

# Chargenabhängige Sicherheit des mRNA-COVID-19-Impfstoffs BNT162b2

Max Schmeling<sup>1</sup> | Vibeke Manniche<sup>2</sup> | Peter Riis Hansen<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Innmetric, Skørping, Dänemark

<sup>2</sup> LIVA, Kopenhagen, Dänemark

<sup>3</sup> Abteilung für Kardiologie, Kopenhagens Universität, Kopenhagen, Dänemark

## Korrespondenz

Peter Riis Hansen, Abteilung für Kardiologie, Kopenhagener Universität, Kopenhagen, Dänemark.

E-Mail: [prha@sund.ku.dk](mailto:prha@sund.ku.dk)

*An den Herausgeber,*

Die Impfung wurde zur Eindämmung der Coronavirus-Krankheit 2019 (Covid-19) weithin eingeführt, und bis zum 11. November 2022 wurden 701 Millionen Dosen des BNT162b2-mRNA-Impfstoffs (Pfizer-BioNTech) verabreicht und mit 971.021 Berichten über vermutete Nebenwirkungen in Verbindung gebracht (SAEs) in der Europäischen Union/im Europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR).<sup>1</sup> Impfstofffläschchen mit Einzeldosen werden in Chargen mit strenger Qualitätskontrolle geliefert, um die Einheitlichkeit von Charge und Dosis sicherzustellen.<sup>2</sup> Klinische Daten zu einzelnen Impfstoffchargen wurden nicht gemeldet und eine von der Charge abhängige Variation der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit zugelassener Impfstoffe erscheint höchst unwahrscheinlich. Allerdings erscheint die Möglichkeit einer chargenabhängigen Variation nicht zuletzt angesichts der Marktzulassung für den Notfallgebrauch und der raschen Umsetzung groß angelegter Impfprogramme untersuchungswürdig. Wir untersuchten daher die SAEs-Raten zwischen verschiedenen BNT162b2-Impfstoffchargen, die in Dänemark (5,8 Millionen Einwohner) vom 27. Dezember 2020 bis zum 11. Januar 2022 verabreicht wurden.

Daten zu allen SAE-Fällen mit entsprechenden Etiketten der Impfstoffchargen, die an die Dänische Medizinische Agentur (DKMA) gemeldet und von der DKMA nach SAE-Schweregrad klassifiziert wurden, sowie die Anzahl der BNT162b2-Dosen in einzelnen Impfstoffchargen, die vom Dänischen Seruminstitut registriert wurden, sind öffentlich verfügbar und wurden auf Anfrage abgerufen. Das von der

DKMA verwaltete Spontan-SAE-Meldesystem akzeptiert Meldungen über SAEs aus beliebigen Quellen, beispielsweise von Gesundheitsdienstleistern, Patienten und anderen Mitgliedern der Öffentlichkeit. SAEs werden MedDRA-Begriffe (Medical Dictionary for Regulatory Activities) zugewiesen, die nicht unbedingt verifizierten medizinischen Diagnosen entsprechen, und einem Bericht können mehr als 1 SAE zugewiesen werden. Der Schweregrad der SUE wurde als „nicht schwerwiegend“, „schwerwiegend“ (Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes, lebensbedrohliche Krankheit, bleibende Behinderung oder angeborene Fehlbildung) bzw. „SUE-bedingter Tod“ klassifiziert. Die Studie stützte sich ausschließlich auf die sekundäre Nutzung dieser anonymisierten Daten und war daher von der Überprüfung durch den Forschungsethikausschuss ausgenommen. SAEs wurden auf Chargenebene gezählt, indem einzelne SAEs mit den Chargenetiketten der BNT162b-Dosis(en) verknüpft wurden, die der Proband erhalten hatte. Die Gesamtzahl der mit jeder Charge verbundenen SAEs wurde durch die Anzahl der Dosen in der Charge dividiert, um die Rate der SAEs pro 1000 Dosen zu erhalten. Da der beobachtete Zusammenhang zwischen der Anzahl der SAEs und den BNT162b2-Impfstoffdosen sehr heterogen war, wurden herkömmliche Regressionsstatistiken nicht als anwendbar erachtet. Daher wurde die Heterogenität in der Beziehung zwischen der Anzahl der SAEs und den Dosen pro Impfstoffcharge durch logarithmische Transformation, gefolgt von einer nicht-hierarchischen Clusteranalyse und einem allgemeinen linearen Modelltest (GLM) auf Unterschiede in den SAE-Raten zwischen den Chargen bewertet. Die Berichterstattung über die Studie entspricht den allgemeinen EQUATOR-Richtlinien.<sup>3</sup>

WILEY

2 von 3 |

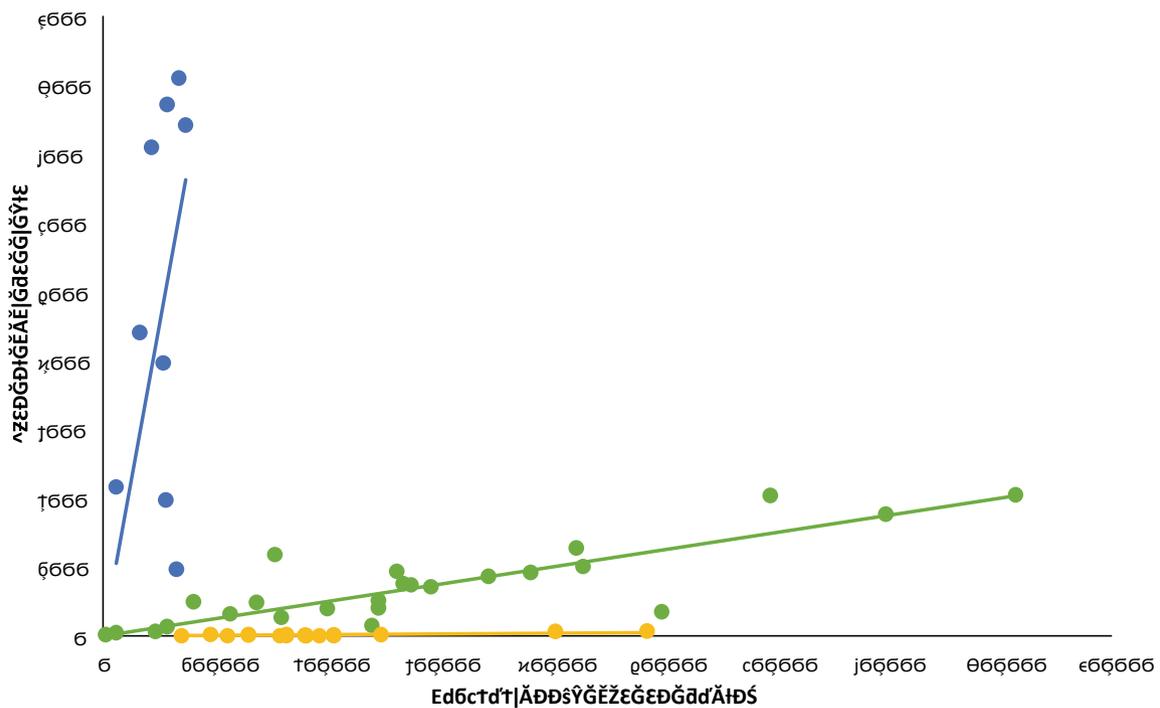
SCHMELING et al.

Insgesamt wurden 10.793.766 Dosen an 4.026.575 Personen unter Verwendung von 52 verschiedenen BNT162b2-Impfstoffchargen verabreicht (2.340–814.320 Dosen pro Charge), und 43.496 SAEs wurden bei 13.635 Personen registriert, was  $3,19 \pm 0,03$  (Mittelwert  $\pm$  SEM) SAEs pro Person entspricht. [Korrektur hinzugefügt am 09.06.2023, nach erster Online-Veröffentlichung: Die Gesamtzahl der Dosen und Patientenzahlen wurden in der vorangegangenen Stellungnahme korrigiert]. Bei jeder Person waren einzelne SAEs mit Impfstoffdosen aus  $1,531 \pm 0,004$  Chargen verbunden, was zu einer Gesamtzahl von 66.587 SAEs führte, die auf die 52 Chargen verteilt waren. Bei 7,11 % der SAEs waren die Chargenetiketten unvollständig registriert oder fehlten sie, so dass 61.847 Chargen identifizierbare SAEs zur weiteren Analyse übrig blieben, von denen 14.509 (23,5 %) als schwere SAEs eingestuft wurden und 579 (0,9 %) SUE-bedingte Todesfälle waren. Unerwarteterweise schwankten die SAEs-Raten pro 1000 Dosen erheblich zwischen den Impfstoffchargen mit 2,32 (0,09–3,59) (Median [Interquartilbereich]) SAEs pro 1000 Dosen, und es wurde eine signifikante Heterogenität ( $p < 0,0001$ ) in der Beziehung zwischen den Zahlen beobachtet der SAEs pro 1000 Dosen und Anzahl der Dosen in den einzelnen Chargen. Es wurden drei vorherrschende Trendlinien erkannt, mit deutlich niedrigeren SAE-Raten bei größeren Impfstoffchargen und einer zusätzlichen, von der Charge abhängigen Heterogenität in der Verteilung der SAE-Schwere zwischen den Chargen, die die drei Trendlinien darstellen ([Abbildung](#) . 1 ).

Im Vergleich zu den Raten aller SAEs waren schwere SAEs und SUE-bedingte Todesfälle pro 1.000 Dosen viel seltener

und die Anzahl dieser SAEs pro 1.000 Dosen zeigte eine erheblich größere Variabilität zwischen den Chargen, wobei die Trennung zwischen den drei Trendlinien geringer war (nicht gezeigt).

Die in dieser landesweiten Studie beobachteten Schwankungen der SUE-Raten und des Schweregrads zwischen den BNT162b2-Impfstoffchargen standen im Widerspruch zur erwarteten homogenen Rate und Verteilung der SUE zwischen den Chargen. In Dänemark und anderen EU-/EWR-Ländern wird die Impfstoffqualität gemäß den Richtlinien der offiziellen Kontrollbehörde zur Chargenfreigabe (OCABR) überwacht und unseres Wissens wurden bisher keine potenziellen Unterschiede in der klinischen Sicherheit oder Wirksamkeit von BNT162b2-Impfstoffchargen gemeldet, beispielsweise in der a Autorisierungsversuche und anschließende bevölkerungsbasierte Studien. <sup>4,5</sup> In kleinen Ländern wie Dänemark, wo BNT162b2-Impfstoffe während des Untersuchungszeitraums im Allgemeinen in mehreren kleineren Chargen bereitgestellt wurden, sind solche Effekte möglicherweise leichter zu erkennen. Darüber hinaus konzentrierten sich die behördliche Überwachung und das wissenschaftliche Interesse an der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen hauptsächlich auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, beispielsweise Myokarditis. <sup>6</sup> In jedem Fall erfordert die Identifizierung solcher Wirkungen offensichtlich, dass beobachtete unerwünschte Ereignisse mit den jeweiligen Etiketten und Größen (Dosisnummern) der einzelnen Chargen verknüpft werden. Zuvor gab es Variationen in der



**ABBILDUNG 1** Anzahl der vermuteten unerwünschten Ereignisse (SUEs) nach BNT612b2-mRNA-Impfung in Dänemark (27. Dezember 2020–1. Januar 2022) entsprechend der Anzahl der Dosen pro Impfstoffcharge. Jeder Punkt steht für eine einzelne Impfstoffcharge. Trendlinien sind lineare Regressionslinien. Blau:  $R^2 = 0,78$ ,  $\beta = 0,0898$  (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,0514–0,1281), Grün:  $R^2 = 0,89$ ,  $\beta = 0,0025$  (95 %-KI 0,0021–0,0029), Gelb:  $R^2 = 0,68$ ,  $\beta = 0,000087$  (95 %-KI 0,000056–0,000118). Impfstoffchargen, die die blaue, grüne und gelbe Trendlinie repräsentieren, machten 4,22 %, 63,69 % bzw. 32,09 % aller Impfstoffdosen aus, wobei 70,78 %, 27,49 % und 47,15 % (blaue Trendlinie), 28,84 %, 71,50 % und 51,99 % (grün) ausmachten (Trendlinie) und 0,38 %, 1,01 % und 0,86 % (gelbe Trendlinie) aller SUEs, schweren SUEs und SUE-bedingten Todesfälle.

Es wurde gezeigt, dass die Produktion (Kulturwachstum) des Bacille Calmette-Guérin-Impfstoffs wichtige immunologische Wirkungen dieses Impfstoffs beeinflusst.<sup>7</sup> und 2 Fälle von Myokarditis wurden bei zwei jungen Männern nach Erhalt des mRNA-1-273-COVID-19-Impfstoffs (Moderna) gemeldet. aus derselben Impfstoffcharge am selben Tag.<sup>8</sup> Tatsächlich kann es zu Abweichungen (von Charge zu Charge, von Fläschchen zu Fläschchen und sogar von Dosis zu Dosis) bei Impfstoffen kommen, die auf Schwankungen und Praxisverstöße zurückzuführen sind, beispielsweise bei der Herstellung, Lagerung, dem Transport, der klinischen Handhabung von Impfstoffen usw Kontrollaspekte und im Jahr 2021 wurden in Japan drei Chargen des mRNA1273-Impfstoffs mit insgesamt mehr als 1,6 Millionen Dosen zurückgerufen, nachdem festgestellt wurde, dass 39 Fläschchen des Impfstoffs Fremdstoffe enthielten.<sup>9</sup> Durchgesickerte und umstrittene Daten deuten auch darauf hin, dass einige frühe kommerzielle Chargen des BNT162b2-Impfstoffs geringere Mengen an intakter mRNA als erwartet enthielten.<sup>10</sup>

Die vorliegenden vorläufigen Ergebnisse müssen im Lichte mehrerer Einschränkungen interpretiert werden. Das von der DKMA verwaltete spontane SAE-Meldesystem in Dänemark ist ein passives Überwachungssystem, das dem

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in den USA ähnelt, und Berichte aus diesen Systemen unterliegen Berichtsverzerrungen, mit der Möglichkeit, dass sowohl Unter- als auch Über-Berichterstattung sowie unvollständige Daten und unterschiedliche Qualität der gemeldeten Informationen.<sup>11,12</sup> Aufgrund dieser inhärenten Einschränkungen müssen die von diesen Systemen erkannten Signale als hypothesengenerierend angesehen werden und können im Allgemeinen nicht zur Feststellung einer Kausalität verwendet werden.<sup>11–14</sup> Darüber hinaus waren in der vorliegenden Studie die SUE-Fallgeschichte früherer COVID-19-Erkrankungen sowie spezifische SUE-Typen (MedDRA-Systemorganklasse usw.), Demografie der SUE-Fälle und Zusammenhänge von SUE mit aufeinanderfolgenden Impfdosen bei Einzelpersonen unbekannt In einigen Fällen wurden zeitliche Trends in der beobachteten Chargenabhängigkeit von SAEs bzw. chargenabhängigen Auswirkungen auf die Wirksamkeit des Impfstoffs nicht untersucht. Insbesondere hat das dänische Seruminstitut unseres Wissens keine Rückrufe von BNT162b2-Impfstoffchargen herausgegeben. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass es ein chargenabhängiges Sicherheitssignal für den BNT162b2-Impfstoff gibt, und weitere Studien sind

erforderlich, um diese vorläufige Beobachtung und ihre Konsequenzen zu untersuchen.

## ERKLÄRUNG ZUM INTERESSENKONFLIKT

Keiner.

## ORCID

Peter Riis Hansen  <https://orcid.org/0000-0002-9056-535X>

## 535X VERWEISE

1. Europäische Medizinische Agentur. Sicherheit von Covid-19-Impfstoffen. <https://www.ema.europa.eu/en/human-registry/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safe-covid-19-vaccines> Bewertet am 6. Januar 2023.
2. Europäische Direktion für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsfürsorge. EDQM-Initiativen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen und -Therapien. <https://www.edqm.eu/de/edqm-initiative-s-in-the-context-of-covid-19-vaccines-and-therapies>. Bewertet am 6. Januar 2023.
3. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Ein Katalog von Berichtsrichtlinien für die Gesundheitsforschung. *Eur J Clin Invest* . 2010;40:35- 53.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-Covid-19-Impfstoffs BNT162b2. *N Engl J Med* . 2020;383:2603-2615.
5. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Sicherheit des mRNA-Covid-19-Impfstoffs BNT162b2 im landesweiten Rahmen. *N Engl J Med* . 2021;385:1078- 1090.
6. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2-Impfung und Myokarditis in einer nordischen Kohortenstudie mit 23 Millionen Einwohnern. *JAMA Cardiol* . 2022;7:600- 612.
7. Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Aamand SH, et al. Variation des Wachstums bei der Produktion des BCG-Impfstoffs und der Zusammenhang mit der Immunantwort. Eine Beobachtungsstudie im Rahmen einer randomisierten Studie. *Impfstoff* . 2015;33:2056-2065.
8. Sciacaluga C, D'Ascenzi F, Cameli M, et al. Fallbericht: Zwei Fallberichte einer akuten Myoperikarditis nach mRNA-COVID-19-Impfung. *Front Cardiovasc Med* . 2022;7(9):827237.
9. Bruce YY, Taraban MB, Briggs KT. Nicht alle Fläschchen sind gleich: Mögliche Rolle der Impfstoffqualität bei Nebenwirkungen des Impfstoffs. *Impfstoff* . 2021;39:6565- 6569.
10. Tinari S. Das EMA-Covid-19-Datenleck und was es uns über die mRNA-Instabilität verrät. *BMJ* . 2021 März;10(372):n627.
11. Aagaard L, Stenver DI, Hansen EH. Strukturen und Prozesse in spontanen ADR-Meldesystemen: eine vergleichende Studie von Australien und Dänemark. *Pharm World Sci* . 2008;30:563-570.
12. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Sicherheitsüberwachung im Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Impfstoff* . 2015;33:4398-4405.
13. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myokarditis-Fälle, die nach mRNA-basierter COVID-19-Impfung in den USA von Dezember 2020 bis August 2021 gemeldet wurden. *JAMA* . 2022;327:331-340.

14. Hause AM, Shay DK, Klein NP, et al. Sicherheit der COVID-19-Impfung bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren in den USA. *Pädiatrie* . 2022;150(2):e2022057313.

**Zitierweise für diesen Artikel:** Schmeling M, Manniche V, Hansen PR. Charginabhängige Sicherheit des mRNA-COVID-19-Impfstoffs BNT162b2. *Eur J Clin Invest* . 2023;00:e13998. doi: [10.1111/eci.13998](https://doi.org/10.1111/eci.13998)