

## CVT nach SARS-CoV2-Impfung

## Neue Datenlage: DGN analysiert Sinus-Venenthrombosen nach COVID-19-Impfung in Deutschland

Eine als Preprint publizierte Studie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zeigt, dass es nach Impfung mit dem COVID-19-AstraZeneca-Impfstoff (ChAdOx1) zu signifikant mehr zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombosen (CVT) kam als nach Impfung mit den mRNA-Impfstoffen. Die Rate der aufgetretenen CVT-Ereignisse war nach einer Erstimpfung mit ChAdOx1 um mehr als neunmal höher als nach Impfung mit den mRNA-Impfstoffen. Die Rate für Frauen war im Vergleich zu der von nicht weiblichen Personen mehr als dreimal erhöht.

Alle neurologischen Kliniken in Deutschland waren von der DGN unter der Projektleitung von *Prof. Jörg Schulz* (Universitätsklinik Aachen) am 6. April 2021 mit der Bitte angeschrieben worden, alle Fälle von zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombosen (CVT) sowie ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, die innerhalb eines Monats nach einer SARS-CoV-2-Impfung aufgetreten waren, mittels eines webbasierten Fragebogens bis zum 14. April 2021 zu melden.

Insgesamt gingen 87 Meldungen ein, von denen bei 62 durch das Expertenteam ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung bestätigt wurde. In 95,2% der Fälle waren die unerwünschten Ereignisse nach erster Gabe des Impfstoffs aufgetreten: Bei 45 Fällen handelte es sich um zerebrale Venenthrombosen, bei neun um ischämische Schlaganfälle, bei vier um Hirnblutungen und bei vier um andere thrombotische Ereignisse. Das mittlere Alter der Betroffenen lag bei 46,7 Jahren, 77,4% der Betroffenen waren unter 60 Jahre alt.

53 der insgesamt 62 bestätigten Fälle (85,5%) waren nach Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff ChAdOx1 aufgetreten, neun Fälle (14,5%) nach Impfung mit dem BioNTech-Impfstoff BNT62b2. Es wurden keine Ereignisse nach Gabe des Impfstoffes mRNA-12783 von Moderna beobachtet (bei allerdings nur 1,2 Mio. verabreichten Dosen im Gegensatz zu BioNTech mit 16,2 Mio. und AstraZeneca mit 4,6 Mio. Dosen bis Mitte April). 37 von 45 (82,2%) Fälle einer CVT waren nach Impfung mit ChAdOx1 gemeldet worden, acht Fälle nach BNT62b2. Von den neun nach Impfung gemeldeten ischämischen Schlaganfällen waren acht nach Vakzinierung mit ChAdOx1 und ein Fall nach BNT62b2 aufgetreten. Die vier Fälle intrazerebraler Blutungen waren nach Impfung mit ChAdOx1 beobachtet worden.

Gut Dreiviertel aller thrombotischer zerebralen Ereignisse (75,8%) waren bei Frauen aufgetreten. Von den 45 Menschen, die nach Impfung eine CVT hatten, waren 35 (77,8%) weiblich. 36 (80%) waren unter 60 Jahre alt.

Das Team von *Prof. Tobias Kurth*, Direktor des Instituts für Public Health an der Charité-Universitätsmedizin, ein führender Experte auf dem Gebiet der Neuroepidemiologie, hat die statistische Auswertung der Daten vorgenommen. Die aufgetretenen Fälle in den verschiedenen Gruppen wurden in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der in der jeweiligen Alters-, Geschlechts- und Impfstoffgruppe verabreichten ersten Dosen des jeweiligen Impfstoffs. Auf diese Weise konnte die

Ereignisrate pro 100.000 Personenjahre für jede Gruppe berechnet werden. Diese Berechnung lässt auch einen direkten Vergleich mit der in der Literatur dokumentierten Ereignisrate von spontanen Sinus- und Hirnvenenthrombosen, unabhängig von Impfungen, zu.

Bei Frauen unter 60 Jahren, die eine Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff erhalten hatten, betrug die Ereignisrate für Sinus- und Hirnvenenthrombosen innerhalb eines Monats nach der Erstimpfung 24,2/100.000 Personenjahre, bei gleichaltrigen Männern 8,9/100.000, lag damit also deutlich niedriger. Bei unter 60-Jährigen, die den BioNTech-Impfstoff erhalten hatten, betrug die Ereignisrate 3,6/100.000 Personenjahre bei Frauen und 3,5/100.000 bei Männern. Über 60-jährige Frauen wiesen nach Impfung mit BioNTech eine sehr geringe Ereignisrate von 0,8/100.000 Personenjahre auf, bei Männern über 60 Jahre gab es keine Ereignisse, egal mit welchem Impfstoff sie geimpft worden waren.

»Bis dahin haben uns die Daten nicht überrascht. Allerdings haben wir ein neues Sicherheitssignal gesehen«, erklärt Prof. Kurth. »Die Inzidenzrate der Hirnvenenthrombosen bei Frauen unter 60 nach Gabe des AstraZeneca-Impfstoffs betrug 24,2/100.000 Personenjahre, die von Frauen über 60 nach Gabe des gleichen Impfstoffs 20,5/100.000 Personenjahre. Unsere Daten zeigen also: Auch ältere Frauen haben ein erhöhtes Risiko, Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach Gabe des AstraZeneca-Vakzins zu erleiden. Ob dies zu einer Änderung der Empfehlung für die Impfung mit ChAdOx1 führt, sollte mit den vorliegenden Daten in einer Risiko-Nutzen-Analyse schnell bewertet werden.«

Worauf ist das Risiko für thrombotische Ereignisse nach Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin ChAdOx1 zurückzuführen? Nach der Impfung kann es in sehr seltenen Fällen zu einer Vakzine-induzierten immunogenen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) kommen. Der Pathomechanismus dieser seltenen Impf-Nebenwirkung ähnelt der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II, bei der es zur Antikörperbildung gegen den Komplex aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin kommt. Erstmals beschrieben wurde die VITT in einer Arbeit des Instituts für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Greifswald [2], die Anfang April veröffentlicht wurde. Auf die Frage, warum die VITT nicht nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen auftritt, antwortet *Prof. Peter Berlit*, Generalsekretär der DGN: »Wir vermuten, dass die Antikörper gegen PF4 nicht mit dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 kreuzreagieren, sondern die Impfkomplication mit dem adenoviralen Vektor in Zusammenhang steht. Das muss weiter untersucht werden.« In der vorliegenden Studie konnten 57,8% der gemeldeten Fälle von Hirnvenenthrombosen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit durch die Kliniker auf eine solche VITT zurückgeführt werden. Derselbe Mechanismus lag nach den Befunden vermutlich auch bei fünf von neun Patienten mit ischämischen Schlaganfall und bei zwei der vier Fälle einer Hirnblutung vor.

Wie sind die vorliegenden Daten nun abschließend zu beurteilen und was bedeuten sie für die Impfstrategie?

»Wir denken, dass der AstraZeneca-Impfstoff mit einem sehr geringen Risiko für zerebrale Sinus- und Venenthrombosen bei Männern einhergeht. Bei Frauen aller Altersklassen traten zwar mehr Fälle thrombotischer Ereignisse auf, die Rate war aber in Anbetracht der vielen Millionen verimpften Dosen insgesamt immer noch sehr gering. Bei der Abwä-

gung muss auch berücksichtigt werden, dass das Risiko einer Sinus-Venenthrombose bei einer COVID-19-Infektion um den Faktor 10 erhöht ist, die Erkrankung führt verhältnismäßig häufig zu thrombotischen Ereignissen mit Todesfolge, die Impfung nur extrem selten« so Prof. Hans-Christoph Diener, Pressesprecher der DGN.

Prof. Christian Gerloff, Präsident der DGN, führt weiter aus: »Höchste Priorität, gerade auch vor dem Hintergrund neuer Mutationen, ist, die Bevölkerung so schnell wie möglich durchzuimpfen. Global gesehen überwiegt der Nutzen der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe die sehr geringen Risiken um ein Vielfaches. Doch das Sicherheitssignal, dass nicht nur jüngere, sondern auch ältere Frauen ein erhöhtes Risiko für Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach Impfung mit dem AstraZeneca-Vakzin haben, ist neu und muss transparent kommuniziert werden. Wir stellen damit nicht die Impfung in Frage, auch nicht das AstraZeneca-Vakzin, denken aber, dass alle Personen, vor allem Frauen vor der Impfung über dieses Risiko aufgeklärt werden sollten, gerade auch im Hinblick darauf, auf welche Symptome sie im Nachgang zu achten haben. Außerdem sollte sehr zeitnah eine neue Risiko-Nutzen-Bewertung durch die zuständigen Behörden erfolgen.«

1. Schulz J, Berlit P, Diener H, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, Petzold G, Poli S, Piccininni M, Kurth T, Röhrig R, Steinmetz H, Thiele T. COVID-19 vaccine associated cerebrovascular events in Germany: a descriptive study. Preprint, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21256383v1>
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835769/>

Quelle: DGN

## SARS-CoV2-Impfung und Multiple Sklerose

### DMSG und MS-Register starten Beobachtungsstudie

Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V., rät in Übereinstimmung mit ihrem Ärztlichen Beirat MS-Erkrankten, sich gegen SARS-CoV-2 impfen zu lassen. Um allen MS-Betroffenen in Deutschland auch Daten zur Verträglichkeit der verschiedenen Impfstoffe, insbesondere im Hinblick auf den Verlauf der MS zur Verfügung stellen zu können und so auch die Impfbereitschaft zu fördern, wird die DMSG in Zusammenarbeit mit dem MS-Register (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP) im Rahmen einer Beobachtungsstudie die Erfahrungen von bereits geimpften MS-Erkrankten nachverfolgen und analysieren. Hierzu wurde in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine offizielle Anwendungsbeobachtungsstudie zu den verfügbaren SARS-CoV2-Impfstoffen bei MS-Erkrankten aufgesetzt.

#### Studie Impfnachverfolgung bei Multipler Sklerose

Die jetzt zur Impfung zugelassenen Impfstoffe gegen Coronaviren auf mRNA- oder Vektorbasis sind neu entwickelt worden. In den Zulassungs-Studien waren Probanden mit Autoimmunerkrankungen, zu denen auch Multiple Sklerose gehört, ausgeschlossen. Demzufolge liegen bislang keine bzw. für die Zeit nach der Zulassung nur sehr wenig belastbare Daten vor hinsichtlich der Wirkung bei dieser Personengruppe. Das Ziel dieses Forschungsprojektes besteht darin, unmittel-

bare Impfreaktionen nach einer COVID-Impfung zu erfassen und auf Zusammenhänge mit den soziodemografischen und klinischen Merkmalen von Menschen mit Multipler Sklerose zu überprüfen. Außerdem sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Impfreaktionen und aktueller Immuntherapie sowie zwischen der Impfung und der MS-Schubrate bzw. dem Krankheitsverlauf untersucht werden.

Die Studie befasst sich mit den folgenden Fragestellungen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Impfreaktionen und aktueller Immuntherapie?
2. Ist ein Einfluss der Impfung auf die Schubrate oder die Progression zu erkennen?
3. Wie viele Patienten hatten im Jahr nach der Impfung eine Covid-19 Infektion?
4. In welcher Häufigkeit werden unmittelbare Impfreaktionen angegeben und besteht ein Zusammenhang zu den erfassten Basisdaten?
5. Sind die Basisdaten der MS-Erkrankten auf der Website mit den Basisdaten der im MS Register dokumentierten MS Erkrankten vergleichbar?

#### Durchführung der Studie

Zur Erfassung Ihrer Daten werden Sie gebeten, einen Online-Fragebogen auszufüllen. Dieser Fragebogen ist ausschließlich über die Internetseite des MS-Registers (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP) verfügbar.

Erfasst werden Basisdaten wie Alter (Geburtsmonat und-jahr), Geschlecht, Zeitpunkt der Erstsymptome, MS-Verlaufsform, Behinderungsgrad, aktuelle und vergangene Immuntherapien, begleitende sonstige Autoimmunerkrankungen und Datum des letzten MS-Schubs. Des Weiteren werden Daten im Zusammenhang mit der COVID-Impfung erfragt, wie Datum der ersten, zweiten (dritten) Impfung, Verträglichkeit, Zunahme oder Neuauftreten von MS-Symptomen, (Veränderungen in der) Behinderung, Schubaktivität, jeweils Abfrage nach drei, sechs und 18 Monaten nach der Impfung.

Hier können Sie sich für die Umfrage anmelden: <https://covid-impfung.msregister.de/ anmeldung>

Die ausführliche Patienteninformation inkl. der Datenschutzerklärung finden Sie auch ohne Anmeldung hier: <https://covid-impfung.msregister.de>

Ihre Erfahrungen tragen zur Sicherheit der Impfungen bei: »Bisher liegen keine umfassenden Studienergebnisse über die SARS-CoV2-Impfungen bei Multiple Sklerose-Erkrankten vor. Für die individuelle Beratung unserer Patienten sind wir auf entsprechende Daten angewiesen. Um einen höchstmöglichen Schutz für unsere MS-Patienten vor und nach einer Impfung gegen COVID-19 zu ermöglichen, bitten wir Sie, sich an der Online-Befragung zu beteiligen«, betont Prof. Dr. med. Uwe Zettl, Universitätsmedizin Rostock, Mitglied der wissenschaftlichen Begleitgruppe des MS-Registers und Mitglied im Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.

Die von Ihnen angegebene Daten werden ohne Personenbezug mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), welches in Deutschland als Bundesoberbehörde für die Zulassung und Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen zuständig ist, geteilt.

Die DMSG wird kontinuierlich auf [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de) und in der Verbandszeitschrift aktiv! über den Verlauf der Studie informieren.

Eine erste deskriptive Zwischenauswertung ist im Spätsommer 2021 zu erwarten, eine zweite Anfang 2022. Auch in wissenschaftlichen Konferenzen und Fachjournalen werden wir in regelmäßigen Abständen über den Fortschritt der Studie und auch die Ergebnisse berichten.

Projektbeteiligte und -verantwortliche:

Prof. Dr. med. Uwe Zettl, Universitätsmedizin Rostock

PD. Dr. med. Micha Löbermann, Universitätsmedizin Rostock

Dr. rer. hum. Niklas Frahm, Universitätsmedizin Rostock, Deutsches MS-Register

Alexander Stahmann, msfp, Deutsches MS-Register

Prof. Dr. med. Judith Haas, DMSG-Bundesverband e. V.

Dr. med. Dieter Pöhlau, DMSG-Bundesverband e. V.

Herbert Temmes, DMSG-Bundesverband e. V.

Quelle: DMSG

## Morbus Parkinson

# SYNAPSES-Studie bestätigt Wirksamkeit und Verträglichkeit von Safinamid in der klinischen Praxis

Safinamid (Xadago®) moduliert als bisher einziger Wirkstoff das dopaminerge und das glutamaterge System und verbessert so motorische und nicht-motorische Symptome der Parkinson-Krankheit [1]. Auf Basis der Zulassungsstudien ist Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Krankheit mit Fluktuationen im mittleren bis Spätstadium indiziert. In der Real-Life-Studie SYNAPSES wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikaments nun unter den Bedingungen der klinischen Praxis untersucht. Die in sechs europäischen Ländern durchgeführte retrospektive/prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie schloss 1.610 Erwachsene ein, die ab der Eingangsuntersuchung oder bereits seit mindestens vier Monaten Safinamid erhielten. »Dabei wurden auch Patienten aufgenommen, die üblicherweise nicht in das enge Korsett einer Studie passen, wie Ältere über 75 Jahre oder solche mit psychiatrischen und anderen relevanten Komorbiditäten«, so Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach, Senior-Autor der Studie. Primäres Studienziel war das Auftreten unerwünschter Ereignisse innerhalb des einjährigen Beobachtungszeitraums in der Gesamtpopulation und den prädefinierten Subgruppen. Sekundäre Ziele umfassten u. a. die Beschreibung der Behandlungsdauer mit Safinamid

einschließlich Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen sowie die Veränderungen im motorischen Teil des UPDRS III und im Gesamtscore [2].

### Gutes Sicherheitsprofil auch bei speziellen Patientengruppen

Insgesamt waren die Daten von 1.558 Patienten auswertbar. Von ihnen waren 25 % älter als 75 Jahre, während 71 % relevante Komorbiditäten und 42 % psychiatrische Erkrankungen aufwiesen. Insgesamt kam es bei 46 % der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) und bei 9 % zu einem schweren unerwünschten Ereignis (SUE). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden bei 28 % der Patienten beobachtet, die bei 2 % der Patienten schwergradig (SUAW) ausgeprägt waren. Der Prozentsatz der Patienten, bei denen unter Praxisbedingungen unerwünschte Ereignisse auftraten, war damit um 30 % niedriger als in den sechsmonatigen zulassungsrelevanten Studien. Wie Jost erläuterte, wurde in SYNAPSES nur bei 2 % der Patienten ein eindeutiger Zusammenhang mit der Gabe von Safinamid gesehen [2]. Das Sicherheitsprofil von Safinamid bei den über 75-Jährigen, bei Patienten mit Komorbiditäten und psychiatrischen Erkrankungen stimmte weitgehend mit dem der Gesamtpopulation überein. So zeigte sich etwa bei Patienten über 75 Jahren kein relevanter Unterschied in Häufigkeit und Schwere der UE sowie den ergriffenen Maßnahmen, wobei es bei 13,6 % zu SUE gegenüber 7,7 % bei jüngeren Teilnehmern kam. Bei den Patienten mit relevanten Komorbiditäten kam es in 49,1 % der Fälle zu unerwünschten Ereignissen, vs. 37,8 % bei Teilnehmern ohne solche Begleiterkrankungen (SUE 11,1 vs. 4,6 %). Keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz und Schwere von UE und SUE bzw. der ergriffenen Maßnahmen ergaben sich auch bei den Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen [2]. »Die Studie zeigt somit, dass Safinamid auch von älteren Personen und Patienten mit psychiatrischen und internistischen Komorbiditäten gut vertragen wird«, erklärte Jost. »Das Ergebnis gibt uns mehr Sicherheit.«

94 % der Patienten erhielten Safinamid in einer Startdosis von 50 mg pro Tag. Während des Beobachtungszeitraums wurde die Dosis bei 58 % der Patienten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung auf die empfohlene Dosierung von 100 mg erhöht. Bei 6 % wurde sie auf Wunsch der Patienten von 100 auf 50 mg reduziert. Zwischen den Subgruppen ergaben sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsmuster mit Safinamid [2].

### Motorische Symptome verbessert

In punkto Wirksamkeit zeigte sich, dass Safinamid motorische Fluktuationen, insbesondere Wearing-off-Symptome und frühmorgendliche Fluktuationen, um etwa 40 – 50 % reduzierte, wobei eine Wirksamkeit bereits nach vier Monaten erkennbar war. Sogar die Dyskinesien nahmen von 39,2 auf 27,8 % ab, obwohl man im Verlauf eher mit einer Zunahme rechnen würde. Insgesamt zeigten 45 % der Patienten nach einjähriger Behandlung mit Safinamid klinisch signifikante Verbesserungen um mindestens 2,5 Punkte im UPDRS-Motorikscore und 39 % um mindestens 4,3 Punkte im UPDRS-Gesamtscore [2]. »Den Studienergebnissen zufolge empfiehlt sich Safinamid somit unabhängig vom Alter bei Parkinson-Patienten mit motorischen und auch nicht-motorischen Fluktuationen, sowie auch bei vielen Patienten mit psychiatrischen oder relevanten sonstigen Komorbiditäten« fasste Jost zusammen.

1. Fachinformation Xadago®, aktueller Stand.
2. Abbruzzese G. et al. A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamid in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial. J Parkinsons Dis 2021; 11: 187–98.

Quelle: Zambon

Tab.: Deutlicher Rückgang motorischer Fluktuationen bei Parkinson-Patienten unter Add-on-Therapie mit Safinamid in der SYNAPSES-Studie (nach [1])

Motorische Komplikationen	FAS (N=1.558)	Gesamtheit der auswertbaren Patienten nach 4 Monaten (N=1.373)	Gesamtheit der auswertbaren Patienten nach 8 Monaten (N=1.323)	Gesamtheit der auswertbaren Patienten nach 12 Monaten (N=1.326)
Alle	1.437 (92,2%)	1.009 (73,5%)	934 (70,6%)	894 (67,4%)
<b>Wearing-off-Symptome</b>	1.158 (74,3%)	752 (54,8%)	704 (53,2%)	701 (52,9%)
Dyskinesien	610 (39,2%)	469 (34,2%)	409 (30,9%)	369 (27,8%)
Frühmorgendliche Fluktuationen	363 (23,3%)	198 (14,4%)	196 (14,8%)	182 (13,7%)
Unvorhersehbare Fluktuationen	264 (16,9%)	152 (11,1%)	149 (11,3%)	133 (10,0%)
Verzögerter Eintritt von ON-Phasen	177 (11,4%)	108 (7,9%)	109 (8,2%)	109 (8,2%)
Andere	87 (5,6%)	62 (4,5%)	52 (3,9%)	32 (2,4%)

FAS: Full Analysis Set; N Anzahl Patienten