

Vigilance-News

Edition 26 – Juni 2021

In dieser Ausgabe

- COVID-19-Impfstoffe: Vermutete Nebenwirkungen richtig melden
- Fallbeispiel «COVID-Arm»
- AEFI nach Immunisierung mit COVID-19-Vakzinen: Herpes Zoster, Neuralgische Amyotrophie, Immunthrombozytopenie

Impressum

Redaktionsteam

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Helena Bill

Autoren

Beat Damke, Eva Eyal, Thomas Schwartz, Valeriu Toma

Autoren der RPVZ

- Sara Ghidossi, Dr. Paolo Ripellino, Roberta Nosedà, Raffaella Bertoli, Dr. Patrick Dorin, Prof. Dr. Alessandro Ceschi (RPVZ Tessin)
- Maureen Strauss, Dr. Imke Ortland, Karl Nowak (RPVZ Zürich)
- Barbara Zimmermanns, Sarah Koechlin-Lemke, Späni Selina, Ioanna Istampoulouglou, PD Dr. Andreas Holbro, Prof. Dr. Anne B. Leuppi-Taegtmeyer (RPVZ Basel)

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

Kontakt

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an news.vigilance@swissmedic.ch.

Newsletter abonnieren

Abonnieren Sie die Swissmedic Vigilance-News und registrieren Sie sich beim **Newsletter Arzneimittelsicherheit!**

Sie erhalten laufend per E-Mail neue Informationen aus der Pharmacovigilance (Healthcare Professional Communication) und Marktkontrolle (Chargenrückrufe, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter-de

Wichtige Information für pharmazeutische Unternehmen zu PV-Meldungen:

Ab 1. Juli 2021 werden nur noch elektronische Meldungen akzeptiert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Swissmedic empfiehlt, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden (direkt oder durch Hochladen einer XML-Datei).

[Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS](#)

Inhaltsverzeichnis

Editorial	3
Wichtige Hinweise	4
Marktüberwachung der Covid-19 Impfstoffe: Vermutete Nebenwirkungen richtig melden	4
Wichtige Information für pharmazeutische Unternehmen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance	6
Wichtige Informationen für pharmazeutische Unternehmen zur Pharmacovigilance: Meldung einer Arzneimittelexposition während der Schwangerschaft an Swissmedic	7
Arzneimittelsicherheit und Signale	8
Fallbeispiel einer verzögert auftretenden Lokalreaktion im Bereich der Injektionsstelle («Covid-Arm»)	8
Neuralgische Amyotrophie nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19	11
Herpes Zoster nach Immunisierung mit mRNA-basierten Covid-19 Vakzinen	15
COVID-19 mRNA-Impfstoffe und Thrombozytopenie – mit Fokus auf die Immunthrombozytopenie	20
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	24
Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz	24
Im Fokus	26
Healthcare Professional Communication	26
Allgemeine Mitteilungen	27

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Für diese Edition der Swissmedic Vigilance-News haben wir als Schwerpunktthema die Vigilance der COVID-19-Impfstoffe ausgewählt.

Wie bei der Zulassung von Arzneimitteln müssen auch bei Impfstoffen die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen werden. Aufgrund der Swissmedic vorliegenden Unterlagen erfüllen aktuell folgende COVID-19-Impfstoffe diese Anforderungen und sind in der Schweiz zugelassen:

- Comirnaty® (Tozinameran, Zulassungsinhaber Pfizer AG, Zürich)
- COVID-19 Vaccine Moderna (COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert), Zulassungsinhaber Moderna Switzerland GmbH, Basel)
- COVID-19 Vaccine Janssen (COVID-19-Impfstoff (Ad26.COVS-2S [rekombinant]), Zulassungsinhaber Janssen-Cilag AG, Zug)

Unerwünschte Ereignisse nach der Impfung, sogenannte AEFI (*Adverse Events Following Immunization*), werden in den Vigilance-Systemen der nationalen Behörden erfasst und analysiert, um rechtzeitig mit den entsprechenden risikominimierenden Massnahmen reagieren zu können.

Aufgrund der Beobachtungen in den kontrollierten klinischen Studien waren bereits bei der Zulassung einige nicht-schwerwiegende und sehr häufige AEFI bei den COVID-19-Impfstoffen bekannt. Dazu gehören Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Kopf- sowie Muskel und Gelenkschmerzen.

Seit Beginn der Impfkampagnen sind laufend weitere wertvolle Erkenntnisse zu bisher un-

bekanntem, selten auftretenden bzw. schwerwiegenden AEFI hinzugekommen, die sowohl national als auch international mit Partnerbehörden diskutiert werden.

Die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) der Schweiz sind in die Begutachtung mit involviert und haben aufgrund der eingegangenen Meldungen zu bestimmten AEFI die entsprechenden Evaluationen beschrieben:

- Herpes Zoster nach Immunisierung mit mRNA-basierten COVID-19-Vakzinen
- Neuralgische Amyotrophie nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19
- COVID-19-mRNA-Impfstoffe und Thrombozytopenie – mit Fokus auf die Immuthrombozytopenie

Swissmedic hat die Problematik des sog. «COVID-Arms» erkannt und beschreibt in einem Fallbericht eine verzögert auftretende Lokalreaktion im Bereich der Injektionsstelle. Auch wurde von Swissmedic ein Beitrag zum «COVID-Arm» publiziert, ergänzend zu den regelmässigen Updates zu den Nebenwirkungsmeldungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz (s. Seite 25).

Damit medizinische Fachpersonen und Patient*innen die AEFI unkompliziert melden können, hat Swissmedic die elektronische Erfassung der Meldungen optimiert. Hinweise für die korrekte Meldung finden Sie im Artikel «Marktüberwachung der Covid-19 Impfstoffe: Vermutete Nebenwirkungen richtig melden».

Eva Eyal

*Pharmazeutin / Redaktorin Swissmedic Vigilance-News
Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic*

Anregungen und Rückmeldung zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an:

news.vigilance@swissmedic.ch.

Wichtige Hinweise

Marktüberwachung der Covid-19 Impfstoffe: Vermutete Nebenwirkungen richtig melden

Seit Beginn der Covid-19 Impfkampagne in der Schweiz erhält Swissmedic viele Meldungen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie sehr viele Anfragen zu Sicherheitsaspekten der eingesetzten Impfstoffe. Medizinische Fachpersonen und Betroffene können entscheidend zur effizienten Marktüberwachung der Covid-19 Impfstoffe beitragen, indem die folgenden Hinweise beachtet werden.

Arzneimittel können neben der gewünschten Wirkung bei einzelnen Patientinnen und Patienten auch Nebenwirkungen auslösen. Um Sicherheitssignale, das heisst Hinweise auf sehr seltene oder noch nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen rasch zu identifizieren, sind korrekte Nebenwirkungsmeldungen unerlässlich. Nur so können neue Arzneimittelrisiken rasch identifiziert und Sicherheitsmassnahmen zeitnah eingeleitet und kommuniziert werden.

Im Zuge der weltweiten Impfkampagnen gegen das neuartige Coronavirus wurden dank dem Spontanmeldewesen bisher zum Beispiel seltene allergische Reaktionen (Anaphylaxien), verzögerte lokale Hautreaktionen oder ein möglicher Zusammenhang von Vektor-basierten Covid-19 Impfstoffen mit dem sehr seltenen *Thrombocytopenia Thrombosis Syndrome (TTS, andere Bezeichnung: Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, VITT)* identifiziert und Massnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit zeitnah eingeleitet.

Nebenwirkungen melden: Hinweise für medizinische Fachpersonen

Zu melden sind schwerwiegende oder bisher nicht bekannte, d. h. in der Fachinformation nicht aufgeführte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Generell sollten Ärztinnen und Ärzte während der Impfkampagne gegen Covid-19 alle UAW melden, die sie als medizinisch relevant bewerten.

Bitte verwenden Sie für die Meldung ausschliesslich das elektronische Swissmedic-Meldeportal «*ELViS*» (*Electronic Vigilance System*). Seit Ende Januar können sich Nutzer mit einem HIN-Konto mit diesen Zugangsinformationen auch am Swissmedic Online-Tool anmelden.

Nach der Authentifizierung führt eine rote Schaltfläche (Button) direkt zu einem spezifischen Meldeformular für Covid-19 Impfstoffe. Darin werden nach Auswahl des jeweiligen Impfstoffs einige Felder vorausgefüllt, um das Melden zusätzlich zu vereinfachen.

Meldungen mit anderen Formularen oder per E-Mail führen zu erheblichen Verzögerungen bei der Bearbeitung und machen häufig Rückfragen erforderlich, die vermeidbar sind.

Wichtig: Reaktionen, die bekannt und nicht schwerwiegend sind, fallen nicht unter die Meldepflicht nach Art. 59 des Heilmittelgesetzes (HMG). Zu den bekannten, nicht-schwerwiegenden und sehr häufigen Reaktionen auf die Covid-19-Impfstoffe zählen zeitweilige Schmerzen und Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Kopf- sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese vorübergehenden Lokal- und Allgemeinreaktionen sind in der Regel ein Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff und nicht meldepflichtig.

Wer eine Nebenwirkung auf mehr als einem Weg meldet, sollte bei nachfolgenden Meldungen darauf hinweisen, damit Doppelmeldungen möglichst erkannt werden.

Wichtige Information für pharmazeutische Unternehmen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance

Ab dem 1. Juli 2021 werden nur noch elektronische Meldungen akzeptiert.

Ausgangslage

Die Anzahl der Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) hat über die vergangenen Jahre laufend zugenommen. Diese Entwicklung ist nicht nur im Ausland zu beobachten, sondern in den letzten Jahren auch verstärkt in der Schweiz. Die Steigerung betrifft vor allem eine Zunahme der Meldungen von Seiten der pharmazeutischen Industrie. Um eine zeitgerechte Bearbeitung der Meldungen und das rechtzeitige Erkennen von allfälligen Risiken auch zukünftig sicherzustellen, werden Arbeitsabläufe bei Swissmedic laufend angepasst und soweit möglich papierlos durchgeführt.

Auswirkungen für Zulassungsinhaberinnen

Es ist zu beachten, dass Swissmedic ab dem 1. Juli 2021 nur noch elektronische Meldungen entweder über eine Gateway-Anbindung oder über das ELViS-Portal (Elektronisches Vigilance-System) akzeptiert.

Für beide Möglichkeiten sind Registrierungsprozesse erforderlich. Der E2B-Gateway ist für Firmen mit mehr als 50 Meldungen pro Jahr vorgesehen. Das elektronische Meldesystem ELViS ist vor allem für kleine bis mittelgrosse Firmen geeignet.

→ [Gateway](#)

→ [ELViS-Portal](#)

Dr. med. Thomas Schwartz

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Wichtige Informationen für pharmazeutische Unternehmen zur Pharmacovigilance: Meldung einer Arzneimittelexposition während der Schwangerschaft an Swissmedic

Swissmedic hat die Anforderungen für Meldungen mit Wirkung ab **10.05.2021** angepasst.

Zusammenfassung

Das Merkblatt mit den Anweisungen für die Meldung von Arzneimittelexpositionen während der Schwangerschaft «*Drug exposure during pregnancy and parent-child reports from Switzerland*» auf der Webseite von Swissmedic wurde kürzlich aktualisiert, siehe Link: [Anleitungen und Merkblätter \(swissmedic.ch\)](#).

Folgende wichtige Änderungen sind für die Meldungen zu berücksichtigen:

- Wenn eine Exposition während der Schwangerschaft mit einem Wirkstoff vermutet wird, der bekanntermassen schädlich ist, d. h. mit einem Wirkstoff, der während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und aufgrund potentieller unerwünschter Wirkungen auf den Fötus/das Kind vermieden werden sollte, **aber keine** Komplikation während der Schwangerschaft aufgetreten ist, **und keine** schädliche Wirkung auf den Fötus/das Kind zum Zeitpunkt der Meldung vermutet wird, ist die Meldung (*Individual Case Safety Report, ICSR*) als **«nicht-schwerwiegend»** innerhalb von 60 Tagen einzureichen.
- Die Anweisungen zur Meldung von Sicherheitssignalen und die entsprechenden Fristen sind gemäss folgender Wegleitung von Swissmedic zu beachten: [MU101 20 001d WL Wegleitung Arzneimittelsignale HAM \(PDF, 253 kB, 01.03.2021\)](#) – siehe [Risk Management \(Signalmanagement, PSURs, RMPs/RMP summaries\) \(swissmedic.ch\)](#).

Dr. med. Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Arzneimittelsicherheit und Signale

Fallbeispiel einer verzögert auftretenden Lokalreaktion im Bereich der Injektionsstelle («Covid-Arm»)

Swissmedic erhält gehäuft Meldungen über verzögert auftretende Lokalreaktionen im Bereich der Injektionsstelle nach einer Impfung zum Schutz gegen COVID-19. Die Meldungen betreffen bislang häufiger den Covid-19-Impfstoff von Moderna. Die gemeldeten Rötungen und Schwellungen treten vorwiegend etwa eine Woche nach der Impfung auf und sind auch in anderen Ländern beobachtet worden (sogenannter «Covid-Arm»). Es handelt sich nach ersten Erkenntnissen um eine vorübergehende Reaktion in Zusammenhang mit dem Aufbau des körpereigenen Immunsystems, die nicht gesundheitsschädlich ist und nach einigen Tagen wieder verschwindet. Eine erste Information publizierte Swissmedic auf ihrer Homepage am 19.02.2021 (1).

Diese verzögerten Lokalreaktionen können etwa eine Woche nach der Impfung auftreten und sind gekennzeichnet durch eine in der Regel gut abgrenzbare Hautrötung und Schwellung am geimpften Arm, in einigen Fällen verbunden mit Schmerzen und/oder Juckreiz. Diese Reaktionen bessern sich ohne weitere Massnahmen nach einigen Tagen.

In der Zulassungsstudie des Covid-19-Impfstoffs von Moderna wurden derartige Reaktionen bei 0,8 % der Geimpften nach der ersten Dosis und bei 0,2 % nach der zweiten Dosis beobachtet. Sie werden daher momentan als «gelegentlich auftretend» eingestuft ($\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$). In den USA werden diese Reaktionen in den Medien auch als «Covid-Arm» bezeichnet.

Aus einigen Meldungen an Swissmedic geht hervor, dass Personen mit Reaktionen, die retrospektiv wahrscheinlich als verzögerte

Lokalreaktionen zu werten sind, unter dem vermutlich unzutreffenden Verdacht auf eine bakterielle Hautinfektion (Erysipel) mit einem Antibiotikum behandelt wurden.

Der genaue Mechanismus dieser Reaktionen ist nicht bekannt. Der zeitliche Abstand entspricht dem ersten Auftreten von Antikörpern und Immunzellen, die durch die Impfung induziert wurden. In ausgeprägten Fällen kann eine Behandlung mit Analgetika oder Antihistaminika in Betracht gezogen werden.

In einigen Fällen besteht Unsicherheit darüber, ob Patientinnen und Patienten mit einer verzögerten Lokalreaktion der Haut die zweite Impfdosis erhalten sollten. Die zweite Dosis ist für einen wirksamen Impfschutz wichtig. Es gibt keinen Grund, bei den betroffenen Personen die zweite Impfdosis auszusetzen oder zu verzögern. Einige Autoren empfehlen, die zweite Impfung gegebenenfalls in den anderen Arm zu injizieren.

Am 3. März 2021 wurde im *New England Journal of Medicine* (2) ein «Letter to the editor» publiziert, in dem eine Serie von 12 Patientinnen und Patienten mit ausgeprägten verzögerten lokalen Reaktionen nach einer Impfung mit dem mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vakzin beschrieben wurde. Als Pathomechanismus wird eine verzögerte, T-Zell-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion («delayed-type hypersensitivity reaction») vermutet. Diese Vermutung wurde durch eine Hautbiopsie mit Nachweis von oberflächlichen perivaskulären und perifollikulären lymphatischen Infiltraten und eingestreuten Eosinophilen und Mastzellen unterstützt. Alle 12 Patientinnen und Patienten erhielten die zweite Impfdosis, die Hälfte von ihnen entwickelte keine erneute verzögerte lokale Reaktion, bei dreien war sie ähnlich ausgeprägt, bei dreien weniger stark vorhanden.

Untenstehend finden Sie Bilder einer Patientin, welche nach Covid-19-Impfung mit Moderna einen «Covid-Arm» entwickelt hat und den zeitlichen Verlauf dokumentiert hat. Anamnestisch hat die Patientin eine Pollenallergie gegen Gräser und eine Allergie gegen Co-Amoxicillin.

Die 28-jährige Frau erhielt die erste Impfung mit dem Wirkstoff der Firma Moderna. 6

Tage später verspürte die Patientin stechende Schmerzen in der Achsel beim Bewegen des Armes und gleichentags waren vergrößerte Lymphknoten in der Achselhöhle tastbar. Die Patientin war immer afebril. Die Lokalreaktion entwickelte sich wie folgt:

Die Aufnahmen wurden Swissmedic von der Betroffenen freundlicherweise für eine Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.



Photo 1
First reaction 7 days after vaccination: feeling of warmth, no pain



Photo 2
15 hours later: intensive feeling of warmth, pain



Photo 3
19 hours later: intake of antiallergic medication



Photo 4
34 hours later: less pain, less feeling of warmth



Photo 5
38 hours later: less pain, less feeling of warmth



Photo 6
44 hours later: only tenderness, less feeling of warmth



Photo 7
55 hours later: feeling of warmth and tenderness decreasing



Photo 8
67 hours later: no further feeling of warmth or tenderness

Die Patientin erhielt 1 Stunde vor der 2. Impfung ein Antihistaminikum, welches sie auch nachher über mehrere Tage einnahm. Es

kam zu keinen Beschwerden an der Einstichstelle. Als Folge der 2. Impfung traten Schüttelfrost, erhöhte Temperatur und Unwohlsein auf.

Literatur

(1) <https://www.swissmedic.ch/swiss-mediac/de/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html>

(2) Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2021 Mar 3. doi:10.1056/NEJMc2102131. Epub ahead of print.

Neuralgische Amyotrophie nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19

Sara Ghidossi MSc Pharm¹, Dr. med. Paolo Ripellino², Roberta Nosedà PhD, PgCert¹, Raffaella Bertoli MSc Pharm¹, Dr. med. Patrick Dorin³, Prof. Dr. med. Alessandro Ceschi, MSc^{1,4}

¹ Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Schweiz

² Neurocentro, Istituto di Neuroscienze cliniche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Schweiz

³ Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

⁴ Fakultät für Biomedizin, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Schweiz

Einleitung

Neuralgische Amyotrophie (NA) – auch bekannt als Parsonage-Turner-Syndrom (1) oder brachiale Neuritis – ist eine schmerzhafte periphere Neuropathie, die einen monophasischen Verlauf mit schweren Lähmungen, vorwiegend in den oberen Extremitäten, verursacht (2). Typischerweise erwacht der Patient mit neu auftretendem einseitigem Schmerz in Schulter, Nacken oder Oberarm, der innerhalb weniger Stunden unerträglich wird ($\geq 7/10$ auf einer numerischen Rating-Skala). Einige Stunden bis 1–2 Wochen später entwickeln sich Lähmungen, mit Beteiligung verschiedener Nerven des Armnervengeflechts (*Nervus thoracicus longus*, *Nervus suprascapularis*, und/oder *Nervus interosseus volaris*). Der neuropathische Schmerz kann bis zu sechs Wochen andauern und spricht nicht auf eine herkömmliche Schmerzbehandlung an (d. h. nicht-steroidale Entzündungshemmer und Opioide). Die Amyotrophie zeigt sich üblicherweise nach einigen Wochen. In den meisten Fällen tritt die NA einseitig auf, eine beidseitige Beteiligung wird in 30 % der Fälle festgestellt (1).

Frühere Schätzungen zur jährlichen Inzidenz von NA lagen bei 3/100'000/Jahr, neuere Studien lassen jedoch eine viel höhere Inzidenz vermuten (1/1000/Jahr) (3).

Die genaue Pathogenese von NA ist noch unbekannt, eine multifaktorielle Ursache ist jedoch wahrscheinlich. Verantwortlich für die Entstehung von NA ist vermutlich ein Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren (d. h. Infektionen oder Immunfaktoren), mechanischen Faktoren (repetitive oder anstrengende motorische Aufgaben) und genetischer Prädisposition (z. B. Mutationen des Septin-9-Gens). In rund der Hälfte der NA-Fälle wird über ein vorhergehendes Ereignis wie eine Infektion, eine Operation oder eine Impfung berichtet (2, 4). Seit Kurzem wird Hepatitis E als möglicher infektiöser Auslöser besonders bei Fällen mit beidseitigen Symptomen vermutet (5, 6). Ausserdem wurden verschiedene Impfungen mit NA in Zusammenhang gebracht (4): Typhus, Diphtherie, Tetanus (Toxoid) (7), Pocken, Grippe (9, 10) und humane Papillomaviren (11, 12). In diesen Fällen beginnen die NA-Symptome normalerweise wenige Tage bzw. etwa eine Woche nach der Impfung (4).

Die Prognose ist vom Ausmass der axonalen Schädigungen und später von chronischen biomechanischen Schäden und der Degeneration des Schultergelenks abhängig, wobei langfristig Schmerzen und Müdigkeit bestehen bleiben (13). Die meisten Patienten mit NA sind jung und gesund und stehen im Berufsleben. Je nach Beruf können gewisse Patienten ihre Tätigkeit aufgrund der NA mehrere Monate oder Jahre nicht mehr ausüben (13). Bei Patienten mit einer Lähmung des Zwerchfellnervs (besonders bei beidseitigem Verlauf) kann eine langfristige, nicht-invasive Beatmung erforderlich sein. Dies trifft auf rund 8 % der Fälle zu (14).

NA-Fälle im Zusammenhang mit COVID-19-Impfungen

Wir beschreiben zwei aktuelle Fälle von vermuteter NA nach Impfung mit Comirnaty® und einen Fall nach Impfung gegen COVID-19 mit dem Moderna-Impfstoff. Diese Fälle wurden vom Regionalen Pharmacovigilance-Zentrum Tessin als Referenzzentrum für die Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung geprüft.

Eine 40 Jahre alte Frau ohne relevante Ereignisse in ihrer Krankengeschichte und ohne pharmakologische Behandlungen entwickelte 24 Stunden nach der Verabreichung der ersten Dosis von Comirnaty® in den linken Deltamuskel starke Schmerzen in der linken Schulter. Der Schmerz wurde beschrieben als plötzlich in der Nacht einsetzender, unerträglich brennender (neuropathischer) Schmerz in der linken Schulter und im Bereich des Deltamuskels, der nicht auf Paracetamol ansprach. Als der Schmerz einige Tage später nachliess, stellte die Patientin fest, dass der obere Armbereich sehr schwach war: Sie konnte ihren Arm nicht heben, den Ellbogen nicht anwinkeln und schliesslich keine Handbewegungen ausführen. Da der Oberarm gelähmt war, wurde die Patientin an einen auf neuromuskuläre Krankheiten spezialisierten Neurologen überwiesen, der eine Muskelatrophie des Deltamuskels und des Bizeps feststellte und die Diagnose der neuralgischen Amyotrophie bestätigte. Eine Elektromyographie, die einen Monat nach dem Einsetzen der Schmerzen durchgeführt wurde, ergab eine neurogene Rekrutierung im Bizeps-Muskel ohne spontane Aktivität in Ruhe. MRI-Aufnahmen des Plexus brachialis und des Oberarms zeigten keine Auffälligkeiten, und es gab insbesondere keine Zeichen für eine Muskeldenergieverletzung. Nach Beginn eines intensiven Physiotherapie-Programms verbesserten sich die Symptome erheblich. Aufgrund des zeitlichen Zusammen-

hangs zwischen Impfung und Symptomentwicklung und nach dem Ausschluss anderer Ursachen wurde ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung und der NA als möglich eingestuft.

Ein zuvor gesunder 36-jähriger Mann entwickelte 18 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis des Impfstoffs Comirnaty® in den linken Deltamuskel starke Schmerzen in der linken Schulter und im linken Arm. Neben den starken Schmerzen, die vom Patienten mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt wurden, trat eine Schwäche im linken Arm auf, die zu einer Bewegungseinschränkung und Lähmung führte. Drei Tage nach Einsetzen begannen sich die Symptome abzuschwächen. Neurologische Abklärungen bestätigten eine milde Form von NA. Da andere pathophysiologische Ursachen ausgeschlossen werden konnten, wurde ein kausaler Zusammenhang der NA mit der Comirnaty®-Verabreichung zumindest als möglich eingestuft.

Ein 67-jähriger Mann, der unter arteriellem Bluthochdruck (mit Metropolol behandelt) und Dyslipidämie (mit Pravastatin behandelt) litt und eine Allergie gegenüber Diclofenac aufwies, entwickelte plötzliche schwere Schmerzen in der linken Schulter (vom Patienten beschrieben als unabhängig von Bewegungen und Belastung und in jeder Position auftretend), 8 Tage nach der Verabreichung der zweiten Dosis des COVID-19-Impfstoffs von Moderna in den linken Deltamuskel. Der Patient gab an, keine Schulterverletzung erlitten zu haben. Nicht-steroidale Entzündungshemmer linderten den Schmerz nicht. Der Patient wurde danach mit Cortison behandelt, und der Schmerz liess stufenweise nach. Orthopädische Untersuchungen ergaben eine Lähmung der linken Schulter, und neurologische Untersuchungen bestätigten die Diagnose NA. Mit Laboruntersuchungen wurden Entzündungsursachen ausgeschlossen. Auf der Grundlage eines plausiblen zeitlichen

Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Einsetzen der NA und nach Ausschluss anderer Ursachen wurde ein ursächlicher Zusammenhang als möglich beurteilt.

VigiBase-Daten und Diskussion

In der offiziellen Schweizer Arzneimittelinformation von Comirnaty® wird NA nicht unter den bekannten neurologischen unerwünschten Wirkungen nach Impfungen (AEFI) erwähnt, und Nachforschungen auf der PubMed-Plattform und anderen internationalen Datenbanken ergaben für die beiden in der Schweiz zugelassenen mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffe keine Treffer.

Bis zum 28. April 2021 wurden weltweit 602'990 Einzelfallmeldungen (*ICSR, Individual Case Safety Report*) zu COVID-19-Impfstoffen in VigiBase, der weltweiten Pharmacovigilance-Datenbank der Weltgesundheitsorganisation zu vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, erfasst. Von diesen Einzelfallmeldungen betrafen 30 die Meldung einer NA. In 24 Einzelfallmeldungen wurde NA im Zusammenhang mit Comirnaty®, in drei Berichten mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und in drei Berichten mit Vaxzevria® erwähnt.

Die geografische Verteilung der Einzelfallmeldungen über NA mit vermutetem Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen ist heterogen: 10 Einzelfallmeldungen stammen aus den USA, 6 aus den Niederlanden, 5 aus Deutschland, 4 aus Spanien, 3 aus der Schweiz und je einer aus Österreich, Italien und Frankreich.

21 dieser Berichte betrafen Frauen, und das mediane Alter liegt bei 50 Jahren (Interquartilsabstand IQR 40–57 Jahre, gesamter Bereich 26–89 Jahre).

21 Einzelfallmeldungen wurden von den Meldern als schwerwiegend eingestuft (invalidisierend: n=8; medizinisch bedeutend:

n=9; Hospitalisierung erforderlich/verlängernd: n=4). Acht Einzelfallmeldungen sind als nicht schwerwiegend eingestuft, und bei einer Einzelfallmeldung wurde der Schweregrad nicht genannt.

In all diesen Einzelfallmeldungen wurden die COVID-19-Impfstoffe als einziges verdächtiges Arzneimittel genannt.

In 24 Einzelfallmeldungen wurde die NA in Zusammenhang mit einer einzigen COVID-19-Impfung gebracht (ohne zu spezifizieren, ob es sich um die erste oder zweite Impfdosis handelte), mit einem Medianwert für die Dauer bis zum Einsetzen der Symptome von 5 Tagen (IQR 1–12 Tage, Bereich 0–19 Tage). In einer Einzelfallmeldung trat die NA 23 Tage nach der ersten Dosis von Comirnaty® bzw. zwei Tage nach der zweiten Dosis auf; in einer weiteren Einzelfallmeldung 23 Tage nach der ersten bzw. 0 Tage nach der zweiten Dosis und in einer weiteren Einzelfallmeldung 54 Tage nach der ersten und 18 Tage nach der zweiten Dosis. In drei Einzelfallmeldungen lässt sich die Dauer bis zum Eintreten der NA nicht bestimmen, da das Datum der Impfung bzw. das Datum des Auftretens der NA nur teilweise festgehalten ist.

Eine Disproportionalitätsanalyse ergab für die Kombination NA und COVID-19-Impfstoff(e) überproportional viele Einzelfallmeldungen und zwar sowohl verglichen mit dem Anteil der Berichte in VigiBase von NA in Kombination mit irgendeinem Arzneimittel als auch verglichen mit dem Anteil von Meldungen zu anderen unerwünschten Wirkungen in Kombination mit COVID-19-Impfstoffen. Als Mass für die Disproportionalität der Berichte wurde das *Reporting Odds Ratio (ROR)* berechnet. Der ROR-Wert lag bei 2,2, die untere Grenze des 95 -Konfidenzintervalls bei 1,5. Da die Identifikation eines Signals von der Anzahl der in VigiBase gesammelten Einzelfallmeldungen abhängt

und diese Datenbank kontinuierlich erweitert wird, sollte in regelmässigen Abständen eine Disproportionalitätsanalyse durchgeführt werden, um Hypothesen zu bestätigen oder aufzustellen, bei denen eine eingehendere Prüfung sinnvoll ist.

Schlussfolgerungen

Auf der Grundlage der drei oben beschriebenen Fälle und der aus VigiBase gewonnenen Daten lässt sich die Hypothese aufstellen, dass ein Zusammenhang zwischen mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen und NA bestehen könnte bzw. dass diese Impfstoffe eine NA auslösen könnten. Dieses potenzielle Sicherheitssignal sollte weiter untersucht werden. Die Ärztinnen und Ärzte sollten sich dieser Möglichkeit bewusst sein, damit sie betroffene Patientinnen und Patienten zeitnah identifizieren und abklären, eine Behandlung – üblicherweise mit oralen Kortikosteroiden – beginnen und vermutete Fälle an Swissmedic melden können.

Literatur

- (1) Parsonage MJ, Turner JW. Neuralgic amyotrophy; the shoulder-girdle syndrome. *Lancet*. 1948 Jun 26;1(6513):973-8.
- (2) Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve*. 2016 Mar;53(3):337-50.
- (3) Nens van Alfen et al.; Incidence of Neuralgic Amyotrophy (Parsonage Turner Syndrome) in a Primary Care Setting - A Prospective Cohort Study; *PLoS ONE* 10(5) 2015: e0128361.
- (4) Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW. Natural history of brachial plexus neuropathy. Report on 99 patients. *Arch Neurol*. 1972 Aug;27(2):109-17.
- (5) van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, Gobbi C, Melli G, Pasi E, Herrod J, Lissmann RF, Ashraf HH, Abdelrahim M, Masri OABAL, Fraga M, Benninger D, Kuntzer T, Aubert V, Sahli R, Moradpour D, Blasco-Perrin H, Attarian S, Gérolami R, Colson P, Giordani MT, Hartl J, Pischke S, Lin NX, Mclean BN, Bendall RP, Panning M, Peron JM, Kamar N, Izopet J, Jacobs BC, van Alfen N, van Engelen BGM. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology*. 2017 Aug 29;89(9):909-917.
- (6) Ripellino P, Pasi E, Melli G, Staedler C, Fraga M, Moradpour D, Sahli R, Aubert V, Martinetti G, Bihl F, Bernasconi E, Terziroli Beretta-Piccoli B, Cerny A, Dalton HR, Zehnder C, Mathis B, Zecca C, Disanto G, Kaelin-Lang A, Gobbi C. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Dec 5;7(1):e643.
- (7) Paul Seror; Neuralgic amyotrophy. An update; Elsevier Masson SAS; *Joint Bone Spine* 84 (2017) 153-158.
- (8) Kiwit JC. Neuralgic amyotrophy after administration of tetanus toxoid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Mar;47(3):320.
- (9) Weintraub MI, Chia DT. Paralytic brachial neuritis after swine flu vaccination. *Arch Neurol*. 1977 Aug;34(8):518.
- (10) Shaikh MF, Baqai TJ, Tahir H. Acute brachial neuritis following influenza vaccination. *BMJ Case Rep*. 2012 Nov 28;2012:bcr2012007673.
- (11) Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine*. 2008 Aug 18;26(35):4417-9.
- (12) Taras JS, King JJ, Jacoby SM, McCabe LA. Brachial neuritis following quadrivalent human papilloma virus (HPV) vaccination. *Hand (N Y)*. 2011 Dec;6(4):454-6.
- (13) van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Mar;90(3):435-9.
- (14) van Alfen N, Doorduyn J, van Rosmalen MHJ, van Eijk JJJ, Heijdra Y, Boon AJ, Gaytant MA, van den Biggelaar RJM, Sprooten RTM, Wijkstra PJ, Groothuis JT. Phrenic neuropathy and diaphragm dysfunction in neuralgic amyotrophy. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):e843-e849.
- (15) <http://www.vigiaccess.org/> - 12 April 2021

Herpes Zoster nach Immunisierung mit mRNA-basierten Covid-19 Vakzinen

Maureen Strauss, Pharmazeutin; Dr. rer. nat.
Imke Ortland, PharmD, PhD; Karl Nowak, MD

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie – Universitätsspital Zürich

Einleitung

In der Schweiz sind seit dem 19. Dezember 2020 der SARS-CoV-2-Impfstoff Comirnaty® (Tozinameran) und seit dem 12. Januar 2021 der SARS-CoV-2-Impfstoff Covid-19 Vaccine Moderna zugelassen (1). Comirnaty® ist indiziert zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus hervorgerufenen COVID-19-Erkrankung bei Personen ab 12 Jahren. Die Empfehlung der Arzneimittelinformation ist es, nach Verdünnung des Wirkstoffs, eine Impfserie mit zwei Dosen im Abstand von mindestens 21 Tagen durchzuführen (2). Covid-19-Vaccine Moderna ist zugelassen zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Personen ab 18 Jahren. Hierbei empfiehlt die Arzneimittelinformation ebenfalls nach Verdünnung eine Impfserie mit zwei Dosen im Abstand von mindestens 28 Tagen durchzuführen (2). Bei beiden Impfstoffen handelt es sich um mRNA-Impfstoffe. Die mRNA-Impfstoffe zählen zu den Totimpfstoffen und enthalten keine Adjuvantien und Konservierungsstoffe (3). Die mRNA enthält die codierte Information der Spikes der SARS-CoV-2 Virus-hülle (des Glykoproteins), welche vom Körper als fremd erkannt wird und eine Anregung der eigenen Immunabwehr bewirkt (4).

Das Varizella Zoster Virus (VZV, humanes Herpesvirus 3 HHV-3) zählt zu den Alphaherpesviren. Bis anhin sind acht humanpathogene Herpesviridae beschrieben, zu denen z. B. auch die Herpes simplex Viren (HSV)

HSV1 und HSV2 zählen (5). In der Kindheit kommt es bei den meisten Menschen zur Primärexposition gegenüber VZV in Form einer Windpockenerkrankung. Diese heilt meist ohne grosse Komplikationen wieder ab. Die VZV verbleiben nach einer Erstinfektion in den sensorischen Nerven oder in Satellitenzellen rund um die Neuronen und können so, zu einem späteren Zeitpunkt, reaktiviert werden (6). Eine VZV-Reaktivierung tritt vor allem im höheren Alter und meist bei kompromittiertem Immunstatus auf und ist gekennzeichnet durch einen Herpes Zoster (HZ). Bei der Reaktivierung wandert das VZV von den sensorischen Ganglien zu den Nervenenden, wo es dann zum sichtbaren Ausbruch der Infektion im Hautareal der innervierenden Nervenendigungen kommt. Schmerzen gehen dem Hautausschlag oftmals voraus. Die Inkubationszeit der primären Windpockeninfektion liegt meist bei 14–16 Tagen, es wurden allerdings auch Inkubationszeiten von 8–21 Tagen beobachtet (7). Die Inzidenz von HZ steigt mit steigendem Lebensalter und der damit im Allgemeinen einhergehenden Schwächung des Immunsystems deutlich an: Während für das 50. Lebensjahr eine Inzidenz von 3 per 1000 Fällen beobachtet wird, ist ab dem 80. Lebensjahr eine Inzidenz von 10 per 1000 Fällen beschrieben (8). Weitere Risikofaktoren für Herpes Zoster können Autoimmunerkrankungen, Organtransplantationen und die Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten, psychischer Stress und weibliches Geschlecht darstellen (9).

Fallberichte

Zwischen Januar und April 2021 wurden dem regionalen Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) Zürich 24 Fallmeldungen zu Herpes Zoster in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung von Comirnaty® bzw. Covid-19 Vaccine Moderna bekannt. Dabei handelte es sich um eine Patientenpopulation mit einem Alter von 33 bis 90 Jahren

und einer fast symmetrischen Verteilung des Geschlechtes. Ein Überblick über die entsprechenden Fälle gibt **Tabelle 1**. Die mediane Zeit zwischen der Immunisierung mit einem Covid-19 Vakzin und dem Symptombeginn eines Herpes Zosters betrug 11 Tage.

Exemplarisch beschreiben wir im Folgenden auffällige Fallberichte von Patienten ohne bekannte Risikofaktoren für Herpes Zoster:

- **Fall 1:** Ein 33-jähriger Mann, bei welchem zuvor keine Herpes Zoster Infektion beschrieben war, entwickelte einige Tage nach der ersten Immunisierung mit Comirnaty® eine Herpes Zoster Infektion im Bereich des Dermatoms L1. Die Symptome zeigten sich nach zwei Wochen spontan regredient. Der Patient war gesund und es waren keinerlei Vorerkrankungen bekannt.
- **Fall 2:** Eine 45-jährige Frau erhielt 5 Tage vor ihrer thorakalen Herpes Zoster Infektion die erste Immunisierung mit Comirnaty® (Tozinameran). Diese Infektion trat bei ihr erstmalig auf und wurde initial mit Valaciclovir über 7 Tage therapiert. Die Symptome zeigten sich schnell regredient. Die zweite Impfung wurde ihr planmässig verabreicht. Erkenntnisse zum weiteren Verlauf des Falls lagen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vor.
- **Fall 3:** Eine 41-jährige Frau entwickelte 5 Tage nach der ersten Impfung mit Comirnaty® eine Herpes Zoster Infektion thorakal auf der linken Seite. Auch bei dieser Patientin trat die Symptomatik erstmalig auf. Nach initialer Therapie mit Valaciclovir für 7 Tage zeigten sich die Symptome regredient. Die Patientin wies anamnestisch keine Vorerkrankungen einschliesslich immunsupprimierender Störungen auf. Die zweite Impfung wurde ihr ebenfalls planmässig verabreicht.

- **Fall 4:** Eine 60-jährige Frau wurde mit Comirnaty® immunisiert. Wenige Tage später klagte sie über Schmerzen enoral. Insgesamt 15 Tage nach der Impfung wurde bei der Patientin ein enoraler Herpes Zoster, nach einem zuvor positiven Varizella Zoster Virus-PCR Ergebnis, diagnostiziert. Initial wurde sie mit Brivex® (Brivudin) therapiert, worunter sich schnell eine deutliche Besserung zeigte.
- **Fall 5:** Ein 47-jähriger Mann erhielt zur Immunisierung gegen Covid-19 den Impfstoff Comirnaty® (Tozinameran). Er entwickelte 33 Tage nach der zweiten Impfung einen Herpes Zoster mit klassischen Bläschen auf rotem Grund im Bereich der Dermatome Th7 und Th8. Der Patient wies keine Vorerkrankungen oder relevante Risikofaktoren auf.

Alle Patienten erholten sich ohne Schaden von ihrer Herpes Zoster Infektion. Unter antiviraler Therapie konnte meist eine Regredienz der Infektion erreicht werden. In einem Fall zeigte sich die Herpes Zoster Infektion spontan regredient.

Tabelle 1: Patient characteristics of individual case safety reports processed by the RPVC Zurich (January–April 2021)

Summary of individual case safety reports (n=24)		n
Age		
≥90years		2
70-89 years		17
50-69 years		1
30-49 years		3
0-29 years		1
Sex		
Male		14
Female		10
Herpes zoster manifestation		
Thoracal		8
Ophthalmic		2
Dermatome L1		2
Dermatome C5		1

Enoral	1
Cervical	3
Facial	2
Axillar	1
Not defined	4
Suspected Covid-19 Vaccine	
Comirnaty®	15
Covid-19 Vaccine Moderna	9
Dose	
After first dose	12
After second dose	10
Not defined	2

Diskussion

In der Literatur findet sich bereits ein Case Report aus der Türkei, in dem ebenfalls über das Auftreten von Herpes Zoster nach Verabreichung eines Covid-19 Vakzins berichtet wird. Im Fallbericht von Bostan et al. entwickelte ein 78-jähriger Patient fünf Tage nach der Immunisierung mit einem nicht näher bezeichneten Covid-19 Vakzin eine thorakale Herpes Zoster Reaktivierung (Dermatome T3-T4) (10). Er klagte über eine erythematöse, schmerzhaft und juckende Hautläsion auf seiner Brust. Die Therapie erfolgte mittels Valaciclovir über eine Woche oral. Anamnestisch waren eine koronare Herzerkrankung, ein zerebrovaskulärer Insult sowie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung beschrieben. Der Patient war sechs Jahre zuvor an einem Blasentumor erkrankt, welcher reseziert wurde. Zum Zeitpunkt der Impfung wurde der Patient nicht mit einer immunsupprimierenden Therapie behandelt.

In einer Fallserie aus Israel von Furer et al. werden sechs Patientinnen im Alter von 36 bis 61 Jahren mit einer vorbekannten rheumatoiden Erkrankung beschrieben, welche im nahen zeitlichen Zusammenhang nach der Immunisierung mit Comirnaty® eine VZV-Reaktivierung entwickelten. Es wird in der Publikation jedoch ebenfalls darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer rheumatoiden Erkrankung generell ein zweifach

erhöhtes Risiko aufweisen an einer VZV-Reaktivierung zu erkranken. Als mögliche Erklärung für die VZV-Reaktivierung unter Comirnaty® wird in dieser Publikation eine Stimulation des angeborenen Immunsystems über *toll like Rezeptor (TLR)* vermittelte Signalwege ausgelöst durch mRNA-Vakzine diskutiert (11).

Zum Zeitpunkt unserer Recherche (12.04.2021) waren in der Pharmacovigilance-Datenbank der WHO (Vigibase™) seit 2020 von insgesamt 110'426 individuellen Case Safety Reports zu Comirnaty® 274 Fälle von «herpes zoster» sowie 322 Fälle von «shingles» aufgeführt. Dabei traten die meisten Fälle in Frankreich (39,3 %), Deutschland (12,7 %) sowie Italien (11,1 %) auf. Für die Schweiz listet die WHO-Datenbank erst 20 Fälle (12). Für Covid-19 Vaccine Moderna sind in Vigibase™ von insgesamt 8'077 individuellen Case Safety Reports 38 Fälle zu «herpes zoster» sowie 25 Fälle zu «shingles» dokumentiert. Hier sind die meisten Fälle in Frankreich (33,3 %), der Schweiz mit 18 Fällen (27,3 %) und in den Niederlanden (12,1 %) beobachtet worden. In den USA werden 78 Fälle von «herpes zoster» unter der Produktbezeichnung Moderna Covid-19 Vaccine in Vigibase™ aufgeführt (12).

Am 09.04.2021 veröffentlichte Swissmedic ein Update zu Nebenwirkungen unter den Covid-19 Impfungen in der Schweiz mit 44 gemeldeten Fällen einer Herpes Zoster Infektion, von denen 26 als schwerwiegend eingestuft wurden. Das Alter der betroffenen Patienten lag im Mittel bei 72 Jahren und die Symptomatik trat zwischen ein und 43 Tagen nach der Impfung auf (13).

Auch unter manifesten COVID-19 Infektionen wurden bei sonst immunkompetenten Patienten VZV-Reaktivierungen beobachtet (14). Es wird diskutiert, dass dies möglicherweise aufgrund einer COVID-19 induzierten Lymphopenie sowie einer Funktionsverminderung der CD4+-Zellen resultiert (15, 16).

Des Weiteren beschreiben Walter et. al. anhand verschiedener Fälle, dass nach Impfungen gegen Grippe, Hepatitis-A, Tollwut sowie japanischer Enzephalitis ebenfalls VZV-Reaktivierungen auftraten. Man vermutet, dass Immunisierungen durch Vakzine eine Unterdrückung der zellulären Immunantwort induzieren und somit die Reaktivierung der VZV triggern können (17). Moodley et al. (2019) beschreiben mehrere Fälle von immuninkompetenten Kindern, die in nahem zeitlichen Abstand nach einer VZV-Impfung einen HZ entwickelten, welcher sich genauso ernstzunehmend präsentierte wie eine HZ-Infektion mit VZV vom Wildtyp (Windpocken) (18). Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veröffentlichte im Jahr 2020 mehrere Fallberichte von Herpes Zoster und Zoster-artiger Hautläsionen, die im engen zeitlichen Zusammenhang nach einer Shingrix®-Impfung auftraten. Als möglicher Pathomechanismus wird hier eine durch Shingrix® ausgelöste hohe Zahl gegen Glykoprotein E gerichtete CD-4-positive T-Lymphozyten diskutiert (19).

Schlussfolgerung

Herpes Zoster jeglicher Typen ist eine noch nicht in der Schweizer Arzneimittelinformation dokumentierte, aber möglicherweise eine sehr selten auftretende und ernstzunehmende unerwünschte Arzneimittelwirkung von Covid-19 Vakzinen. Wie von Walter et al. bereits beschrieben, sind VZV-Reaktivierungen bereits bei diversen Immunisierungen aufgetreten. Der genaue Mechanismus, unter dem Covid-19 Vakzine eine VZV-Reaktivierung hervorrufen, ist noch nicht geklärt. Da diese Vakzine erst seit kurzem auf dem Markt verfügbar und besagte Reaktionen bisher recht spärlich beschrieben sind, fehlt es noch an weitergehenden Untersuchungen. Jedoch könnte eine kurzzeitige Änderung der Immunreaktion aufgrund der Impfung im Pathomechanismus eine Rolle spielen. Grundsätzlich kann es sich bei den

spontan gemeldeten Fällen um eine zufällige Assoziation handeln, jedoch kann ein enger zeitlicher Zusammenhang beobachtet werden, weshalb eine Covid-19 Impfung als möglicher Auslöser einer VZV-Reaktivierung nicht ausgeschlossen werden kann. Die in der Pharmacovigilance-Datenbank der WHO (Vigibase™) gefundenen Fallmeldungen weisen darauf hin, dass ein Herpes Zoster nach Impfung kein Einzelfall ist. Daher ist für die Zukunft eine nähere Analyse der WHO-Datenbank bezüglich der Disproportionalität zwischen dem Auftreten eines Herpes Zoster und von COVID-19-Impfungen von grossem Interesse. Zudem wäre eine Analyse interessant, ob die Anwendung von Vektor-Impfstoffen, wie zum Beispiel des Covid-19 Vakzins von AstraZeneca, zu einem erhöhten Auftreten von Herpes Zoster führt.

Das Gesundheitspersonal sollte ein Bewusstsein für die Möglichkeit eines Herpes Zoster als unerwünschte Arzneimittelreaktion unter Covid-19 Vakzinen entwickeln und nicht zögern, diese zu melden.

Literatur

- (1) Veröffentlichung der Neuzulassung von Humanarzneimitteln [cited 2021 March 23]. Available from: www.swissmedic.ch
- (2) Schweizer Arzneimittelinformation [cited 2021 March 23]. Available from: www.swissmedicinfo.ch
- (3) Impfeempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19 (Pdf) [cited 2021 March 23]. Available from: www.bag.admin.ch
- (4) Iavarone, C., O'hagan, D. T., Yu, D., Delahaye, N. F., & Ulmer, J. B. (2017). Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert review of vaccines*, 16(9), 871-881.
- (5) Arnold, N., & Messaoudi, I. (2017). Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(1), 82-92.

- (6) Kost, R. G., Straus, S. E. (1996). Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *New England Journal of Medicine*, 335(1), 32-42.
- (7) Windpocken (Varizellen), Gürtelrose (Herpes zoster) – RKI Ratgeber [cited 2021 April 27]. Available from: www.rki.de
- (8) Keating, G. M. (2013). Shingles (herpes zoster) vaccine (zostavax®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged ≥ 50 years. *Drugs*, 73(11), 1227-1244.
- (9) Gershon, A. A., Gershon, M. D., Breuer, J., Levin, M. J., Oaklander, A. L., & Griffiths, P. D. (2010). Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal of clinical virology*, 48, S2-S7.
- (10) Bostan, E., & Yalici-Armagan, B. (2021). Herpes Zoster Following Inactivated COVID-19 Vaccine: a Coexistence or Coincidence? *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021 Feb 27 (Epub ahead of print).
- (11) Furer, V., Zisman, D., Kibari, A., Rimar, D., Paran, Y., & Elkayam, O. (2021). Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology*.
- (12) WHO Datenbank VigiLyze™ [cited 2021 April 12]. Available from: www.vigilyze.who-umc.org
- (13) Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update [cited 2021 April 12]. Available from: www.swissmedic.ch
- (14) Saati, A., Al-Husayni, F., Malibari, A. A., Bogari, A. A., & Alharbi, M. (2020). Herpes zoster co-infection in an immunocompetent patient with COVID-19. *Cureus*, 12(7).
- (15) Cao, X. (2020). COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature reviews immunology*, 20(5), 269-270.
- (16) Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S. et al (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533-535.
- (17) Walter, R., Hartmann, K., Fleisch, F., Reinhart, W. H., & Kuhn, M. (1999). Reactivation of herpesvirus infections after vaccinations? *The Lancet*, 353(9155), 810.
- (18) Moodley, A., Swanson, J., Grose, C., & Bonthius, D. J. (2019). Severe herpes zoster following varicella vaccination in immunocompetent young children. *Journal of child neurology*, 34(4), 184-188.
- (19) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2020). „Aus der UAW-Datenbank“ – Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix® -Impfung. *Dtsch Arztebl*, 117(26), A-1356 / B-1156.

COVID-19 mRNA-Impfstoffe und Thrombozytopenie – mit Fokus auf die Immunthrombozytopenie

Zimmermanns B^{1,2}, Koechlin-Lemke S^{1,2}, Späni S³, Istampoulouoglou P², Holbro A⁴, Leuppi-Taegtmeyer A B^{1,2}

¹ Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Basel, Universitätsspital Basel, Schweiz

² Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universität und Universitätsspital Basel, Schweiz

³ Spitalapotheke, Klinische Pharmazie, Kantonsspital Baselland, Liestal, Schweiz

⁴ Abteilung für Hämatologie, Universität und Universitätsspital Basel, Schweiz

Einleitung

Nach der Marktzulassung von Comirnaty® (Tozinameran) und COVID-19 Vaccine Moderna im Dezember 2020 bzw. Januar 2021 in der Schweiz sind uns am Regionalen Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) Basel Fälle von Thrombozytopenie in zeitlichem Zusammenhang mit deren Anwendung gemeldet worden. Thrombozytopenie ist keine in der Fachinformation gelabelte unerwünschte Arzneimittelwirkung von diesen Impfstoffen (1, 2). In der Literatur lassen sich diesbezüglich aktuell wenige Fallberichte finden (3, 4, 5, 6). Ein Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfung und Immunthrombozytopenie (ITP) wird diskutiert (6). Auch Fälle zu Thrombozytopenie im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung sind beschrieben worden (7). In diesem Beitrag der Swissmedic Vigilance-News fassen wir die Meldungen, welche dem RPVZ Basel zu Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer COVID-19 mRNA-Impfung gemeldet wurden, zusammen und legen den Fokus auf ITP.

Methodik

Wir haben unsere RPVZ Basel-interne Datenbank zu Pharmacovigilance-Meldungen betreffend Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer COVID-19 mRNA-Impfung untersucht und demographische sowie klinische Daten extrahiert aus den fertiggestellten Meldungen. Zudem schildern wir Daten zu Immunthrombozytopenie (ITP) aus VigiBase. Eine

ausführliche Beschreibung der VigiBase Datenbank wird in einer Publikation von Lindquist aufgeführt (8). Wir haben VigiBase mittels VigiLyze auf die Impfstoffnamen «COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2», «Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine», «Comirnaty», «Vacuna COVID-19 Pfizer BioNTech», «COVID-19 vaccine Moderna», «Moderna COVID-19 vaccine» und *Preferred Term* «Immune thrombocytopenia» gemäss *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* Version 23.1 durchsucht. Die Impfstoffnamen wurden gemäss *WHO Drug Dictionary*, der internationalen Referenz für Arzneimittelinformationen, codiert.

Daten aus VigiBase sind aufgrund unterschiedlicher Berichterstattungsrichtlinien weltweit inhomogen und anfällig für «underreporting» und «reporting bias». Die Informationen sind daher, zumindest hinsichtlich Herkunft und Wahrscheinlichkeit, dass der Impfstoff die unerwünschte Arzneimittelwirkung verursacht hat, nicht homogen.

Resultate

Wir haben 6 Fälle (12 %), von insgesamt 49 Meldungen zu COVID-19 mRNA-Impfstoffen, welche unsere Suchkriterien erfüllt haben, identifiziert. Alle Fälle waren schwerwiegend und unerwartet. Details zu den Fällen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

In vier der sechs Fälle war die Thrombozytopenie ein Zufallsbefund im Rahmen einer notfallmässigen ärztlichen Konsultation aufgrund eines anderen medizinischen Ereignisses. Symptome (Fall Nr. 5) oder Thrombozytopenie traten in allen Fällen nach der ersten Impfung auf. Zwei Patienten hatten thrombozytopenische Episoden in der Vergangenheit und zwei hatten eine bekannte Immunthrombozytopenie (ITP bzw. Evans-Syndrom).

Am 4. April 2021 befanden sich 213'977 Meldungen zu den oben aufgeführten Impfstoffen in VigiBase, wobei 115 Fälle zu ITP erfasst worden waren. Bei einer statistisch erwarteten Anzahl von 58 ITP-Fällen, liegt die Anzahl beobachteter Fälle somit etwas höher als erwar-

tet und hat gemäss den statistischen Analyse-kriterien vom *Uppsala Monitoring Centre* Signalcharakter bezüglich einer Assoziation. Zum Zeitpunkt der Revision dieses Beitrages

(20. Mai 2021) befanden sich 381'624 Meldungen zu den oben aufgeführten Impfstoffen in VigiBase, wovon 235 ITP-Fälle waren (erwartete Anzahl 106).

Tabelle: Zusammenfassung der Fälle zur Thrombozytopenie nach Impfung mit COVID-19 mRNA-Impfstoffen, mit Fokus auf die ITP-Fälle

Case no.	Age, sex	COVID-19 vaccine	Platelet count (Ref. 150-450 G/l), Symptoms	Diagnosis	Latency	Outcome	Comments
1	77, m	Comirnaty® (tozinameran), initial dose	28 Mild epistaxis	ITP	8 days	Hospitalisation Protracted thrombocytopenia despite treatment with intravenous immunoglobulins and prednisone Responded to eltrombopag	Incidental finding during outpatient investigation of chronic anaemia Previous mild thrombocytopenic episodes (never below 100 G/l)
2	56, m	COVID-19 Vaccine Moderna, initial dose	3 Petechiae	ITP	3 days	Improved with intravenous immunoglobulins and dexamethasone	Known Evans syndrome (ITP and autoimmune haemolytic anaemia)
3	76, f	COVID-19 Vaccine Moderna, initial dose	30 None	ITP exacerbation	5 days	Discharged without symptoms after 3 days Platelet count not recovered at that point	Incidental finding after acute presentation with constipation-associated abdominal pain. Previous history of ITP
4	60, f	Comirnaty® (tozinameran), initial dose	11 Mild epistaxis	Acute thrombocytopenia	19 days	Rise in platelet count to 30 G/l after 1 platelet concentrate transfusion	Incidental finding after hospitalisation for acute cholecystitis Co-suspected medication capecitabine and oxaliplatin
5	85, m	COVID-19 Vaccine Moderna, second dose	60 Significant arterial bleeding into iliacus and psoas muscles	Acquired haemophilia A	Unclear – probably a few days	Prednisone and 4 cycles of rituximab 1x/week Clotting stabilised with recombinant clotting factor VIIa and Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)	Diverse haematomas and painful knee joint effusions after first vaccine dose Severe lower abdominal pain after second vaccine dose Thrombocytopenic episode in the past (associated with surgery)
6	70, f	COVID-19 Vaccine Moderna, initial dose	97 Rectal bleeding	Pancytopenia (haemoglobin 94 g/L [Ref. 120 – 160], neutrophils 0.67 G/L [Ref. 1.3 – 6.7])	3 days	Spontaneous recovery	Incidental finding after hospitalisation for treatment of a sub-capsular femoral fracture Co-suspected medication pemetrexed and a single dose of metamizole

Diskussion

Die Differentialdiagnosen einer plötzlich auftretenden Thrombozytopenie sind zahlreich. Sie können in drei Hauptgruppen eingeteilt werden: gestörte Produktion (Blutbildungsstörung), verkürzte Lebensdauer der Thrombozyten (Abbau) und Umverteilung. Bei den Fällen zu Thrombozytopenie nach COVID-19 mRNA-Impfung, welche an das RPVZ Basel gemeldet worden sind, lag in zwei Fällen eine gestörte Produktion bei Co-Medikation mit knochenmarksupprimierenden Wirkstoffen (Fall Nr. 4 und 6), und in vier Fällen eine verkürzte Lebensdauer der Thrombozyten vor (Fall Nr. 5 Thrombozytenverbrauch bei akuter Blutung; Fall Nr. 1, 2 und 3 bei ITP).

Häufig waren die Thrombozytopenien Zufallsbefunde im Rahmen einer Hospitalisation aus anderen Gründen, was einerseits schwerwiegendere Verläufe möglicherweise verhindert haben könnte, aber andererseits zur Frage führt, ob eine Thrombozytopenie nach Impfungen oft unbeobachtet verläuft. Schwere Blutungen aufgrund der Thrombozytopenie lagen nicht vor (die schwere Blutung beim Patienten 5 war auf die erworbene Hämophilie A zurückzuführen).

Ein möglicher Risikofaktor für das Auftreten einer Thrombozytopenie nach einer COVID-19 mRNA-Impfung könnte eine vorbestehende Prädisposition für Thrombozytopenie sein. Bei vier Patienten waren vorhergegangene thrombozytopenische Episoden dokumentiert (zwei davon autoimmun). Kürzlich wurde ein Fallbericht über ITP nach der ersten Dosis von Tozinameran bei einem gesunden 22-jährigen Mann ohne weitere Medikation veröffentlicht (3). Interessanterweise hatte dieser Patient zwei Monate vor der Impfung auch eine leichte Thrombozytopenie im Rahmen eines akuten respiratorischen Infektes gehabt. Von den 20 Fällen, welche Lee und Kollegen beschreiben, hatten vier entweder eine bekannte ITP oder vorherige

Episoden einer Thrombozytopenie (6). Ob frühere thrombozytopenische Episoden ein Risikofaktor für ITP nach einer COVID-19 mRNA-Impfung darstellen, bleibt derzeit spekulativ, sollte jedoch weiter untersucht werden.

Wie durch Lee und Kollegen auch beobachtet, traten unsere Fälle nach der ersten Impfung auf (6). Bei einem rein koinzidenten Auftreten einer ITP, würde man erwarten, entsprechende Blutbildveränderungen auch nach einer zweiten Impfung zu beobachten. Die Tatsache, dass keine ITP-Fälle nach einer zweiten Impfung berichtet wurden, könnte gemäss den Autoren auf eine Vakzin-induzierte Reaktion hindeuten (6). Andererseits könnte sich diese Beobachtung auf eine vermutlich deutlich höhere Anzahl von Erstgeimpften im Vergleich zu Zweitgeimpften anfangs Februar 2021 gestützt haben. Anzuführen ist, dass die Beurteilung einer Assoziation bei neuen Impfstoffen aufgrund der spärlichen Datenlage erschwert ist. Die Bewertung der Kausalität eines unerwünschten Ereignisses nach Immunisierung wird durch die WHO mittels einer 3-Punkte-Skala («inkonsistent», «unbestimmt» oder «im Einklang mit einem Kausalzusammenhang») durchgeführt und alle neuen impfstoffbezogenen Ereignisse werden als «unbestimmt» bewertet (9).

Die bekannte ITP-Gesamtinzidenz beträgt ungefähr 3,3 pro 100'000 Erwachsene / Jahr (10). ITP tritt häufig in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektion in den vorangegangenen Tagen bis Wochen auf und wurde bei COVID-19 als Komplikation beschrieben (7). ITP in Zusammenhang mit Impfungen wurde in seltenen Fällen diagnostiziert, insbesondere beim MMR-Impfstoff (1–3 pro 100'000 geimpften Kindern) und weist normalerweise einen milden Verlauf auf (11). Eine Impfung kann ITP durch verschiedene Mechanismen induzieren, insbesondere durch molekulare Mimikry zwischen viralen und Thrombozytenproteinen.

Kreuzreaktive antivirale Antikörper wirken als Autoantikörper, indem sie an Blutplättchen binden und durch Komplementaktivierung oder zelluläre Mechanismen eine Lyse induzieren.

Aktuell wird das Sicherheits-Signal zu ITP nach COVID-19 Impfungen mit Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna und Vaxzevria® (ehemalig COVID-19 Vaccine AstraZeneca) durch das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* der *European Medicines Agency (EMA)* untersucht (12).

Schlussfolgerung

Bei den bisher 49 Meldungen, welche im Zusammenhang mit der Verabreichung eines COVID-19 mRNA-Impfstoffes an das RPVZ Basel gemeldet wurden, handelt es sich in sechs Fällen um Thrombozytopenien. Eine autoimmun bedingte Thrombozytopenie lag in drei dieser Fälle vor. In der WHO-Datenbank VigiBase zeigt sich aktuell eine höher als erwartete Anzahl von Meldungen zu ITP nach COVID-19 mRNA-Impfung. Es ist wichtig, weiterhin wachsam gegenüber diesen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu sein und diese der nationalen Arzneimittelbehörde zu melden. Die Schlussfolgerungen, die aus den Post-Marketing-Daten in VigiBase gezogen wurden, stammen von den Autoren dieser Publikation und nicht vom *Uppsala Monitoring Center*, den nationalen Pharmacovigilance-Zentren oder der Weltgesundheitsorganisation.

Literatur

- (1) Fachinformation Comirnaty®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz
- (2) Fachinformation COVID-19 Vaccine Moderna, Moderna Switzerland GmbH, Basel, Schweiz
- (3) Tarawneh, O. & Tarawneh, H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post Covid-19 vaccine. *Am. J. Hematol* 96, E133–134 (2021).
- (4) Malayala, S. V., Mohan, G., Vasireddy, D., Atluri, P. Purpuric Rash and Thrombocytopenia After the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 13, <https://doi.org/10.7759/cureus.14099> (2021).
- (5) Toom, S. et al. Familial thrombocytopenia flare-up following the first dose of mRNA-1273 Covid-19 vaccine. *Am. J. Hematol* 96, E134–135 (2021).
- (6) Lee, E. J. et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am. J. Hematol* 96, 534–537 (2021).
- (7) Bhattacharjee, S. & Banerjee, M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr. Clin. Med.* 2, 2048–2058 (2020).
- (8) Lindquist, M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Ther Innov Regul Sci* 42, 409–419 (2008).
- (9) WHO | Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1 (2019). Last accessed 11.04.2021.
- (10) Terrell, D. R. et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol.* 85, 174–180 (2010).
- (11) Dudley, M. Z. et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence. *Lancet Infect. Dis.* 20, e80–e89 (2020).
- (12) <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-march-2021>, last accessed 27.05.2021

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz

18.06.2021

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

2'944 Verdachtsmeldungen ausgewertet – Nutzen-Risiko Verhältnis der eingesetzten Impfstoffe bleibt positiv

04.06.2021

[Untersuchung von Berichten über Myokarditiden in Zusammenhang mit mRNA Impfstoffen gegen Covid-19](#)

Information für medizinische Fachpersonen

04.06.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

2'701 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

21.05.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

2'269 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

07.05.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

1'953 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

22.04.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

1485 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

09.04.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

1'174 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

26.03.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

862 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

11.03.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

597 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

26.02.2021

[Nebenwirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – Update](#)

364 Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz ausgewertet

19.02.2021

[Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen: Meldungen über verzögert auftretende Lokalreaktionen](#)

Information für medizinische Fachpersonen über vereinzelt auftretende Rötungen und Schwellungen etwa eine Woche nach der Impfung

05.02.2021

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz – Update](#)

Bisher 63 Nebenwirkungsmeldungen in Zusammenhang Covid-19 Impfungen in der Schweiz ausgewertet

29.01.2021

[COVID-19 Impfstoffe und allergische Reaktionen inkl. Anaphylaxien – Hinweis für medizinische Fachpersonen](#)

Bisherige Erkenntnisse bzgl. allergische Reaktionen

22.01.2021

[Verdachtsmeldungen von unerwünschten Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz](#)

Bisherige Meldungen entsprechen dem bekannten Risikoprofil

Im Fokus

19.04.2021

Coronavirus-Krankheit (COVID-19) Pandemie

Informationen in Zusammenhang mit dem neuen Coronavirus (SARS-CoV-2)

Healthcare Professional Communication

25.06.2021

DHPC – Xeljanz® (Tofacitinib)

Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren hin

18.02.2021

DHPC – Fluorochinolones

Risiko Herzklappenregurgitation/-insuffizienz unter systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen

17.02.2021

DHPC – Metamizol

Risiko eines arzneimittelbedingten Leberschadens

10.02.2021

DHPC – AmBisome® (amphotericinum B), Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Chargenüberprüfung und Austausch der beigelegten Sartorius 5 µm Filter

29.01.2021

DHPC – Xeljanz (tofacitinib)

Streichung der 10 mg 2x täglich Dosis bei rheumatoider Arthritis und zusätzliche Angaben zum erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien und zur Gesamtmortalität

20.01.2021

HPC – Fosfomycin-Trometamol Granulat/Pulver

Anwendungseinschränkungen sowie Streichung der 2 g Dosierung

19.01.2021

DHPC – Tecentriq® (Atezolizumab)

Identifizierung des Risikos schwerer kutaner Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) in Verbindung mit TECENTRIQ®

08.01.2021

HPC – Brivex (Brivudin)

Potenziell tödliche Toxizität von Fluoropyrimidinen bei der Anwendung kurz vor, gleichzeitig mit oder innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Brivudin

08.01.2021

DHPC – Ancotil®, Infusionslösung 1% (i.v.), und Protamin® Ipex (1000, Injektionslösung, und 5000, Injektionslösung)

Einstellung der Produktion / Versorgungsunterbruch von medizinisch bedeutsamen Produkten

30.12.2020

DHPC – Kadcyła, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates

Inkorrekte Rekonstitutionsangabe auf der Falt-schachtel - Gefahr der Überdosierung

17.12.2020

DHPC – Xenetix (lobitridol), Injektionslösung

Neue hautbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkung sowie Kontraindikation nach Xenetix (lobitridol)

Allgemeine Mitteilungen

28.06.2021

[Covid-19 Schnelltests zur Eigenanwendung: Validierung und Abgabe](#)

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) prüft die Validierung von Covid-19 Schnelltests zur Eigenanwendung (sogenannte Sars-CoV-2-Selbsttests).

11.06.2021

[Covid-19 Impfstoff für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren: Moderna stellt Zulassungsantrag bei Swissmedic](#)

Weitere Indikationserweiterung in der rollenden Überprüfung

08.06.2021

[Operation PANGEA XIV: Aktion gegen gefälschte und illegal importierte Arzneimittel](#)

Behörden haben weltweit koordiniert kriminelle Online-Angebote von Medikamenten kontrolliert

04.06.2021

[Covid-19 Impfstoff von Pfizer/BioNTech in der Schweiz für Jugendliche freigegeben](#)

Swissmedic genehmigt Indikationserweiterung von «Comirnaty®» für 12 bis 15-Jährige

04.06.2021

[Swissmedic Geschäftsbericht 2020](#)

Bundesrat genehmigt den Swissmedic Geschäftsbericht 2020

02.06.2021

[Covid-19 Impfstoff von Pfizer/BioNTech kann bis einen Monat im Kühlschrank gelagert werden](#)

Comirnaty®: Swissmedic genehmigt Lagerung bei 2-8°C bis 1 Monat

26.05.2021

[Neue Regulierung der Medizinprodukte ab 26. Mai 2021](#)

Änderung der Medizinprodukteverordnung (MepV) im Kontext hängiger Abkommen zwischen der Schweiz und der EU

26.05.2021

[Revidierte Anforderungen an Kombinationsprodukte](#)

(Arzneimittel mit einer Medizinproduktkomponente)

18.05.2021

[Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches Großzell-Lymphom \(BIA-ALCL\)](#)

aktualisierte Informationen

18.05.2021

[Anpassung der Covid-19-Impfstoffe an neue SARS-CoV-2 Varianten](#)

Die angepasste Wegleitung tritt auf den 15. Mai 2021 in Kraft.

07.05.2021

[Impfstoff für Kinder von 12 bis 15 Jahren: Pfizer stellt Zulassungsantrag bei Swissmedic](#)

Der Impfstoff «Comirnaty®» ist bisher für Personen ab 16 Jahren zugelassen. Der Antrag sieht die Erweiterung der Zulassung auf die Altersgruppe von 12- bis 15-Jährige vor.

06.05.2021

[Marktüberwachung der Covid-19 Impfstoffe: Vermutete Nebenwirkungen richtig melden](#)

UAW's melden: wichtige Hinweise für medizinische Fachpersonen und geimpfte Personen

20.04.2021

[Covid-19-Arzneimittel von Roche Pharma \(Schweiz\) AG kann in der Schweiz angewandt werden](#)

Die Wirkstoffe in «RegN-Cov 2», Covid-19-Arzneimittel von Roche Pharma (Schweiz) AG, fallen neu unter die Covid-19 Verordnung 3 und dürfen nach der Einreichung eines Zulassungsgesuchs bei Swissmedic in Verkehr gebracht werden.

19.04.2021

[CureVac Swiss AG reicht bei Swissmedic ein Zulassungsgesuch für den Covid-19 Impfstoff \(CVnCoV\) ein](#)

Weiterer Covid-19 Impfstoff in der rollenden Überprüfung

16.04.2021

[Potentielle Verunreinigungen mit Nitrosaminen](#)

Update – April 2021

14.04.2021

[«Visible» Nr. 3/April 2021](#)

Unabhängig, menschlich, stark & verankert: auf diese Werte fokussieren wir in der 3. Ausgabe des Swissmedic Magazins «Visible». Viel Spass beim Lesen!

13.04.2021

[Wichtige Information für pharmazeutische Unternehmen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance](#)

Ab dem 01. Juli 2021 werden nur noch elektronische Meldungen akzeptiert

12.04.2021

[Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2020](#)

Übersicht Neuzulassungen 2020

09.04.2021

[Covid-19 Schnelltests zur Eigenanwendung: Validierung, Ausnahmegenehmigungen und Abgabe](#)

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) prüft die Validierung von Covid-19 Schnelltests zur Eigenanwendung (sogenannte Sars-CoV-2-Selbsttests). Die Abgabe an Privatpersonen darf nur durch Apotheken erfolgen.

30.03.2021

[Swissmedic genehmigt neue Lagerbedingungen für den Covid-19 Impfstoff von Pfizer/BioNtech](#)

Dank einfacherer Handhabung kann Comirnaty® auch ausserhalb von Impfzentren verabreicht werden

23.03.2021

[Internationale Zusammenarbeit im Heilmittelbereich](#)

Swissmedic lässt erneut ein Arzneimittel im Rahmen des Access Consortiums zu

22.03.2021

[Covid-19 Impfstoff von Johnson & Johnson: Swissmedic genehmigt den dritten Impfstoff gegen eine Covid-19 Erkrankung](#)

Zulassungsgesuch der Janssen-Cilag AG bewilligt

17.03.2021

[Klinische Versuche mit Medizinprodukten](#)

Neue Anforderungen und Änderungen der Bewilligungspraxis ab Mai 2021

15.03.2021

[Swissmedic erteilt Lonza in Visp eine weitere Betriebsbewilligung zur Produktion von Covid-19 Wirkstoffen](#)

Neuer Produktionsstandort für den Covid-19 Impfstoff von Moderna bewilligt

10.03.2021

[Swissmedic-Verfahren für die Zulassung von Global Health Products \(MAGHP\)](#)

Aktueller Stand und Erkenntnisse

09.03.2021

[COVID-19-Pandemie – Überprüfung der Konformität von medizinischen Gesichtsmasken](#)

Landesweite Testkäufe bei Grossverteiler, Apotheken und Drogerien

04.03.2021

[Illegale Importe von Arzneimitteln 2020: Arzneimittel aus dem Internet sind immer noch gefragt](#)

Etwas weniger Arzneimittel illegal in die Schweiz importiert

04.03.2021

[Erklärung des Access Consortium zur Zulassung von modifizierten COVID-19-Impfstoffen für Varianten des Coronavirus](#)

Modifizierte Impfstoffe, die gegen neue Varianten des Coronavirus wirken, sollen der Bevölkerung rasch zugänglich gemacht werden – ohne Abstriche bei Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit

02.03.2021

[Anpassung des Formulars Neuzulassung Humanarzneimittel](#)

ZL100_00_001d_FO

02.03.2021

[Anpassung des Formulars Änderungen und Zulassungserweiterungen](#)

ZL300_00_003d_FO

02.03.2021

[Anpassung des Formulars Volldeklaration](#)
ZL000_00_032d_FO

02.03.2021

[Anpassung der Wegleitung «Arzneimittelsignale Humanarzneimittel»](#)
MU101_20_001d_WL

17.02.2021

[Swissmedic beteiligt sich permanent am Projekt «Orbis»](#)
Die Teilnahmebedingungen und Prozesse wurden in einer neuen Wegleitung Projekt Orbis HMV4 beschrieben

09.02.2021

[Swissmedic Impfstoff-Videos – Folge 4](#)
Neue Erklärvideos zu Vektor- und Protein-basierten Impfstoffen

03.02.2021

[Rollendes Zulassungsgesuch von Covid-19 Impfstoff: Swissmedic fordert weitere Daten](#)
Swissmedic prüft die eingehenden Daten zum Coronavirus-Impfstoff von AstraZeneca laufend

28.01.2021

[Gesundheitsfachpersonen mit HIN Identität erhalten direkten Zugang zum elektronischen Vigilance-Meldeportal \(EIViS\)](#)
Medizinische Fachpersonen können mit ihrem HIN-Zugang das Online-Meldetool EIViS der Swissmedic nutzen

25.01.2021

[Treffen des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use \(ICH\) und des International Pharmaceutical Regulators Programme \(IPRP\)](#)
Bestrebungen zur Harmonisierung gehen auch nach 30 Jahren weiter

25.01.2021

[Die International Coalition of Medicines Regulatory Authorities \(ICMRA\) regt die Stakeholder an, das Konzept der «regulatorischen Reliance» anzuwenden, d.h. sich in Tätigkeiten aufeinander abzustützen](#)
Erklärung der globalen Arzneimittelbehörden über den Stellenwert von Regulatory Reliance

12.01.2021

[Swissmedic erteilt die Zulassung für den Covid-19 Impfstoff von Moderna](#)
Zweiter Covid-19 Impfstoff in der Schweiz zugelassen

11.01.2021

[Swissmedic warnt: kaufen Sie keine Impfstoffe oder andere Medikamente im Internet](#)
Wer Arzneimittel oder Impfstoffe aus einer unkontrollierten Quelle bezieht, riskiert seine Gesundheit

04.01.2021

[Covid-19 Impfstoff Comirnaty von Pfizer/BioNTech: Hinweis für medizinische Fachpersonen zur sechsten Impfdosis](#)
Corona-Impfstoff Comirnaty® (BNT162b2) von Pfizer/BioNTech: bis zu 6 Dosen pro Durchstechflasche möglich

01.01.2021

[Information zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance](#)
Die erforderlichen Tools stehen seit Jahren zur Verfügung

30.12.2020

[Medienberichte zu Todesfall nach Covid-19-Impfung in der Schweiz: Kein Zusammenhang mit der Impfung ersichtlich](#)
Impfungen gegen das neuartige Coronavirus zeigen bisher keine unbekanntenen Nebenwirkungen

28.12.2020

[Überwachung der Sicherheit von COVID-19 Impfstoffen](#)
Zum Melden von Nebenwirkungen sollten sich medizinische Fachpersonen jetzt für das Online-Meldetool EIViS anmelden

19.12.2020

[Swissmedic erteilt Zulassung für den ersten Covid-19-Impfstoff in der Schweiz](#)

Impfstoff von Pfizer/BioNTech nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken in der rollenden Begutachtung zugelassen

Die komplette Liste finden Sie unter www.swissmedic.ch/updates