

Aktualisierte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. zur SarsCoV2-Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (6.4.2021)

Der vektorbasierte COVID-19 Impfstoff AZD1222 von AstraZeneca wurde nach Prüfung durch die Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) am 29. Januar 2021 in der EU zugelassen und ab Februar in Deutschland eingesetzt. Aufgrund eines verhältnismäßig niedrigen Anteils älterer Probanden in den Zulassungsstudien wurde in einigen EU-Ländern dieser Impfstoff zunächst nur für jüngere Menschen empfohlen, in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut nur für unter 65-Jährige. Nach Analyse von Daten, die im Rahmen der breiten Anwendung des Impfstoffs in England und Schottland erhoben wurden und „robuste Ergebnisse für eine gute Wirksamkeit des Impfstoffs auch in höheren Altersgruppen“ zeigten, hat die STIKO dann am 4. März 2021 mitgeteilt, dass sie die Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff nun für alle Altersgruppen, entsprechend der Zulassung, empfiehlt.

Nach ersten Berichten über thromboembolische Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation der AstraZeneca Vakzine haben einige EU - Länder im März 2021 bestimmte Chargen gesperrt oder alle Impfungen mit dieser COVID-19 Vakzine ausgesetzt. In Deutschland führte das Auftreten seltener, zum Teil tödlicher cerebraler Sinusvenenthrombosen (CSVT) in Kombination mit einer Thrombozytopenie am 15. März zu einem Stopp der Impfungen mit dem AstraZeneca-Impfstoff, der nach einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung durch die Pharmakovigilanz (PARC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) am 19. März aber wieder aufgehoben wurde. Am 30. März empfahl die STIKO nach weiteren Berichten über schwer verlaufende CSVT die Impfung mit der COVID-19 Vakzine von AstraZeneca „im Regelfall“ nur noch für Menschen über 60 Jahre. Die EMA hat nach eingehender Prüfung der Datenlage von 269 Meldungen zu thromboembolischen Ereignissen bei ca. 20 Millionen Impfungen mit dem AstraZeneca-Impfstoff am 31. März 2021 mitgeteilt: *„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Analyse für thromboembolische Ereignisse insgesamt beruhigend ist. Es wurde jedoch ein Signal der Disproportionalität für seltene Ereignisse wie disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), zerebrale venöse Sinusthrombose und hämorrhagischem Schlaganfall festgestellt, welches weitere Untersuchungen rechtfertigt.“* Bis auf einen zusätzlichen Hinweis auf diese Komplikationsmöglichkeit und eine vermehrte Vigilanz hierzu wurde kein Anlass zur Zulassungsbeschränkung gesehen [1]. Die Rate thromboembolischer

PRÄSIDENT:
Prof. Dr. med.
Andreas Krause

GENERALSEKRETÄRIN:
Anna Julia Voormann

GESCHÄFTSSTELLE:
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6
Aufgang C
10179 Berlin
T: +49 30 240484-70
F: +49 30 240484-79
M: info@dgrh.de
www.dgrh.de

06.04.2021

SITZ DER GESELLSCHAFT:
Bad Bramstedt

Amtsgericht Kiel
VR 289 BB
Steuer-Nr.: 27/640/53526

BANKVERBINDUNG:
Berliner Volksbank
IBAN:
DE64100900007204521012
BIC: BEVODEBB

Komplikationen nach Impfung mit dem AstraZeneca Impfstoff war in den Zulassungsstudien und der post market surveillance der Herstellerfirma signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung zu erwarten gewesen wäre [1]. Auch der britischen Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wurde bei ca. 13,7 Millionen mit der AstraZeneca-Vakzine durchgeführten Impfungen keine erhöhte Inzidenz venöser Thrombembolien berichtet [2].

In den Berichten über Komplikationen nach Impfung mit der COVID-19 Vakzine von AstraZeneca aus Deutschland sind Thrombosen häufig in Kombination mit Thrombozytopenien, DIC und Blutungen bei Geimpften aufgetreten. Neben CSVT wurden auch einzelne Fälle von Mesenterialvenenthrombosen und Lungenembolien berichtet. Die Symptome traten 4 bis 16 Tage nach der Impfung auf und es waren überwiegend Frauen im Alter bis 55 Jahren betroffenen. Wenige Fälle traten auch bei Männern in der gleichen Altersgruppe und selten bei Älteren auf. Bis zum 26. März wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 21 Fälle (19 Frauen, 2 Männer) einer CSVT gemeldet, davon 15 mit Thrombozytopenie und 5 Fälle ohne Thrombozytopenie (bei einem verstorbenen jungen Mann mit autoptisch festgestellter CSVT lag keine Thrombozytenbestimmung vor). Darüber hinaus traten bis zum 26.03.2021 zwölf andere thromboembolische Ereignisse mit Thrombozytopenien sowie Fälle von disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) mit Thrombozytopenie nach AstraZeneca-Impfung auf, die teilweise einen letalen Verlauf nahmen. Einige dieser Fälle befinden sich noch in Abklärung. Es waren wiederum vorwiegend Frauen der Altersspanne zwischen 24 und 63 Jahren betroffen (drei PatientInnen waren älter als 55 Jahre). Unter den vier Todesfällen, die in diesem Zusammenhang auftraten, war auch ein 24-jähriger Mann [3].

Als wichtiger Pathomechanismus wurde in Untersuchungen des Instituts für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Greifswald bei allen 4 daraufhin untersuchten Patientinnen von insgesamt 9 Fällen mit Thrombozytopenie, davon 8 mit CSVT und 1 mit LAE (8 Frauen, 1 Mann, Alter 22 – 49 Jahre, 4 tödliche Verläufe) eine der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) ähnliche Immunreaktion identifiziert, die offenbar bei prädisponierten Personen, eventuell im Rahmen der Immunstimulation durch die Impfung, zu einer Antikörperbildung gegen Plättchenantigene (PF4/Heparin) führt, welche über eine Thrombozytenaktivierung einerseits zu einem Thrombozytenabfall und andererseits zu einer CSVT führen könnte [4]. Damit ist diese Form der Sinusvenenthrombosen vom Pathomechanismus nicht mit gängigen venösen oder arteriellen Thrombosen zu vergleichen, wie wir sie auch bei bestimmten rheumatologisch-immunologischen Krankheitsbildern, insbesondere beim Antiphospholipidsyndrom (APS), als typische Krankheitsmanifestation kennen.

Wir schließen uns daher der Sichtweise der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH vom 31.3.2021 [5]) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO vom 30.3.2021 [6]) an, dass Patienten mit einer positiven Thromboseanamnese und/oder einer bekannten Thrombophilie *kein erhöhtes Risiko* haben, nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin diese spezifische und sehr seltene Komplikation zu erleiden.

An vorbestehenden Erkrankungen wurden unter den 9 Fällen aus Deutschland und Österreich je einer mit demyelinisierender Erkrankung, einer mit Antiphospholipidantikörpern, ein Fall mit einem van Willebrand-Jürgens-Syndrom und ein Fall mit „unspezifischer Gerinnungsstörung“ berichtet. Das nach wie vor geringe Risiko für eine CSVT scheint vor allem durch Alter und Geschlecht definiert zu sein, auch wenn der vermutete Pathomechanismus kein ausgeprägtes geschlechtsspezifisches Risiko erklärt. Von bislang 33 Fällen thrombembolischer Komplikationen im Kontext einer Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff (bei ca. 2 Millionen Impfungen in Deutschland), handelte es sich in 90% um Frauen im Alter zwischen 20 und 63 Jahren. Bei den Männern zwischen 24 und 57 Jahren [2]. Bei der Interpretation dieser Daten ist allerdings zu berücksichtigen, dass bisher vorwiegend jüngere Patienten und in der Altersgruppe zwischen 20 und 59 Jahren mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer mit dem AstraZeneca Vakzin geimpft wurden.

Es gibt auch keine Hinweise darauf, dass Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS, Heparin oder gar orale Antikoagulantien einen protektiven Effekt auf das (niedrige) Risiko einer CSVT nach einer Impfung haben, und wir warnen ausdrücklich davor, solche Maßnahmen allein unter der Vorstellung einer Reduktion des Risikos einer CSVT zu ergreifen.

Wir sehen das Risiko einer Infektion und einer sich daran anschließenden COVID-19 Erkrankung als so bedeutend an, dass wir bei fehlenden Hinweisen für eine spezielle Gefährdung von Patienten mit ERD oder APS unbedingt weiter dazu raten, die Impfung gegen eine SARS-CoV-2-Infektion durchzuführen, auch mit dem AstraZeneca-Impfstoff. Entsprechend der seit dem 1.4.2021 in Deutschland geltenden Empfehlung sollte dieser aber routinemäßig derzeit nur noch bei Menschen über 60 Jahre angewendet werden. Für Patienten unter 60 Jahren, die bereits eine Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff erhalten haben, gilt, dass noch keine Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff vorliegen. Hinsichtlich der zweiten Impfstoffdosis gibt es andererseits auch keine wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit einer heterologen Impfserie. Bis entsprechende Daten vorliegen empfiehlt die STIKO in ihrem Bulletin vom 1.4.2021 bei Personen im Alter <60 Jahren anstelle der zweiten AstraZeneca-

Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen.

Hinweisen möchten wir noch darauf, dass die Coronaimpferordnung keine Möglichkeit vorsieht, bestimmten Patientengruppen die alleinige oder bevorzugte Verwendung bestimmter Impfstoffe zu attestieren

Weitere Informationen zu diesem Thema sind in den Stellungnahmen der [Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.](#), der [Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.](#) und des [Paul-Ehrlich-Instituts](#) nachzulesen.

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V



Prof. Dr. Christof Specker
(1. Vizepräsident)



Prof. Dr. Andreas Krause
(Präsident)



Prof. Dr. Hendrik-Schulze-Koops
(2. Vizepräsident)

-
- 1 AstraZeneca COVID-19 vaccine: review of very rare cases of unusual blood clots continues | European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-review-very-rare-cases-unusual-blood-clots-continues>
 - 2 <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
 - 3 Empfehlungsentwurf der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und dazugehörige wissenschaftliche Begründung vom 30.3.2021
 - 4 Greinacher A, Thiele T, Warkentin T E et al. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination, 28 March 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>]
 - 5 https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-31-2021.pdf
 - 6 <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/astrazeneca-vakzine-gerinnungsstoerungen-20210330.pdf>