunde zum Nachweis einer Infektion wurde weder bei den wenigen, beobachteten bestätigten Covid-19 Fällen (n= 170) noch den wesentlich zahlreicheren Verdachtsfällen (n=3410, s. Tab. 2) durch ein valides Testverfahren, wie Virenanzucht, verifiziert. Hinzu kommt, daß auch der Immunstatus weder vor noch nach Impfung erfaßt wurde. Diese Defizite im Studiendesign schränken die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich ein.

In den Zulassungsunterlagen sind für den wichtigsten Endpunkt der Studie 170 Covid-19 Fälle (14.11.2020, 3) dokumentiert, 8 bei 18 198 Verum-Geimpften und 162 von 18 325 nach Plazebo. Die Wirksamkeit wird mit 95% angegeben. Covid-19 bezogene Todesfälle traten nicht auf (2).

Von den 8 Covid-19 Fällen der Verum-Gruppe traten 7 im Alter zwischen 18-65 Jahre (87,5%) auf und 1 Erkrankung zwischen 65-75 Jahre (12,5%). 7 Erkrankte (87,5%) waren Studienteilnehmer mit weißer Hautfarbe, 4 (50%) wiesen Komorbiditäten auf. Diese Zusammensetzung entspricht in etwa der aller aufgetretenen Covid-19 Fälle. Bei ≥ 75 Jährigen traten 5 Covid-19 Fälle auf und zwar alle in der Plazebogruppe.

Wird der Impferfolg aller Studienteilnehmer ab der ersten Dosis betrachtet, liegt die Schutzwirkung lediglich bei 82% (s. Tab. 1).

Die Subgruppen-Wirksamkeit (Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Ethnie, Übergewichtigkeit, Diabetes, chronische Lungenerkrankung, Hypertonie) wurde als übereinstimmend mit der globalen Wirksamkeit befunden (2). Maligne Erkrankungen schienen die Wirksamkeit einzuschränken (75,7%, 3).

Für den 2. primären Endpunkt (Wirksamkeit bei Personen mit oder ohne vorherige SARS-Cov-2 Infektion) ergab sich mit 94,6% (9 vs. 169 Covid-19 Erkrankungen) eine sehr ähnliche Wirksamkeit. Somit wird der Impferfolg durch vorherige Covid-19 Erkrankungen anscheinend nicht beeinträchtigt. Die Wirksamkeit beginnt sich bereits nach der ersten Dosis zu entwickeln (52,4-82%, s. Tab. 1).

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer lief offensichtlich in Regionen mit einer vergleichsweise hohen Anzahl von Infektionen (880/100 000). Stutzig macht, daß in dieser Population der beobachtete Impferfolg pro 100 000 Geimpfte mit 44 Erkrankten in der Nähe des in Deutschland geltenden 7-Tage-Inzidenzwertes für die Auslösung verschärfter Schutzmaßnahmen liegt (50 Erkrankte/100 000 Personen).

Sekundäre Ziele waren: das Auftreten von schweren Covid-19 Erkrankungen und Covid-19 Erkrankungen ab 14 Tage nach der 2. Dosis.

Ein schwerer Covid-19 Fall wurde angenommen, wenn zusätzlich mindestens ein (!) weiteres Symptom hinzu kam (klinische Zeichen einer schweren Erkrankung unter Ruhebedingungen, Notwendigkeit zur Unterstützung der Atmung, Anzeichen von Schock, signifikante Dysfunktion von Niere, Leber oder des Nervensystems, Aufnahme in eine ITS, Tod).

Das Ziel einer deutlichen Reduktion schwerer Krankheitsverläufe durch die Impfung konnte nicht zweifelsfrei erreicht werden. Nach der zweiten Impfung wurde ein schwerer Covid-19 Fall (12,5% von 8 insgesamt) in der Verumgruppe und 3 in der Plazebogruppe (1,85% von 162 insgesamt; 3) beobachtet. Die Wirksamkeit gegenüber dem Auftreten schwerer Covid-19 Fälle wurde mit 66,4% angegeben (3, *dort Tab. 11*). Bemerkenswert ist jedoch, trotz äußerst geringer Fallzahl, daß unter Plazebo nur 1,85% schwere Covid-19 Fälle auftraten, hingegen 12,5 % nach Impfstoffapplikation.

Nach der ersten Injektion wurden bei allen verfügbaren Studienteilnehmern insgesamt 10 schwere Covid-19 Erkrankungen beobachtet, eine davon in der Verumgruppe, 9 in der Plazebo-Gruppe (3). Die Wirksamkeit des Impfstoffes bezüglich der Reduktion schwerer Covid-19 Fälle wurde mit 88,9% angegeben. Bezogen auf das Auftreten von Covid-19 Fällen jeglicher Schwere nach erster Applikation (50 in der Verumgruppe, 275 in der Plazebogruppe, s. Tab. 1) lassen sich keine markanten Wirkungsunterschiede der Untergruppe schwere Fälle zwischen Verum und Plazebo erkennen (2% schwere Covid-19 Fälle nach Verum, 3,27% nach Plazebo).

14 Tage nach der ersten Dosis begannen sich die kumulativen Covid-19-Inzidenz-Kurven aller verfügbaren Studienteilnehmer deutlich auseinander zu entwickeln – Anstieg nach Plazebo und Konstanz unter Verum. Dieser Effekt nahm bis zum 106. Tag zu (3: *Fig.2*). Weitere Informationen sind zu erwarten.

Die ausschließliche diagnostische Einbeziehung der PCR-Methodik schränkt die Aussagekraft auch dieser Ergebnisse zu den sekundären Zielen ein.

Tab. 1: Wirksamkeit von BNT162b2 (Comirnaty^R) basierend auf *Quelle 3*

Studienziel /Endpunkt	Studienpopulation	Covid-19 Beobachtung	Wirksamkeit (%) bestätigte Covid-19 Fälle*
1.primärer Endpunkt	auswertbare Studienteilnehmer ohne Nachweis einer vorherigen SARS-Cov 2-Infektion bis 7 Tage nach 2. Impfdosis Verum: 18 198 Plazebo: 18 325	ab 7 Tage nach 2. Dosis	95% 8 entspricht 0,044 = 44/100 000 162 entspricht 0,88 = 880/100 000
2.primärer Endpunkt	auswertbare Studienteilnehmer mit (n= 3614 bzw. 9%!) und ohne Nachweis einer vorherigen SARS-Cov 2-Infektion bis 7 Tage nach 2. Impfdosis Verum: 19 965 Plazebo: 20 172	ab 7 Tage nach 2. Dosis	94,6% 9 169
Zusätzliche Wirksamkeitsauswertung	alle für die Wirksamkeit auswertbaren Studienteilnehmer Verum: 21 669 Plazebo: 21 686	zwischen 1. und 2. Dosis	52,4% 39 82
Zusätzliche Wirksamkeitsauswertung	alle für die Wirksamkeit auswertbaren Studienteilnehmer Verum: 21 669 Plazebo: 21 686	ab 1. Dosis	82% 50 275
Zusätzliche Wirksamkeitsauswertung	alle für die Wirksamkeit auswertbaren Studienteilnehmer Verum: 21 669 Plazebo: 21 686	ab Dosis 2 bis 7 Tage nach Dosis 2	90,5% 2 21
Zusätzliche Wirksamkeitsauswertung	alle für die Wirksamkeit auswertbaren Studienteilnehmer Verum: 21 669 Plazebo: 21 686	≥ nach 2. Dosis	94,8% 9 172
Sekundäre Endpunkte zu 1.: schwere Covid-19 Fälle	erstes Auftreten eines schweren Covid-19 Falles bei auswertbaren Studienteilnehmern ohne Nachweis einer vorherigen SARS-Cov 2-Infektion bis 7 Tage nach 2. Impfdosis; Verum: 18 198 Plazebo: 18 325	ab 7 Tage nach 2. Dosis	66,4% 1 (= 12,5% v. 8) 3 bzw. 4 (= 1,85-2,47% v. 162)
schwere Covid-19 Fälle nach 1. Dosis	erstes Auftreten eines schweren Covid-19 Falles bei allen auswertbaren Studienteilnehmern Verum: 21 669 Plazebo: 21 686	nach 1. Dosis	88,9% 1 (=2% v. 1 v. 50) 9 (= 3,27% v. 9 v. 275)

*bestätigte Fälle: RT-PCR (+) plus mindestens ein Symptom (Fieber, Husten, Atemnot, Frösteln, Muskelschmerz, Geschmacksverlust, trockene Kehle, Durchfall, Erbrechen)

Zur Verträglichkeit

Informationen über die bis jetzt verständlicherweise nur begrenzt identifizierten, essentiellen Verträglichkeitsdaten und die Routine-Maßnahmen zur Risiko-Reduktion finden sich in der Fachinformation (Produktbeschreibung für Fachkräfte) und in der Packungsbeilage (Impfmodus, Kontraindikationen, insbesondere allergische Reaktionen/Anaphylaxie, Nebenwirkungen etc.), denen ein Hinweis auf weitere Überwachung und Meldung unerwünschter Reaktionen laut EMA vorangestellt zu werden hat. Sie sind in Zusammenhang mit dem Risiko-Management-Plan (RMP, 6) für Comirnaty^R zu verstehen. Diese wichtigen Produktinformationen sind wiederum Teile des EPAR (European Public Assessment Report, 5). Obwohl der Impfende als auch der zu Impfende darüber umfassend aufgeklärt werden müssen, lagen bis zum 3.1.2021 nicht einmal Online-Versionen des Herstellers BioNTech/Pfizer für die beiden essentiellen Produktinformationen vor. Aufklärungs- und Einwilligungsbögen (Grünes Kreuz/RKI, 8 u. 9) für Impfungen weisen weder auf potentielle Risiken noch fehlende Informationen zu diesem Impfstoff hin. Dem Impfling werden damit nicht alle wesentlichen Entscheidungskriterien offenbart.

Die Erkenntnisse zur Verträglichkeit stützen sich auf die Auswertung von 19 067 Personen (über 16 Jahre alt), die den Impfstoff zweimal erhielten und bis zu 2 Monate nachbeobachtet wurden. Die häufigsten abgefragten Nebenwirkungen (in bis zu ca. 84% der Fälle: Schmerz, Schwellung und Rötung an der Einstichstelle, Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Muskel- und Gelenkschmerz) werden als leicht bis mäßig ausgeprägt beschrieben und verschwanden innerhalb weniger Tage. Spontanberichtete unerwünschte Reaktionen traten bei ca. 18,7% der Geimpften vs. 8,2% nach Placebo auf. Einige schwere lokale Reaktionen ($\leq 1,2\%$; 3) wurden beobachtet, jedoch keine lebensbedrohliche Reaktion. Zwischen den Altersgruppen existierten keine relevanten Unterschiede. Systemische Nebenwirkungen waren bei Jüngeren (<55 J.) häufiger als bei Älteren. Ihre Häufigkeit bei 18-55 Jährigen war nach der 2. Applikation höher und umfaßte generell eine weite Spanne (0,1-59,4%, s. 3: Tab. 17). Unter den schweren systemischen Nebenwirkungen war Abgeschlagenheit nach der 2. Dosis bei 4,6% am häufigsten (3). Es folgten schwerer Kopfschmerz bei 3,2% und schwerer Muskelschmerz bei 2,2%. Bis zu 45% mußten nach der 2. Dosis mit fiebersenkenden und/oder schmerzreduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, 0,2% der Verum-Geimpften auf Grund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrechen (3).

4 Geimpfte erlitten 3-48 Tage nach der Impfung eine akute Fazialisparese (Bell's palsy; 3), die in keinem Fall in der Placebo-Gruppe auftrat. Drei davon hielten bis zu 21 Tage an. Eine kausale Beziehung zum Impfstoff wurde bisher abgelehnt, obwohl sie plausibel erscheint.

Allergische Reaktionen, auch schwerer Ausprägung (2 Fälle von Anaphylaxie), kamen vor. 4 impfstoffbezogene schwere Reaktionen sowie 2 Todesfälle (> 55 Jahre alt) in der Impfstoffgruppe (bewertet als ohne Bezug zum Impfstoff) wurden berichtet (1-3).

Appendizitis wurde 8 mal in der Verum-Gruppe beobachtet und 4 mal in der Placebo-Gruppe; auf Grund einer ähnlichen Inzidenz in der normalen Bevölkerung wurde kein Zusammenhang mit dem Impfstoff angenommen.

Bei 545 Personen, die bereits früher Covid-19 erlitten hatten, traten keine zusätzlichen Nebenwirkungen auf (EMA Opinion, 4).

Inzwischen wurde mit Datum 18.12.2020 seitens des CDC/USA bekannt, daß von 112 807 Impfungen, die eine Covid-19 Vakzine erhielten, 3150 (2,8%) erhebliche Beschwerden hatten, die Arbeitsunfähigkeit verursachten sowie eine ärztliche Behandlung (1). Seit Beginn der Impfstoffvermarktung sind weitere 6 anaphylaktische Reaktionen aufgetreten (1).

Wegen des begrenzten Studienumfanges und der extrem limitierter Beobachtungszeit sind sehr seltene unerwünschte Reaktionen und solche mit langer Latenzzeit nicht zu beobachten gewesen.

Sehr interessant ist die Erwähnung einer beachtlichen Anzahl von 3410 Covid-19-Fällen, die nicht bestätigt wurden bzw. werden konnten mangels vorgesehener spezieller Analytik. 1594 erschienen in der Verum-Gruppe und 1816 Fälle in der Plazebogruppe (s. Tab.2).

Tab. 2: Covid-19 Verdachtsfälle (Zahlen aus 3., S. 42)

Studienpopulation	Covid-19 Verdachtsfälle	%
Insgesamt: 43 551	Insgesamt: 3410	
Verum: 21 768	Verum: 1594	7,32
Plazebo: 21 783	Plazebo: 1816	8,34
Innerhalb von 7 Tagen nach jeder Applikation		
Verum: 20 566	Verum: 409	1,99
Plazebo: 20 536	Plazebo: 287	1,4

2 schwere, jedoch nicht PCR-bestätigte Covid-19 Fälle wurden in der Verum-Gruppe beobachtet. 1. Fall: 36-Jähriger mit typischen Beschwerden einen Tag nach Dosis 2 mit 3-tägiger Hospitalisierung. 2. Fall: ein 66-Jähriger erkrankte 28 Tage nach 2. Dosis, CT mit Befund, PCR über 10 Tage negativ. Für beide kommt als Erklärung entweder ein falsch negativer Test oder eine andere infektiöse Erkrankung in Frage. Über eine weitere Abklärung wurde nichts bekannt.

Wichtige Risiken von Comirnaty^R sind in dem seitens der EMA mit der Zulassung verabschiedeten speziellen Risiko-Management-Plan (RMP, 5 u. 6) enthalten, der gleichzeitig Hinweise zu ihrer Vermeidung gibt. Alle noch fehlenden Fakten und deren Behebung seitens des Herstellers wurden angefordert.

Als wesentliches potentielles Risiko wird eine impfstoffassoziiert-verstärkte Erkrankung (VAED, vaccine-associated enhanced disease) einschließlich einer impfstoffassoziiert-verstärkten Atemwegs-Erkrankung (VAERD) betrachtet, die bis jetzt zwar nicht in Zusammenhang mit einer Covid-19 Impfung beobachtet wurden. Jedoch ist bekannt ist, daß einzelne Betacoronavirus-Impfstoffstudien mit SARS-Cov 1 und MERS-CoV Immunreaktionen auslösten, die auf eine VAED hinwiesen. Bei Kindern, die einen Impfstoff mit inaktivierten respiratorischen Syncytial-Viren erhielten, traten Verschlechterungen nach Infektion mit diesem Virustyp auf. Deshalb liegt es nahe, derartige Reaktionen auch für Covid-19 Impfstoffe anzunehmen und diese Möglichkeit gezielt im Auge zu behalten. Sie sind Gegenstand verschiedener Studien nach der Zulassung (in der EU: ACCESS/VAC4EU, C4591010, global: C4591001).

Bis jetzt fehlen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

- bei Schwangeren und Stillenden sowie Kindern,
- bei immununterdrückten- bzw. geschwächten Personen oder Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie Rheuma,

- bei Komorbidität (COPD, Diabetes, chronisch neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- bezüglich Interaktionen mit anderen Impfstoffen
- zur Langzeit-Verträglichkeit
- bei Mutanten und
- bei Hochbetagten (> 85 J.).

Darüber hinaus fordert die EMA (Opinion, 7) den Hersteller auf, Ergebnisse aus klinischen Studien zur Frage der Dauer des Impfschutzes, zur Vorbeugung schwerer Covid-19 Erkrankungen und asymptomatischer Fälle zur Verfügung zu stellen. Eine Antwort auf die Frage der Übertragbarkeit des Virus durch Geimpfte gibt es nicht.

Die hierzu notwendige Datengewinnung ist Inhalt des Entwicklungsplanes für den Impfstoff. Unabhängig durchgeführte Studien, von EU-Behörden koordiniert (4), sollen mehr Informationen über die Langzeit-Verträglichkeit und die Vorteile für die allgemeine Bevölkerung geben.

Bis Ende 2023 müssen fehlende Ergebnisse aus klinischen Studien der EMA nachgereicht werden. Darauf basierend wird die EMA die medizinisch-wissenschaftliche Charakteristik von Comirnaty^R (SmPC) permanent aktualisieren.

Der Hersteller hat einen monatlichen Verträglichkeitsbericht abzuliefern (EMA Opinion/RMP, insbesondere zu schweren unerwünschten Erscheinungen, wie Bell's palsy und Todesfällen in Relation zur geimpften Population; 5-7); der erste dieser Art ist Ende Januar 2021 fällig. Nach 6 Monaten ist der erste, periodisch zu erstellende, umfangreichere Sicherheits-Bericht (PSUR, s. SmPC Annex II B.) einzureichen.

Dresden, am 7.1.2021

Quellen:

1. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-12/slides-12-19/05-COVID-CLARK.pdf>
2. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
3. *FDA Briefing Document, Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, December 10, 2020*
4. *chmp-summary-positive-opinion-comirnaty_en.pdf*
5. *comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf*
6. *comirnaty-risk-management-plan_en.pdf*
7. *Comirnaty_Pending EC decision_European Medicines Agency.pdf (Opinion, key facts)*
8. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-COVID-19/Aufklaerungsbogen-de.pdf;jsessionid=E76F4109ADC24582BDA50F9AA022A490.internet081?__blob=publicationFile
9. *Anamnese Einwilligung Schutzimpfung gegen Covid-19 mit mRNA-Impfstoff*