

Vigilance-News

Edition 28 – Mai 2022

In dieser Ausgabe:

Editorial	3
Arzneimittelsicherheit und Signale: COVID-19-Impfstoffe	4
• COVID-19-Impfstoffe: Tabellarische Übersicht der Änderungen in den Fachinformationen zu Warnhinweisen und unerwünschten Wirkungen	4
• Melderaten von Myokarditis und/oder Perikarditis nach Basis- und Auffrischungsimpfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen in der Schweiz	8
• Erfolgreiche Re-Exposition mit COVID-19-mRNA-Impfung in reduzierter Dosierung bei Patient mit klinischem Verdacht auf Peri-/Myokarditis nach erster COVID-19-Impfung	10
• COVID-19-Impfung von Kindern im Alter von 5–11 Jahren: geringes Risiko für schwerwiegende Impfreaktionen wie Myokarditis oder Krampfanfälle	14
• Meldungen über neu aufgetretene persistierende Kopfschmerzen (new daily persistent headache) im zeitlichen Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen	16
• mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 und thromboembolische Ereignisse	18
• Multiple Sklerose und COVID-19-Impfstoffe	23
• Signalerkennung durch Disproportionalitätsanalyse im Rahmen der Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfungen in der Schweiz	28
• «Observed versus Expected Analysen» in der Post-Marketing Überwachung von COVID-19-Impfungen	30
Methotrexat	32
• Fallbericht: Unerwartete Ursache von Aphten, Durchfall und Thrombozytopenie bei einer Patientin mit COVID-19-Impfdurchbruch	32
Advanced Therapy Medicinal Products	37
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	40
• Im Fokus	40
• Nebenwirkungen der COVID-19- Impfungen in der Schweiz	40
• Healthcare Professional Communication	41
• Allgemeine Mitteilungen	42

Kontakt

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

Impressum

Redaktionsteam

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Helena Bill

Autoren

Beat Damke, Julia Djonova, Eva Eyal,
Petra Müller, Irene Scholz, Thomas Schwartz,
Thomas Stammschulte, Valeriu Toma

Regionale Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ):

Basel, Bern, Genf, Tessin, Zürich

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

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

Kennen Sie das Swissmedic Magazin «Visible»?

«Visible» erscheint zweimal jährlich mit Themen rund um die vielfältigen Tätigkeiten von Swissmedic. Jetzt kostenlos abonnieren!



www.swissmedic.ch



Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Am Anfang der Impfkampagne mit den COVID-19-Impfstoffen waren aufgrund der Beobachtungen in kontrollierten klinischen Studien einige nicht-schwerwiegende und sehr häufige unerwünschte Ereignisse nach der Impfung, sogenannte AEFI (*Adverse Events Following Immunization*), bereits bekannt.

Heute, nach Milliarden Impfungen weltweit, gibt es viele neue Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen der COVID-19-Impfstoffe. Ein international beachtetes Signal ist das Auftreten von Peri-Myokarditiden nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen. In dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News beschäftigen sich drei Artikel mit diesem Thema: Bei einem geht es um die Melderaten von Myokarditis und/oder Perikarditis nach Basis- und Auffrischungsimpfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen in der Schweiz, bei einem anderen um das Risiko von Myokarditis nach COVID-19-Impfung von Kindern im Alter von 5–11 Jahren. Ein Fallbericht handelt von einer erfolgreichen Re-Exposition mit COVID-19-mRNA-Impfung in reduzierter Dosierung bei einem Patienten mit klinischem Verdacht auf Peri-/Myokarditis nach erster COVID-19-Impfung.

Für andere Signale finden sich in der Literatur nur wenige Beispiele, darum spielen spontane Einzelfall-Meldungen und Fallberichte eine grosse Rolle, um diese bisher unbekannt, selten auftretenden AEFI in den Pharmacovigilance-Datenbanken zu erfassen und zu bewerten. Dazu finden Sie Beiträge zu nach der Impfung von COVID-19-Impfstoffen aufgetretenen persistierenden Kopfschmerzen, thromboembolischen Ereignissen und Multipler Sklerose bzw. MS-Schüben.

Die von Swissmedic erfassten AEFI werden mittels verschiedener Methoden analysiert und evaluiert, um ein potenzielles Signal zu erkennen. Einblicke in diesen Prozess geben ein Arti-

kel zur Signalerkennung durch Disproportionalitätsanalyse, und ein weiterer erklärt die Verwendung der «Observed versus Expected Analysen» in der Postmarketing-Überwachung der COVID-19-Impfstoffe.

Sobald ein Signal sich bestätigt hat, werden entsprechende risikominimierende Massnahmen eingeleitet. Meist ist eine Anpassung der Fachinformation für medizinische Fachpersonen bzw. der Patienteninformation notwendig. Auf den nächsten Seiten findet sich ein Überblick der Aktualisierungen der in der Schweiz zugelassenen COVID-19-Impfstoffe Comirnaty® (Tozinameran), Spikevax® (COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert) und COVID-19 Vaccine Janssen (COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [rekombinant])). Für den seit April 2022 zugelassenen COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid existiert noch keine entsprechende Aufstellung.

Obwohl der Fokus der Pharmakovigilanz zurzeit bei den COVID-19-Impfstoffen liegt, werden selbstverständlich auch weiterhin Signale zu anderen Wirkstoffen beobachtet. An die Problematik der unterschiedlichen Methotrexat-Dosierungen erinnert der Fallbericht: «Unerwartete Ursache von Achten, Durchfall und Thrombozytopenie bei einer Patientin mit COVID-19-Impfdurchbruch».

Der Beitrag über Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP), insbesondere Therapien mit CAR-T-Zellen (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen), zeigt wiederum eine andere Seite der Vigilanz.

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, eine spannende und interessante Lektüre.

Eva Eyal

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

Arzneimittelsicherheit und Signale: COVID-19-Impfstoffe

COVID-19-Impfstoffe: Tabellarische Übersicht der Änderungen in den Fachinformationen zu Warnhinweisen und unerwünschten Wirkungen

Zur Impfung gegen das neuartige Coronavirus (SARS-CoV-2) wurden in der Schweiz bislang vier Impfstoffe zugelassen: Comirnaty® (Erstzulassung 19.12.2020), Spikevax (12.01.2021), COVID-19 Vaccine Janssen (22.03.2021) und Nuvaxovid (12.04.2022). Im Rahmen der weltweiten Impfkampagne gegen die COVID-19-Pandemie wurden diese Impfstoffe bereits kurz nach der Einführung sehr breit angewendet. Durch diese besondere Ausgangssituation wurden rasch nach Zulassung weitere Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil dieser Impfstoffe gewonnen, wie

zum Beispiel Hinweise auf sehr selten auftretende Nebenwirkungen. Entzündungen des Herzmuskels oder des Herzbeutels im Zusammenhang mit den mRNA-Impfstoffen sind ein Beispiel für solche Nebenwirkungen, die aus den Zulassungsstudien noch nicht bekannt waren. Wenn sich Hinweise auf bislang unbekannte Risiken im Weiteren bestätigen, werden die Fachinformationen (sowie ggf. auch die Impfeempfehlungen) entsprechend angepasst. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick, welche Änderungen der Fachinformationen bei den drei zuerst zugelassenen COVID-19-Impfstoffen im Hinblick auf Warnhinweise und unerwünschte Wirkungen vorgenommen wurden.

Comirnaty®

Häufigkeit	Neu eingefügte Nebenwirkung	Rubriken
Nicht bekannt	Parästhesie, Hypoästhesie	Angstbedingte Reaktionen Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt	Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmasse, Anschwellen des Gesichts	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
	Bei Teilnehmenden, die in Studie 4 eine Auffrischimpfung (Boosterdosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Schmerzen in den Extremitäten (1,1 % vs. 0,8 %) beobachtet, verglichen mit Teilnehmenden, die 2 Dosen erhielten.	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich	Lymphadenopathie: Bei Teilnehmenden, welche eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie beobachtet als bei Teilnehmenden, die 2 Dosen erhielten (5,2 % gegenüber 0,4 %).	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
	Myokarditis und Perikarditis: Sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis wurden nach der Impfung mit Comirnaty beobachtet. Diese Fälle traten häufiger bei jüngeren Männern und nach der zweiten Dosis des Impfstoffs auf, in der Regel innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf einer Myokarditis und Perikarditis nach einer Impfung nicht von dem einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.	Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

	<p>Medizinische Fachkräfte sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von Myokarditis und Perikarditis wachsam sein. Geimpfte Personen sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen, wenn sie nach der Impfung Symptome entwickeln, die auf Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie (akute und anhaltende) Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen.</p> <p>Medizinische Fachkräfte sollten Leitlinien beachten und/oder Spezialisten/Spezialistinnen konsultieren, um diesen Zustand zu diagnostizieren und zu behandeln.</p>	
Nicht bekannt	Myokarditis, Perikarditis	Herzerkrankungen
	<p>Angstbedingte Reaktionen, einschliesslich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Palpitationen, Erhöhungen der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Gefühl des Kribbelns und Schwitzen) können in Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftretendem Impfprozess als solchem auftreten. Stressbedingte Reaktionen sind vorübergehend und klingen von selbst ab.</p> <p>Personen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie solche Symptome dem Impfanbieter zur Abklärung mitteilen sollten.</p>	Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen Angstbedingte Reaktionen
Gelegentlich	Appetit vermindert	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich	Lethargie	Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich	Hyperhidrosis, nächtliche Schweissausbrüche	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Angioödem).	Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt	Anaphylaxie, Überempfindlichkeit. Urtikaria und Angioödem wurden mit der Häufigkeit «selten» gemeldet.	
Sehr häufig	Diarrhoe (15,7 %).	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig	Erbrechen	

Spikevax

Häufigkeit	Neu eingefügte Nebenwirkung	Rubriken
Selten	Parästhesie	Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt	Erythema multiforme	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Unbekannt	Myokarditis Perikarditis	Herzerkrankungen

COVID-19 Vaccine Janssen

Häufigkeit	Neu eingefügte Nebenwirkung	Rubriken
	Guillain-Barré-Syndrom und transverse Myelitis : Das Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) und der transversen Myelitis (TM) wurde sehr selten nach einer Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen berichtet. Medizinisches Fachpersonal soll auf Anzeichen und Symptome von GBS und TM achten, um eine richtige Diagnose sicherzustellen, angemessene unterstützende Massnahmen und die Behandlung einzuleiten und andere Ursachen auszuschliessen.	Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
Nicht bekannt	Transverse Myelitis	Erkrankungen des Nervensystems
	Vorgeschichte eines bestätigten Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndroms (TTS) nach einer Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff	Kontraindikationen
	Blutgerinnungsstörungen	Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
	Die Kombination von Thrombosen mit Thrombozytopenie erfordert eine spezifische fachärztliche klinische Behandlung. Medizinisches Fachpersonal sollte die geltenden Leitlinien zu Rate ziehen und/oder Spezialisten (z. B. Hämatologen, Gerinnungsspezialisten) zur Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung hinzuziehen. Immunthrombozytopenie: Fälle von Immunthrombozytopenie (ITP) mit sehr niedrigen Thrombozytenwerten (<20.000 pro µl) wurden sehr selten nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen berichtet, in der Regel innerhalb der ersten vier Wochen nach der Verabreichung von COVID-19 Vaccine Janssen. Bei Personen mit ITP in der Vorgeschichte sollte vor der Impfung das Risiko der Entwicklung niedriger Blutplättchenwerte berücksichtigt werden, und nach der Impfung wird eine Überwachung der Blutplättchenwerte empfohlen. Kapillarlecksyndrom: In den ersten Tagen nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen wurden sehr seltene Fälle des	Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndrom

	<p>Kapillarlecksyndroms (Capillary-Leak-Syndrom (CLS)) berichtet. Einige dieser Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. Über CLS in der Anamnese wurde berichtet. CLS ist eine seltene Erkrankung, die durch akute Episoden von Ödemen, die hauptsächlich die Gliedmassen betreffen, Hypotonie, Hämokonzentration und Hypoalbuminämie gekennzeichnet ist. Bei Patienten mit einer akuten CLS-Episode nach einer Impfung ist eine sofortige Erkennung und Behandlung erforderlich. In der Regel ist eine intensive unterstützende Therapie notwendig. Personen mit einer bekannten CLS-Vorgeschichte sollen nicht mit diesem Impfstoff geimpft werden.</p>	
Selten	Schwindelgefühl	Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt	<p>Kapillarlecksyndrom (Capillary-Leak-Syndrom)</p> <p>Thrombose mit Thrombozytopenie nach Verabreichung von COVID-19 Vaccine Janssen hat einen klinischen Verlauf, der der autoimmun Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ähnelt.</p> <p>Personen, bei denen bereits eine CVST mit Thrombozytopenie oder Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) aufgetreten ist, sollten COVID-19 Vaccine Janssen nur erhalten, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.</p> <p>Guillain-Barré-Syndrom: Das Auftreten des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) wurde sehr selten nach einer Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen berichtet. Medizinisches Fachpersonal soll auf Anzeichen und Symptome von GBS achten, um eine richtige Diagnose sicherzustellen, angemessene unterstützende Massnahmen und die Behandlung einzuleiten und andere Ursachen auszuschliessen.</p>	Gefässerkrankungen Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
Sehr selten	Lymphadenopathie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten	Parästhesie, Hypoästhesie, Guillain-Barré Syndrom	Erkrankungen des Nervensystems
Sehr selten	Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie (Schwere und sehr seltene Fälle von Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie sind nach Markteinführung berichtet worden. Diese schlossen venöse Thrombosen wie zerebrale Sinusvenenthrombosen, Splanchnikus-Venenthrombosen sowie arterielle Thrombosen ein).	Gefässerkrankungen
Sehr selten	Tinnitus	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten	Diarrhoe, Erbrechen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
	Vorgeschichte eines Kapillarlecksyndroms (Capillary-Leak-Syndroms (CLS))	Kontraindikationen

Melderaten von Myokarditis und/oder Perikarditis nach Basis- und Auffrischungsimpfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen in der Schweiz

Dr. med. Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

In diesem Artikel präsentieren wir eine Zwischenauswertung der lokalen Meldungen von Myokarditis- und/oder Perikarditis-Fällen, die bei Swissmedic nach einer Auffrischungsimpfung (Booster: 3. Dosis) mit mRNA-Impfstoffen eingegangen sind. Obwohl das COVID-19-Impfprogramm noch läuft, hat sich die Zahl der verabreichten Impfungen in den letzten Wochen auf nationaler Ebene deutlich stabilisiert, so dass sich die derzeitigen Schätzungen bis zum Ende der Impfkampagne wahrscheinlich nicht wesentlich ändern werden.

Bis zum 12. März 2022 sind bei Swissmedic 34 Meldungen von Myokarditis oder Perikarditis im Zusammenhang mit einer Auffrischungsimpfung gegen COVID-19 eingegangen. Gemäss den vom BAG zur Verfügung gestellten Imp fzahlen (1) wurden in der Schweiz bisher ca. 3,61 Millionen Auffrischungsimpfungen verabreicht, was eine Melderate von 9,4 Myokarditis-/Perikarditis-Fällen pro Million mRNA-Impfstoffdosen für Auffrischungsimpfungen ergibt. Von diesen 34 Fällen standen 18 im Zusammenhang mit Spikevax® (2,13 Millionen verabreichte Auffrischungsimpfungen) und 16 mit Comirnaty® (1,48 Millionen Auffrischungsimpfungen). Aus diesen Zahlen ergeben sich Melderaten von 8,4 Fällen von Myokarditis/Perikarditis pro Million Auffrischungsimpfungen mit Spikevax und von 10,8 Fällen pro Million Auffrischungsimpfungen mit Comirnaty.

Bis zum 8. März 2022 wurden in der Schweiz 377 Fälle von Myokarditis und/oder Perikarditis gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit mRNA-Impfungen vermutet wurde

(3). Von diesen 377 Fällen traten 338 Fälle im Zusammenhang mit den rund 12 Millionen Basisimpfungen (1./2. Dosis) auf, was einer Gesamtmelderate von 28,2 Fällen pro Million Basisimpfungen entspricht. Die derzeit festgestellte Melderate von Myokarditis/Perikarditis nach Auffrischungsimpfungen (ca. 9,4 Fälle pro Million) ist damit dreimal niedriger als die Melderate nach Basisimpfungen (28,2 Fälle pro Million).

Zu den wichtigsten mRNA-Impfstoffen, die gegenwärtig in der Schweiz im Einsatz sind, lassen sich aufgrund der vorliegenden Daten folgende Trends erkennen:

Für Spikevax wurden bis zum 8. März 2022 nach 7,65 Millionen verabreichten Basisimpfungen (1./2. Dosis) 266 Fälle von Myokarditis/Perikarditis gemeldet, was einer Melderate von 34,8 Fällen pro Million Dosen von Spikevax für Basisimpfungen entspricht. Diese Melderate war mehr als viermal so hoch wie die derzeit beobachtete Melderate von 8,4 Fällen für Spikevax-Auffrischungsimpfungen (siehe oben).

Von allen bis zum 8. März 2022 erfassten Fällen wurden 71 im Zusammenhang mit den 4,31 Millionen Comirnaty-Dosen für Basisimpfungen (1./2. Dosis) gemeldet, was einer Melderate von rund 16,5 Fällen pro Million Dosen entspricht. Die Melderate von Myokarditis/Perikarditis bei Auffrischungsimpfungen mit Comirnaty-Impfdosen lag bei 10,8 Meldungen pro Million Dosen (siehe oben) und war damit niedriger als bei den Basisimpfungen.

Die Verteilung nach Geschlecht (**Tabelle 1**) zeigt höhere Melderaten bei Männern, insbesondere nach den Basisimpfungen (1./2. Dosis), was mit Daten aus früheren pharmakoepidemiologischen Studien übereinstimmt (z. B. Ref. 2). Bei der Spikevax-Auffrischungsimpfung sind die Melderaten für Myokarditis/Perikarditis sowohl bei Männern als auch bei Frauen niedriger.

Tabelle 1: Geschätzte Melderaten nach mRNA-COVID-19-Impfung, nach Impfdosis und Geschlecht

Vaccine dose	Reporting rate estimates myocarditis/pericarditis per 1,000,000 doses	
	Female	Male
Cormirnaty 1 st /2 nd	9.8	21.4
Comirnaty booster	9.5	12.2
Spikevax 1 st /2 nd	14.7	53.9
Spikevax booster	3.7	13.1

Die aktuellen Melderaten für Myokarditis/Perikarditis pro Million Dosen nach einer Auffrischungsimpfung sind bei Spikevax (8,4 Fälle) und Comirnaty (10,8 Fälle) ähnlich. Der Rückgang der Melderaten nach Auffrischungsimpfungen im Vergleich zu den Basisimpfungen (1./2. Dosis) ist bei Spikevax stärker ausgeprägt (> 4-mal tiefere Rate). Es sind verschiedene Gründe für diese Beobachtung möglich.

Erstens enthält die Dosis für die Auffrischungsimpfung von Spikevax nur die Hälfte der Impfstoffmenge, d. h. 50 µg mRNA, was mit einer geringeren Inzidenz verschiedener unerwünschter Reaktionen, einschliesslich Myokarditis/Perikarditis, einhergehen könnte.

Ausserdem haben nationale und internationale Sicherheitsdaten gezeigt, dass Entzündungen des Herzmuskels und des Herzbeutels bei Personen unter 30 Jahren häufiger nach Impfungen mit Spikevax als mit Comirnaty beobachtet wurden (3). Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) hat daraufhin die nationale Impfeempfehlung für mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 überprüft (4), und derzeit wird nur der Impfstoff Comirnaty für die Anwendung bei Personen

unter 30 Jahren empfohlen. Obwohl die Meldezahlen in bestimmten Altersgruppen für eine abschliessende Bewertung noch recht niedrig sind, wurde bei Personen unter 30 Jahren nach der Spikevax-Auffrischungsimpfung nur eine sehr geringe Zahl von Myokarditis/Perikarditis-Fällen festgestellt.

Ausserdem könnte die allgemeine Bereitschaft, Fälle von Myokarditis/Perikarditis zu melden, in der Schweiz während der Auffrischungsimpfkampagne abgenommen haben.

Obwohl Vergleiche der Spontanmelderaten für verschiedene Impfstoffdosen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Impfkampagne nur mit Vorbehalten möglich sind, gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass Myokarditis/Perikarditis nach Auffrischungsimpfungen häufiger auftritt. Unsere Daten deuten darauf hin, dass sie seltener als nach den ersten beiden Impfdosen auftreten könnten.

Literatur

- (1) COVID-19 Schweiz, Informationen zur aktuellen Lage: <https://www.covid19.admin.ch/de/vaccination/doses>
- (2) Oster ME et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US from December 2020 to August 2021. JAMA. 2022 Jan 25;327(4):331-340.
- (3) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – 23. Update](#). Swissmedic, 11.03.2022.
- (4) [Impfempfehlungen Covid-19](#)

Erfolgreiche Re-Exposition mit COVID-19-mRNA-Impfung in reduzierter Dosierung bei Patient mit klinischem Verdacht auf Peri-/Myokarditis nach erster COVID-19-Impfung

Sarah Banholzer, eidg. dipl. Apothekerin¹,
Prof. Dr. med. Arthur Helbling²,
Prof. Dr. med. Manuel Haschke¹

¹ Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Bern,
Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, In-
selspital Bern, Schweiz

² Allergologie und klinische Immunologie, Universi-
tätsklinik für Pneumologie und Allergologie,
Inselspital Bern, Schweiz

Einleitung

Nach der Zulassung von COVID-19-mRNA Impfstoffen wurden Peri-/Myokarditiden als sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) beschrieben. Sie traten insbesondere bei jüngeren männlichen Personen sowie häufiger nach der zweiten Impfdosis auf. Aktuell sind kaum Daten über den Verlauf nach einer Re-Exposition mit einer weiteren Dosis einer COVID-19-mRNA Impfung nach einer durchgemachten Peri-/Myokarditis im Zusammenhang mit einer COVID-19 mRNA Impfung verfügbar und entsprechend fehlen auch konkrete Handlungsempfehlungen. Hier berichten wir über die Re-Exposition mit einer COVID-19-mRNA Impfung (Tozinameran, Comirnaty®) in reduzierter Dosierung (10 µg) bei einem Patienten mit klinischem Verdacht auf eine durchgemachte Peri-/Myokarditis im Zusammenhang mit der ersten Dosis (Elasomeran, Spikevax®).

Case Narrative

Ein zu Beginn der vermuteten UAW 24-jähriger Mann wurde im Frühling 2021 erstmalig mit Elasomeran (Spikevax®, COVID-19-mRNA-Impfstoff von Moderna) aktiv gegen die durch SARS-CoV-2 hervorgerufene COVID-19 Erkrankung immunisiert. Beim

Patienten sind ein Asthma bronchiale, Heuschnupfen sowie Allergien auf diverse Lebensmittel und Latex vorbekannt. In diesem Rahmen bestand beim Patienten eine Bedarfsmedikation mit Formoterol / Budesonid sowie Cetirizin. Nach der Impfung (mit einer Latenzzeit von ca. 5 Stunden) zeigte sich eine Schwellung an der Injektionsstelle. Am Folgetag litt der Patient an Fieber, worauf er Paracetamol einnahm und sich kurze Zeit später mit Herzrasen und einem Ruhepuls bis 140/Minute auf einer Notfallstation vorstellte, von der er aber bei einem unauffälligen EKG noch am selben Tag wieder nach Hause entlassen wurde. Am zweiten Tag nach der Impfung zeigte sich ein aggraviertes Beschwerdebild mit Atemnot und belastungs-, lage- und atemabhängigen Thoraxschmerzen, was zu einer erneuten Hospitalisation führte. Laboranalytisch zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter (CRP maximal 63 mg/L), ein Troponin mit Dynamik (Peak 28 ng/L) sowie unauffällige D-Dimere (259 µg/L, Referenzwert < 500 µg/L). Das Elektrokardiogramm registrierte einen normokarden Sinusrhythmus ohne Re-/Depolarisierungsstörung mit lateralen PQ-Senkungen (V5/V6). Bei typischen Beschwerden und minimem Anstieg der Herzenzyme in der Verlaufsmessung wurde von einer Peri-/Myokarditis im Rahmen der COVID-19-mRNA Impfung oder differentialdiagnostisch bei viraler Genese (jedoch keine Symptome eines viralen Infektes vor der Impfung) ausgegangen. Es wurde eine Therapie mit Colchicin und Ibuprofen gestartet. Innert weniger Tage zeigte sich ein erfreulicher Verlauf, so dass der Patient in gebessertem Allgemeinzustand aus dem Spital nach Hause austreten konnte. Anschliessend gestaltete sich die weitere Genesung des Patienten jedoch langsam und er war für ca. 8 Wochen zu 100 % arbeitsunfähig. Im Juni 2021 fielen die abgenommenen anti-Nucleocapsid-IgG negativ aus, was gegen eine zeitlich mit der Impfung überlappend

durchgemachten COVID-Infektion als Auslöser spricht.

Auf Wunsch des Patienten und nach ausführlicher Besprechung des Risikos einer erneuten Peri-/Myokarditis bei Re-Exposition mit einer weiteren COVID-19 mRNA Impfung wurde dem Patienten anfangs 2022 eine reduzierte Dosis (10 µg statt 30 µg) des COVID-19 mRNA Impfstoffes Tozinameran (Comirnaty®) verabreicht. Diese Dosis wurde vom Patienten gut toleriert, er berichtete nur über Schmerzen an der Impfstelle sowie Müdigkeit, sonst traten aber keinen weiteren unerwünschten Wirkungen und kein Fieber mehr auf. Ein Monat nach der Applikation von 10 µg Tozinameran zeigte sich ein sehr hoher SARS-CoV2-IgG Anti-Spikeproteintiter (> 400 AU/ml, bzw > 1040 BAU/ml), weshalb aktuell keine weitere Applikation einer reduzierten Dosierung geplant ist.

Im Frühling 2022 erlitt der Patient eine COVID-19 Infektion mit moderatem, aber selbstlimitiertem Verlauf ohne Hospitalisation (drei Tage Fieber über 39°C mit starkem Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Husten, Halsschmerzen sowie Müdigkeit und Erschöpfung).

Diskussion

Peri-/Myokarditis war zu Beginn der grossen Impfkampagnen (Start in der Schweiz im Januar 2021, gemäss nationaler Impfstrategie beginnend mit den definierten Risikogruppen (1)) nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von COVID-19-mRNA-Impfstoffen bekannt. Im Verlauf wurden Fälle von Peri-/Myokarditis in zeitlichem Zusammenhang mit COVID-19-mRNA-Impfungen beobachtet (2–4). Nach einer Evaluation der damals verfügbaren Daten informierte Swissmedic im August 2021 über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer mRNA-COVID-19-Impfung und dem Auftreten einer Peri-/Myokarditis (5). Die Fälle traten vorwiegend innerhalb von 14 Tagen

nach der Impfung auf und häufiger nach der 2. Dosis und bei jüngeren Männern (5). Die schweizerischen Fachinformationen von Spikevax® (Moderna) und Comirnaty® (Pfizer) wurden darauf entsprechend angepasst. Zudem wurden Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen in der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» als Symptome aufgeführt, welche auf eine Peri-/Myokarditis hinweisen können (6).

Beim beschriebenen Fall handelt es sich um einen Patienten mit einer klinisch möglichen Peri-/Myokarditis (7) und nicht um eine wahrscheinliche oder bestätigte Myokarditis-Diagnose gemäss den CDC Kriterien, welche in der **Tabelle 1** aufgeführt sind (8).

Tabelle 1: Classification of the probability of myocarditis diagnosis according to CDC criteria (8)

Myocarditis diagnosis probable	Myocarditis diagnosis confirmed
1. Symptoms <ul style="list-style-type: none"> • Chest pain/pressure/discomfort • Dyspnea/shortness of breath • Palpitations 	1. Symptoms <ul style="list-style-type: none"> • Chest pain/pressure/discomfort • Dyspnea/shortness of breath • Palpitations
2. Abnormal testing <ul style="list-style-type: none"> • Elevated troponin • Electrocardiogram (ECG or EKG) findings • Decreased function on echo or MRI • MRI findings consistent with myocarditis 	2. Abnormal testing <ul style="list-style-type: none"> • Biopsy • Elevated Troponin AND MRI findings consistent with myocarditis
3. No other identified cause	3. No other identified cause

Der genaue Mechanismus, wie es nach einer COVID-19 mRNA-Impfung zu einer Peri-/Myokarditis kommen kann, ist nicht bekannt (9). Es werden aktuell verschiedene Hypo-

thesen wie Hyperimmunität/Entzündungsreaktion, Autoimmunität, verzögerte Überempfindlichkeit und weitere diskutiert (9).

Personen, die nach einer mRNA-COVID-19 Impfung eine Peri-/Myokarditis entwickelten, sollen gemäss Einschätzung von Experten keine weitere Dosis eines COVID-19 Impfstoffes erhalten, bis zusätzliche Sicherheitsdaten vorliegen (10). Falls nach einer Risikobewertung die Entscheidung getroffen wird, eine weitere COVID-19-Impfstoffdosis zu verabreichen, sollte mindestens so lange abgewartet werden, bis die Peri-/Myokarditis-Episode vollständig abgeklungen ist (10). Für Männer ab 18 Jahren, die sich für eine weitere COVID-19-Impfung entscheiden, empfehlen einige Experten die Verwendung des COVID-19-Impfstoffs von Janssen anstelle der COVID-19-mRNA Impfstoffe, dabei muss jedoch das erhöhte Risiko eines «Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndroms» berücksichtigt werden (10). Es findet sich auch die Empfehlung, dass nach einer bestätigten Peri-/Myokarditis Personen nach Aufklärung über die Risiken eine zweite Dosis des COVID-19-mRNA Impfstoffes von Pfizer (Comirnaty®) erhalten können, da hierunter die Rate der gemeldeten Peri-/Myokarditis-Fälle etwas geringer ist als im Zusammenhang mit der COVID-19-mRNA-Impfung von Moderna (Spikevax®) (11).

In der Literatur finden sich nur wenige Daten zu Re-Expositionen mit einer COVID-19-mRNA-Impfung nach einer durchgemachten Peri-/Myokarditis in zeitlichen Zusammenhang mit einer früheren COVID-19-Impfung. Es sind einzelne Patienten beschrieben, welche nach einer zweiten Impfung erneut mit einer Peri-/Myokarditis reagierten (12) sowie zwei Patienten, welche eine zweite Impfung nach Auftreten einer Myokarditis erhielten, ohne dass es zu einer erneuten Symptomatik kam (13). In einer Analyse aus Kanada (noch nicht peer-reviewte/publizierte Arbeit, Public Health Ontario) zeigten sich Hinweise, dass das Risiko einer Peri-/Myokarditis bei

längerem Intervall zwischen den Impfungen abnimmt (14).

Schlussfolgerung

Meldungen zu UAW in der Postmarketingphase sind von grosser Wichtigkeit für die Arzneimittelsicherheit. Gut dokumentierte Verläufe nach Re-Expositionen wären für die klinische Entscheidungsfindung bezüglich erneuter Applikation einer Impfung oder eines Arzneimittels nach einer vorangegangenen unerwünschten Reaktion des Patienten eine enorme Hilfe. Solche Daten werden aber leider nicht systematisch erhoben. Um die Sicherheit einer Re-Exposition mit einer COVID-19-mRNA-Impfung nach vorangehendem Auftreten einer Peri-/Myokarditis besser beurteilen zu können, sind dringend weitere, möglichst systematisch gesammelte Daten notwendig. Dabei interessieren vor allem der zeitliche Abstand der Re-Exposition zur vorangehenden Impfung bzw. unerwünschten Reaktion, sowie der gewählte Impfstoff und dessen Dosierung bei der Re-Exposition. Eine Gegenüberstellung von Fällen mit positivem sowie negativem Rechallenge nach Re-Exposition mit einer COVID-19-mRNA-Impfung würde die Risikoabschätzung einer Re-Exposition bei einem individuellen Patienten erleichtern.

Bis weitere Sicherheitsdaten vorliegen, sollte bei Personen, welche im Zusammenhang mit einer COVID-19 Impfung eine Peri-/Myokarditis entwickelten, vor einer weiteren COVID-19 Impfung eine individuelle Risikoabwägung erfolgen. Dies ist wegen der fehlenden Daten jedoch nur eingeschränkt möglich. Falls z. B. wegen hohem persönlichen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf der Entscheid für eine weitere Impfdosis gefällt wird, sollten oben geschilderte Überlegungen berücksichtigt werden. Obwohl bei vielen unerwünschten Wirkungen keine klare Dosisabhängigkeit gegeben ist, wurde im beschriebenen Fall vorsichtshalber eine reduzierte Dosierung (10 µg) mit einem

grösseren zeitlichen Abstand (8 statt 6 Monate) verabreicht und vom Patienten ohne erneute Symptomatik toleriert. Ob in diesen Situationen für Folge-Impfungen eine reduzierte Impfdosis generell Vorteile bringt, kann aufgrund der Einzelfallbeobachtung nicht gesagt werden. Falls eine reduzierte Impfdosis verwendet wird, empfiehlt es sich, die Immunantwort im Verlauf mittels Bestimmung der Antikörpertiter zu kontrollieren.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Zum Melden unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das eigens dazu entwickelte Meldeportal zu benutzen (Electronic Vigilance System, EIViS). Alle erforderlichen Informationen dazu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Literatur

- (1) Covid-19-Impfstrategie (Stand 22.06.2021), Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). 2021; Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/impfstrategie-bag-ekif.pdf.download.pdf/Covid-19-Impfstrategie%20BAG%20EKIF.pdf>. As accessed 2022-03-26.
- (2) Deb, A., et al., Acute Myocardial Injury Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review of Current Evidence from Vaccine Adverse Events Reporting System Database. Journal of primary care & community health, 2021. 12: p. 21501327211029230-21501327211029230.
- (3) Nevet, A., Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. Clin Exp Vaccine Res, 2021. 10(2): p. 196-197.
- (4) Abu Mouch, S., et al., Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine, 2021. 39(29): p. 3790-3793.
- (5) Swissmedic. DHPC – mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 (COVID-19 Vaccine Moderna und Comirnaty) - Risiko für Myokarditis und Perikarditis. 2021; Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc/dhpc-mrna-impfstoffe-gegen-covid-19.html>.
- (6) Arzneimittelinformation-Publikationssystem (AIPS), (electronic version). Swissmedic, Bern, Switzerland. Available from: <http://www.swissmedicin.ch/>.
- (7) Tejtel, S.K.S., et al., Myocarditis and pericarditis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine, 2022.
- (8) Oster, M. Overview of Myocarditis and Pericarditis, ACIP COVID-19 Vaccines Work Group, June 23, 2021. 2021; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf> As accessed 2022-04-14.
- (9) Pillay, J., et al., Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Evidence Syntheses on Incidence, Risk Factors, Natural History, and Hypothesized Mechanisms. medRxiv, 2022.
- (10) Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States, last updated February 22, 2022, CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2022; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#safety-mRNA> As accessed 2022-03-26.
- (11) Myocarditis and Pericarditis after COVID-19 mRNA Vaccines, Public Health Ontario, March 2022. 2022; Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/vaccines/2021/11/myocarditis-pericarditis-mrna-vaccines.pdf?sc_lang=en As accessed 2022-03-27.
- (12) Tano, E., et al., Perimyocarditis in adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2021. 10(10): p. 962-966.
- (13) Diaz, G.A., et al., Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. Jama, 2021. 326(12): p. 1210-1212.
- (14) Buchan, S.A., et al., Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. medRxiv, 2021.

COVID-19-Impfung von Kindern im Alter von 5–11 Jahren: geringes Risiko für schwerwiegende Impfreaktionen wie Myokarditis oder Krampfanfälle

Dr. med. Thomas Schwartz

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Am 29. Oktober 2021 hat die *Food and Drug Administration (FDA)* die Notfallzulassung für den Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2)-mRNA-Impfstoff auf Kinder im Alter von 5–11 Jahren erweitert.

Ungefähr 8,7 Millionen Dosen des Impfstoffs COVID-19 von Pfizer-BioNTech wurden zwischen dem 3. November bis 19. Dezember 2021 in den USA Kindern im Alter von 5–11 Jahren verabreicht. Andere Impfstoffe waren in diesem Zeitraum für die Altersgruppe nicht zugelassen.

Das US-Datenbanksystem VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), das von der *Food and Drug Administration (FDA)* und dem *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* betrieben wird, erhielt in diesem Zeitraum 4'249 Berichte über unerwünschte Ereignisse nach der Impfung in dieser Altersgruppe, die von CDC-Mitarbeitern ausgewertet wurden (1). Insgesamt betrafen 4'149 (97,6 %) VAERS-Meldungen nicht schwerwiegende und 100 (2,4 %) schwerwiegende Ereignisse. Die am häufigsten berichteten Erkrankungen und diagnostischen Befunde unter den 100 Berichten über schwerwiegende Ereignisse waren Fieber (29; 29,0 %), Erbrechen (21; 21,0 %) und erhöhte Troponinwerte (15; 15,0 %).

Letzteres ist ein Hinweis auf eine Myokarditis, die nach einer COVID-19-Impfung am häufigsten bei männlichen Impflingen im Alter von 12–29 Jahren auftritt (2). Von den 11 bestätigten Myokarditis-Fällen in der Altersgruppe 5–11 Jahre erholten sich sieben Kinder und vier befanden sich zum Zeitpunkt der Meldung in der Genesungsphase.

Unter den 10 schwerwiegenden Berichten über Krampfanfälle hatten zwei Kinder einen Fieberkrampf, ein Kind hatte eine Vorgeschichte von Krampfanfällen, zwei Kinder hatten eine sich möglicherweise entwickelnde Anfallserkrankung und fünf Kinder hatten neu auftretende Anfälle.

VAERS erhielt während des Analysezeitraums zwei Meldungen über Todesfälle. Sie betrafen zwei weibliche Kinder im Alter von 5 und 6 Jahren, die beide eine komplizierte medizinische Vorgeschichte hatten und sich vor der Impfung bereits in einem kritischen Gesundheitszustand befanden. Die bekannten Daten deuten nach Aussage der Autoren nicht auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Tod und Impfung hin.

Diese Ergebnisse bestätigen die gute Verträglichkeit des Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2)-mRNA-Impfstoffs bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren, die sich bereits in der zulassungsrelevanten Studie bzw. einer früheren Auswertung der US-Datenbank VAERS zeigte (3, 4).

In der Schweiz ist Comirnaty® seit 10.12.2021 befristet für die Impfung bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren zugelassen. Swissmedic hat bei etwa 83'000 verimpften Dosen von Comirnaty® in dieser Altersgruppe bisher 12 Meldungen über unerwünschte Ereignisse erhalten (Stand: 24.03.2022). 8 Meldungen waren nicht-schwerwiegend und 4 Meldungen waren schwerwiegend. Bei den letzteren wurden folgende Impfreaktionen gemeldet: Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Fieber, Bewusstseinsverlust, Fieberkrampf, Müdigkeit und Kopfschmerzen.

Literatur

- (1) Anne M. Hause, James Baggs, Paige Marquez et al., COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States, November 3–December 19, 2021; *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*: Vol. 70, No. 51-52: 1755-1760

- (2) Matthew E. Oster, David K. Shay, John R. Su et al., Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021; JAMA 2022; 327(4):331-340
- (3) Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al.; C4591007 Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age, N Engl J Med 2022 Jan 6; 386(1):35-46
- (4) Su JR. Adverse events among children ages 5–11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-COVID-Su-508.pdf>

Meldungen über neu aufgetretene persistierende Kopfschmerzen (new daily persistent headache) im zeitlichen Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen

Dr. med. Beat Damke

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Kopfschmerzen (Headache) ist in der Fachinformation der Pandemieimpfstoffe sowohl von Comirnaty® wie Spikevax® als «häufige» Nebenwirkung aufgeführt (Auftreten bei 1 bis 10 bei 100 Geimpften). Die Einheit Pharmacovigilance der Abteilung AMS hat in Zusammenhang mit Comirnaty und Spikevax Meldungen von Patientinnen und Patienten erhalten, bei denen es nach COVID-19-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff auch zu länger anhaltenden Kopfschmerzen, teilweise täglich auftretend, gekommen ist. Diese waren in einigen Fällen auch nach mehreren Wochen nicht abgeklungen und sprachen insgesamt nur schlecht auf eine analgetische Medikation an. Die durchgeführten neurologischen Abklärungen ergaben in der Regel keinen Befund, welcher als Ursache eine Erklärung geben konnte.

In einigen Fällen traten diese persistierenden Kopfschmerzen bei Patientinnen und Patienten auf, die vorher praktisch noch nie im Leben unter Kopfschmerzen litten.

Mit Stand 09.11.2021 wurden 16 Fälle von persistierenden Kopfschmerzen identifiziert, in denen die Beschwerden mindestens 4 Wochen anhielten und neurologische Abklärungen keinen klaren Befund zeigten. In 13 Fällen wurden die Patientinnen und Patienten mit Spikevax geimpft, in 3 Fällen mit Comirnaty. 5 Fälle traten nach der ersten Impfung auf und 11 Fälle nach der zweiten Impfung. Betroffen waren 11 Frauen im Alter von 26 bis 63 Jahren und 5 Männer im Alter von 17 bis 54 Jahren. Das Durchschnittsalter in allen 16 Fällen betrug 41,5 Jahre. Die Mehrzahl der Fälle (n=13) wurde von den Betroffenen

direkt gemeldet, drei Fälle wurde von medizinischen Fachpersonen berichtet. Bei allen 16 Patientinnen und Patienten waren die Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der Meldung noch bestehend. Zur Abklärung der Beschwerden wurden bei 10 Patienten MRIs des Kopfes und in vier Fällen zusätzlich eine Lumbalpunktion durchgeführt, welche alleamt keinen wegweisenden Befund zeigten.

Als Schmerzmittel wurden entweder Novalgin, Dafalgan, Tramal, Ibuprofen, Voltaren und Tramal eingesetzt, die in den meisten Fällen zu nur leichter Schmerzlinderung führten. In zwei Fällen Behandlung der persistierenden Kopfschmerzen durch Morphinderivate.

Untenstehend finden sich stellvertretend zwei Beispiele mit Schilderungen von Patientinnen.

1. Fallbericht

Frau mittleren Alters, 2. Impfung mit Spikevax:

«Am Tag nach der Impfung hatte ich starke dumpfe, drückende Kopfschmerzen vorne an der Stirn und auf der Seite, die konstant bleiben, bei denen keine Schmerzmittel wirken. Beim Arzttermin nach zwei Wochen konnte nichts festgestellt werden. Danach Verschlechterung: Blitze im Kopf – ich fühlte mich wie elektrifiziert und konnte mehrere Nächte nicht schlafen. Einige Tage später Abklärungen auf der Neurologie eines Kantonsospitals. Es konnte nichts festgestellt werden. Verschreibung eines Schmerzmittelcocktails über zwei Tage. Kopfschmerzen sind nicht verschwunden, z. T. brennender Kopfschmerz auf Kopfhaut noch dazu, der ist aber nicht konstant. Der dumpfe, drückende Schmerz dauert nun schon seit 4 Wochen an. Der Kopfschmerz ist anders, als ich ihn bisher kenne und permanent da. Hatte bisher keine Probleme mit Migräne oder ähnlichem. Mein Arzt kann sich den Schmerz

nicht erklären. Meine Lebensqualität ist stark beeinträchtigt und ich hatte vorher keinerlei gesundheitliche Probleme.»

2. Fallbericht

Jüngere Frau, 2. Impfung mit Comirnaty:

«Beginn 3 h nach der zweiten Impfung: Nasenbluten, Kopfschmerzen, Schwindel. Die Kopfschmerzen blieben von da an bestehen (6 Wochen) und wurden von Woche zu Woche intensiver (zuletzt eine 9 auf der Schmerzskala). In der Folge zu 100 % arbeitsunfähig. Normale Analgetika (Kombination von Irfen, Dafalgan und Novalgin) linderten den Schmerz nicht bzw. nur geringfügig. Erst unter Tramadol plus obengenannten Schmerzmitteln konnte eine Schmerzlinderung erreicht werden. Zunehmende Licht- und Geräuschempfindlichkeit. Schädel-MRT und Lumbalpunktion waren unauffällig.»

Schlussfolgerung

Einzelfallberichte im Rahmen des Spontanmeldesystems geben Hinweise darauf, dass die bekannte und häufige Nebenwirkung «Kopfschmerz» in Einzelfällen über längere Zeit persistieren kann und dann eine weitere diagnostische Abklärung und Therapie erfordert.

Eine aktuelle Metaanalyse zu Kopfschmerzen nach Impfung gegen COVID-19 ergibt, dass Kopfschmerzen die dritthäufigste Nebenwirkung darstellen, die bei 22 % bzw. 29 % Prozent der Geimpften nach erster bzw. zweiter Impfung auftreten, allerdings auch bei 10 bis 12 % der mit Placebo Geimpften (1). Hinweise auf Fälle mit persistierenden Kopfschmerzen finden sich in der Metaanalyse sowie in der uns bislang vorliegenden Literatur jedoch nicht.

Neu aufgetretene, persistierende Kopfschmerzen stellen für die Betroffenen eine

erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Ob tatsächlich ein ursächlicher Zusammenhang mit den verabreichten Impfungen besteht und wie ein solcher Zusammenhang pathophysiologisch erklärt werden könnte, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschliessend geklärt. Die geschilderten Beobachtungen aus den Spontanmeldungen sind bislang nicht durch publizierte Untersuchungen bestätigt worden. Das Neuauftreten von länger andauernden Kopfschmerzen wird im Rahmen der Überwachung des Sicherheitsprofils der Impfstoffe gegen COVID-19 weiterhin engmaschig überwacht.

Literatur

- (1) Castaldo et al. The Journal of Headache and Pain (2022) 23:41 <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01400-4>

mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 und thromboembolische Ereignisse

Dr. pharm. Maja Ratajczak-Enselme¹;
 Dr. pharm. Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini^{1,2};
 Prof. med. Jules Desmeules^{1, 2}

¹ Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Genf, Schweiz

² Medizinische Fakultät, Universität Genf, Schweiz

Einleitung

Seit Beginn der Impfung gegen COVID-19 wurden mehrere Fallberichte über Lungenembolie, Myokardinfarkt oder zerebrovasculären Ereignissen veröffentlicht, bei welchen ein zeitlicher Zusammenhang mit der Impfung bestand. Bei Adenovirus-Vektorimpfstoffen wurde ein leicht erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (1–4) bestätigt, bei mRNA-Impfstoffen wurde aber bisher kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen.

Methoden

Wir analysierten die Fälle von thromboembolischen Ereignissen, die im Jahr 2021 dem regionalen Zentrum für Pharmacovigilance

(RPVZ) Genf gemeldet wurden, und analysierten die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema.

Ergebnisse

2021 gingen beim RPVZ Genf insgesamt 300 Meldungen über unerwünschte Wirkungen nach COVID-19-Impfungen ein, darunter 22 Meldungen über thromboembolische Ereignisse. Die Mehrzahl der Fälle betraf Frauen (n=14, 64 %), das Durchschnittsalter lag bei 76 Jahren. Die Männer waren mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren jünger. Die am häufigsten gemeldeten thromboembolischen Ereignisse waren Lungenembolie (8 Fälle) und tiefe Venenthrombose (5 Fälle). Die Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse betrug im Durchschnitt 13 Tage (zwischen 1 und 44 Tagen), wobei die Mehrheit der Ereignisse (n=17, 77 %) innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung auftrat. Von den 22 Fällen mit thromboembolischen Ereignissen nach Verabreichung eines mRNA-Impfstoffs bestand bei 19 Fällen mindestens ein Risikofaktor. Zum Vergleich: Die Gesamtzahl der in der Schweiz für den gleichen Zeitraum eingereichten Berichte über thromboembolische Ereignisse betrug total 392.

Tabelle 1: Patientendaten aus 22 Meldungen, die vom RPVZ Genf im Jahr 2021 bearbeitet wurden:

		Number (RPVC Geneva)	Number in Switzerland (as extracted from VigilYZe)
Age (years)	≥ 80	6	
	70-79	6	
	60-69	1	
	50-59	5	
	40-49	2	
	0-39	2	
Sex	Female	14	
	Male	8	

Adverse event preferred term (PT)*	Pulmonary embolism	8	178
	Deep vein thrombosis	5	95
	Haemorrhagic stroke	1	3
	Ischaemic stroke	1	47
	Cerebral thrombosis	2	5
	Cerebrovascular accident	1	27
	Thrombophlebitis	1	8
	Intestinal ischaemia	1	1
	Myocardial infarction acute	1	23
	Acute coronary syndrome	1	4
	Urticarial vasculitis	1	1
Delay between vaccination and AE occurrence (days)	1-21 days	17	
	22-44 days	5	
Suspected COVID-19 vaccine	Comirnaty®	9	
	Spikevax®	12	
	Unknown	1	
Dose	After first dose	10	
	After second dose	12	
Outcome	Fatal	2	
	Resolving	2	
	Resolved with sequelae	1	
	Resolved	14	
	Unknown	3	
Risk factors **	At least 3	1	
	At least 2	3	
	At least 1	9	
	Not known risk factors	6	
	Unknown	3	

* Bei einem Patienten kann mehr als eine UAW auftreten

** Zu den gemeldeten Risikofaktoren für venöse Thromboembolie gehören: Krankengeschichte mit Lungenembolie, oberflächlicher Venenthrombose, maligner Erkrankung, Karotisstenose, ischämischer Kardiomyopathie, Fraktur (Hüfte oder Bein), längerer Immobilisierung (mehr als 3 Tage) sowie Adipositas (5).

Einige Arzneimittelbehörden wie die französische ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments), Swissmedic oder HSA Singapur überwachen derzeit thromboembolische Ereignisse, insbesondere Fälle von zerebraler Sinusvenenthrombose bei

den Impfstoffen Comirnaty und Spikevax sowie Fälle systemischer ANCA-assoziiierter Vasculitis beim Impfstoff Spikevax (6). Dem RPVZ Genf wurden im Jahr 2021 zwei Fälle von zerebraler Venenthrombose gemeldet:

Fall Nr. 1: Eine 52-jährige Frau wurde wegen eines Bandscheibenvorfalles mit Lumboischialgie seit 12 Tagen mit Dexamethason behandelt. Achtzehn Tage nach der ersten Dosis des Comirnaty®-Impfstoffs litt sie unter Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und rechtsseitigen Nackenschmerzen, weshalb sie die Notaufnahme aufsuchte. Die Ergebnisse des Hirnscans wurden als normal interpretiert und die Patientin kehrte nach Hause zurück. Drei Tage später traten eine sensible Ataxie der rechten oberen Extremität, eine Apraxie und eine optische Ataxie auf. In der Notaufnahme hatte sie zwei generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle. Die zerebrale Angiographie zeigte eine zerebrale Sinusvenenthrombose vom rechten *Sinus sagittalis superior* bis zur rechten *Vena jugularis interna* mit links parietalem intraparenchymalem Hämatom, links parietalen inferioren hämorrhagischen Transformationen und Zeichen einer venösen Stase. Während des Spitalaufenthalts wurden hormonelle, entzündliche, infektiöse oder neoplastische Ursachen ausgeschlossen. Der Thrombophilie-Test war negativ, die Familienanamnese zeigte jedoch eine Lungenembolie mit tödlichem Verlauf beim Vater der Patientin. Die Patientin wurde auf eine Antikoagulationstherapie für mindestens drei Monate eingestellt. Die Symptome besserten sich im Laufe des Spitalaufenthalts.

Fall Nr. 2: Ein 50-jähriger Mann mit bekanntem anaplastischem Astrozytom (Grad III, links frontal-parietal), das mit Strahlen- und Chemotherapie behandelt worden war, und mit einer behandelten sekundären Epilepsie. Am Tag nach der zweiten Dosis des Impfstoffs Spikevax® zeigte er eine diskrete Fazialisparese in der unteren rechten Gesichtshälfte, eine leichte Aphasie und eine mässige Dysarthrie. Das zerebrale MRI zeigte eine subakute Venenthrombose des linken *Sinus transversus* und *Sinus sigmoideus*, die sich bis zum Ursprung der linken *Vena jugularis interna* erstreckte. Die Anamnese

ergab sehr häufige und starke Kopfschmerzen seit 2 Wochen und eine Zunahme der Anzahl epileptischer Anfälle. Es bestand keine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von venösen Thromboembolien. Der Patient wurde wegen des Verdachts auf eine paraneoplastische Gerinnungsstörung auf eine Langzeit-Antikoagulationstherapie eingestellt. Klinisch verlief die Entwicklung günstig mit einer Normalisierung des neurologischen Befunds und einer deutlichen Besserung der Kopfschmerzen.

Diskussion

Seit der Markteinführung der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 (7–11) wurden mehrere Fallberichte über thromboembolische Ereignisse veröffentlicht, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung hergestellt werden konnte. Mehrere Forschungsgruppen führten Fall-Kontroll-Studien durch, um diesen möglichen Zusammenhang zu untersuchen. So wurden aktuell bei 6,2 Millionen Personen in den USA (Durchschnittsalter 49 Jahre, 54 % Frauen), die mit einem mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 geimpft worden waren, das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie zerebrale Sinusvenenthrombose, Myokardinfarkt, Fazialisparese, Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis/Perikarditis, Lungenembolie, Schlaganfall und Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) untersucht. Die Inzidenz dieser Ereignisse im Zeitraum bis zum 21. Tag nach der Impfung (der als Risikozeitraum gilt) war nicht signifikant höher als die Inzidenz im Zeitraum von 22 bis 44 Tagen nach der Impfung (Kontrollzeitraum) (12).

In einer landesweiten Studie in Frankreich bei Personen ab 75 Jahren, die mit dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 geimpft worden waren, wurde das relative Risiko für die folgenden Ereignisse bewertet: Myokardinfarkt, hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall und Lungenembolie. Es wurde

keine Risikoerhöhung für diese unerwünschten Ereignisse innerhalb von 14 Tagen nach der ersten oder zweiten Dosis des Impfstoffs nachgewiesen (13). Dieselbe französische Expertengruppe für Pharmakoepidemiologie EPI-PHARE veröffentlichte im Januar 2022 eine zweite Studie, in der das kurzfristige Risiko eines akuten Myokardinfarkts, eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls und einer Lungenembolie nach Verabreichung der Impfstoffe BNT162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S und ChAdOx1 nCoV-19 bei Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren bewertet werden sollte. Aus einer Population von über 46 Millionen Personen wurden für die Studie alle Personen mit einem schweren kardiovaskulären Ereignis mit Spitalaufenthalt eingeschlossen. Die Inzidenz der verschiedenen Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den jeweils drei Wochen nach der ersten, zweiten bzw. dritten Dosis der mRNA-Impfungen (BNT162b2 und mRNA-1273) und den Referenzzeiträumen (4).

Schliesslich zeigte eine israelische Studie mit fast 900 000 Personen, die den mRNA-Impfstoff BNT162b2 erhielten, und ebenso vielen Personen in der Kontrollgruppe, innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung (21 Tage nach der ersten und 21 Tage nach der zweiten Impfstoffdosis) kein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse (14). Dagegen wurde für die Impfung mit BNT162b2 ein starker Zusammenhang mit dem Risiko für das Auftreten von Myokarditis, Lymphadenopathie, Appendizitis und Herpes-Zoster-Infektion festgestellt. Im gleichen Artikel wurden auch die Daten einer Kohorte von SARS-CoV-2-Infektionen mit 173 106 Personen (Durchschnittsalter 34 Jahre, 54 % Frauen) vorgestellt. Hier ist anzumerken, dass SARS-CoV-2-Infektionen mit einem höheren Risiko für Myokarditis/Perikarditis, Nierenversagen oder Arrhythmien, aber auch für thromboembolische Ereignisse wie

Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Myokardinfarkt und intrakranielle Blutungen verbunden sind.

Schlussfolgerungen

Die bisher veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für das kurzfristige Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nach der Verabreichung von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist nach einer SARS-CoV-2-Infektion höher und besteht potenziell über einen längeren Zeitraum. Trotz einer Reihe von Spontanmeldungen zu thromboembolischen Ereignissen nach der Impfung fällt die Nutzen-Risiko-Abwägung für die mRNA-Impfstoffe weiterhin deutlich zugunsten der Anwendung dieser Impfstoffe aus.

Literatur

- (1) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci.* 15 sept 2021;428:117607.
- (2) Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med.* 2021;27(7):1290-7.
- (3) Schulz JB, Berlit P, Diener H-C, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol.* 2021;90(4):627-39.
- (4) Jérémie Botton, Marie-Joëlle Jabagi, Marion Bertrand, Bérangère Baricault, Jérôme Drouin, Stéphane Le Vu, Alain Weill, Paddy Farrington, Mahmoud Zureik,, Rosemary Dray-Spira. Vaccins Covid-19 et évènements cardiovasculaires chez les 18-74 ans [Internet]. EPI-PHARE; 2022. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid-evenements-cv-18-74ans/>

- (5) Risk Factors for Venous Thromboembolism [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
- (6) Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 25/02/2022 au 10/03/2022 - ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-25-02-2022-au-10-03-2022>
- (7) Carli G, Ilaria Nichele, Marco Ruggeri, Salvatore Barra, Alberto Tosetto. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine | SpringerLink [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-021-02685-0>
- (8) Zakaria Z, Sapiai NA, Ghani ARI. Cerebral venous sinus thrombosis 2 weeks after the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Acta Neurochir.* 1 août 2021;163(8):2359-62.
- (9) Al-Maqbali JS, Rasbi SA, Kashoub MS, Hinaai AMA, Farhan H, Rawahi BA, et al. A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Am J Case Rep.* 12 juin 2021;22:e932946-1-e932946-4.
- (10) Dias L, Soares-dos-Reis R, Meira J, Ferrão D, Soares PR, Pastor A, et al. Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 1 août 2021 [cité 29 mars 2022];30(8). Disponible sur: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(21\)00309-8/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(21)00309-8/abstract)
- (11) Bhan C, Bheesham N, Shakuntulla F, Sharma M, Sun C, Weinstein M. An unusual presentation of acute deep vein thrombosis after the Moderna COVID-19 vaccine—a case report. *Ann Transl Med.* oct 2021;9(20):1605.
- (12) Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA.* 12 oct 2021;326(14):1-10.
- (13) Mj J, J B, M B, A W, P F, M Z, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA* [Internet]. 1 avr 2022 [cité 28 mars 2022];327(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807248/>
- (14) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 25 août 2021;385(12):1078-90.

Multiple Sklerose und COVID-19-Impfstoffe

Tanja Landolt, Apothekerin;
Dr. rer. nat. Imke Ortland, Apothekerin

Regionales Pharmakovigilanz-Zentrum Zürich, Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch fortschreitende, neurologische Krankheit, bei welcher einerseits eine Autoimmunreaktion zu einer Demyelinisierung führt und andererseits eine genetisch bedingte Dysmyelinisierung im zentralen Nervensystem (ZNS) auftreten kann. In der Diagnostik wird hauptsächlich zwischen drei Formen der MS unterschieden, nämlich der schubförmig remittierenden MS, der primär progredienten MS sowie der sekundär progredienten MS. Meist treten die ersten Symptome einer MS im Alter von 15–45 Jahren auf, das mittlere Alter bei der Diagnose ist 28–31 Jahre und sie betrifft häufiger Frauen als Männer. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS sind u.a. die genetische Veranlagung (v. a. Veränderungen im HLA-DRB1 Locus), andere Autoimmunkrankheiten, virale Infektionen, Rauchen, Übergewicht in der Kindheit, das Mikrobiom sowie geographische Faktoren (1). In der Literatur werden zudem Fälle von ZNS-Demyelinisierungen nach Verabreichung von verschiedenen Impfungen wie beispielsweise jene gegen Influenza, Humanes Papillomavirus (HPV), Hepatitis A und B, Masern und Röteln dokumentiert. Eine klare Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer MS und den Impfungen liegt bisher jedoch nicht vor (2). Da in der Vergangenheit in der Literatur verschiedenste Impfstoffe mit dem Auftreten von MS in Verbindung gebracht wurden, stellt sich im Rahmen der COVID-19-Pandemie ebenfalls die Frage, ob die neu zugelassenen COVID-19-Impfstoffe Multiple Sklerose verursachen

können. Die Impfung als Auslöser für einen erneuten Schub bei bereits bestehender MS wurde in der Vergangenheit ebenfalls diskutiert, sodass sich für Patienten mit einer bereits diagnostizierten MS zudem die Frage stellt, ob die SARS-CoV-2 Impfstoffe möglicherweise zu einer Verschlechterung der Krankheit führen können und eine COVID-19-Impfung sinnvoll, sicher und effektiv ist.

Fallberichte

Im Januar 2022 wurden dem regionalen Pharmakovigilanz-Zentrum (RPVZ) Zürich drei Fallmeldungen zu Multipler Sklerose in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung von Spikevax (Elasomeran) oder Comirnaty® (Tozinameran) bekannt:

Fall 1: Ein 33-jähriger Patient wurde zweimal mit Spikevax gegen COVID-19 geimpft. Zwei Wochen nach der ersten Impfung traten progrediente Hypästhesien mit fluktuierenden stechenden Schmerzen auf. Nach der zweiten Impfung nahmen die Beschwerden zu. Etwa einen Monat nach der zweiten Impfung wurden in einer Magnetresonanztomografie (MRI) Myelonläsionen auf Höhe des Brustwirbelkörpers 10/11 gefunden. Nach weiteren Abklärungen wurde eine schubförmige Multiple Sklerose erstdiagnostiziert. Erkenntnisse zum weiteren Verlauf des Falles lagen zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht vor.

Fall 2: Bei einer 26-jährigen Patientin traten vier Tage nach der ersten COVID-19-Impfung mit Comirnaty® (Tozinameran) erstmalig Kribbelparästhesien auf. Zudem litt die Patientin an Feinmotorikstörungen in der linken Hand. Vier Monate nach der Impfung wurden in einem MRI mehrere Demyelinisierungsherde detektiert und im Verlauf eine schubförmige Multiple Sklerose diagnostiziert. Es wurde eine dreitägige Therapie mit hochdosierten Steroiden und eine immun-

modulatorische Therapie mit Tecfidera® (Dimethylfumarat) eingeleitet. Der weitere Verlauf des Falls bleibt bisher unbekannt.

Fall 3: Eine 45-jährige Patientin wurde zweimal mit Spikevax (Elasomeran) gegen COVID-19 geimpft und verspürte zwei Tage nach der zweiten Impfung zuerst ein Wärmegefühl im linken Bein, anschliessend ein Kribbeln im Oberschenkel lateral und Schmerzen. Zwei Wochen später waren die Beschwerden komplett regredient. Nach einigen Wochen traten bei der Patientin zwei weitere Male Schwäche, Dysästhesie und Kribbeln in den Beinen und Armen auf. Zudem war dokumentiert, dass die Patientin in der Vergangenheit bereits einige Male Parästhesien sowie ein Kribbeln verspürt habe, welches stets wieder regredient war (erstmals im Jahr 2018). Drei Monate nach der Impfung wurden in einem MRI mehrere demyelinisierende Läsionen auf der Höhe der Halswirbelsäule nachgewiesen. Es wurde eine schubförmig remittierende Multiple Sklerose diagnostiziert. Die Patientin wurde mit Solu-Medrol® (Methylprednisolon) behandelt, woraufhin sich die Symptome verbesserten.

Diskussion

COVID-19-Impfstoffe als Auslöser von MS respektive MS-Schüben

Das Auftreten einer MS respektive eines MS-Schubs wird bisher nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung von COVID-19-Impfstoffen in deren Schweizer Arzneimittelinformationen erwähnt (3).

Im internationalen Spontanmeldesystem finden sich Berichte über das Auftreten einer Multiplen Sklerose nach der COVID-19-Impfung. Bei der Interpretation der Fälle aus Spontanmeldesystemen muss jedoch immer berücksichtigt werden, dass hier im Allgemeinen keine Aussage über einen tatsächlichen, kausalen Zusammenhang möglich ist, da beispielsweise Risikofaktoren oder nicht-

medikamentöse Ursachen oftmals unbekannt bleiben. Bei aktuell über 15 Millionen verabreichten Impfdosen in der Schweiz (4) wurden in der Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO lediglich 13 Verdachtsfälle von «Multiple sclerosis acute and progressive (High-Level Term, HLT)» zu «Elasomeran» und 7 Verdachtsfälle zu «Tozinameran» gemeldet. Bisher wurde in der WHO-Datenbank noch kein Fall von MS nach Verabreichung des COVID-19 Vaccine Janssen aus der Schweiz gelistet. Das *Reporting Odds Ratio (ROR)* lag gemäss der VigiBase-Disproportionalitätsanalyse bei allen drei Impfstoffen sowohl für «Multiple sclerosis (PT)» als auch für «Multiple sclerosis relapse (PT)» bisher unter 0,3 (untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls ebenfalls $\leq 0,3$), sodass weniger MS-Fälle als erwartet nach COVID-19-Impfungen berichtet wurden (Stand 5. April 2022) (5).

In der Literatur sind ebenfalls einige weitere Fallberichte von neu aufgetretener MS sowie MS-Schüben nach COVID-19-Impfungen dokumentiert. Beispielsweise wurden in einem Review von Ismail und Salama bis zum 30. September 2021 (während 10 Monaten) zwölf Fälle von ZNS-Demyelinisierungen mit dem klinischen Bild einer MS nach COVID-19-Impfungen identifiziert. Davon trat bei sechs Patienten mit bereits gestellter MS-Diagnose ein MS-Schub nach der Impfung auf, bei einem nach der Impfung neudiagnostizierten MS-Patienten wurde zuvor lediglich ein klinisch isoliertes Syndrom festgestellt und ein anderer Patient wies früher bereits neurologische Episoden (ohne MS-Diagnose) auf. Vier Patienten erlitten ihre erste MS-Episode nach der COVID-19-Impfung. In elf der zwölf dokumentierten Fälle waren Frauen betroffen. Das mediane Alter der betroffenen Patienten lag bei 33,5 Jahren (24–48 Jahre) und die mediane Dauer zwischen der COVID-19-Impfung und dem Auftreten der klinischen Symptome betrug sechs Tage (1–21 Tage). Die Hälfte der Patienten entwickelten die MS-Beschwerden nach der ersten COVID-19-

Impfung. Neun Patienten erhielten einen mRNA-Impfstoff und zwei Patienten wurden mit einem Vektorimpfstoff immunisiert (6).

Sowohl in den Fallberichten des RPVZ Zürich sowie in jenen des Reviews von Ismail und Salama waren mehr Frauen als Männer von einem MS-Ereignis nach einer COVID-19-Impfung betroffen. In der Literatur wird beschrieben, dass ca. 2/3 der MS-Erkrankungen Frauen betreffen. Dies könnte u. a. möglicherweise auf eine stärkere Immunantwort auf Fremd- sowie Selbstantigene in Frauen als in Männern zurückgeführt werden (7). Zudem wird in der Literatur beschrieben, dass Personen mit vermuteten oder diagnostizierten Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte ein höheres Risiko haben eine neue (zusätzliche) Autoimmunerkrankung zu entwickeln als Personen ohne immunvermittelte Vorerkrankungen (8). Sowohl bei den Fällen, welche dem RPVZ Zürich gemeldet wurden, als auch bei jenen Fällen aus dem Review von Ismail *et al.* sind keine Autoimmunerkrankungen in den Vorgeschichten der Patienten dokumentiert.

Ein genauer Mechanismus, wie eine COVID-19-Impfung möglicherweise zu einer Autoimmunerkrankung wie MS führen könnte, ist bisher nicht bekannt (6). Die Entstehung von Autoimmunkrankheiten ist zudem vermutlich multifaktoriell bedingt, was die COVID-19-Impfung als alleinigen Auslöser für die Entstehung einer MS unwahrscheinlich macht (9).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen den COVID-19-Impfstoffen und dem Auftreten von MS ist derzeit fraglich. Es ist zu berücksichtigen, dass während der Pandemie sehr viele Personen gegen COVID-19 immunisiert wurden und daher unweigerlich Fälle von neudiagnostizierter MS oder MS-Schüben in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftraten, dies jedoch nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang bedeuten muss (6). Eine Analyse von mehreren Studien aus

dem Jahr 2011 zeigte keine genügende, kausale Evidenz für das Auftreten von MS nach verschiedenen Impfungen (10). Des Weiteren zeigte eine Analyse von Daten aus den Impfnebenwirkungsmeldesystemen (VAERS) des CDCs (*Centers for Disease Control and Prevention*) und der FDA (*Food and Drug Administration*), dass auch die COVID-19-Impfungen kein erhöhtes Risiko für neuroautoimmune Nebenwirkungen aufwiesen: Im Vergleich zu anderen Impfstoffen, welche im Erwachsenenalter routinemässig verabreicht werden, ergaben die COVID-19-Impfstoffe mit einem medianen Wert von 0,246 das kleinste ROR für neuroautoimmune Nebenwirkungen (medianes ROR der anderen Impfstoffe: 0.292; $p < 0.0001$) (11). Gemäss der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft seien zudem trotz millionenfach verabreichter Impfungen auch bei MS-Betroffenen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko für einen MS-Schub nach der COVID-19 Impfung gefunden worden. Sie erwähnen jedoch, dass grippeähnliche Symptome wie eine erhöhte Temperatur nach der Impfung vorübergehend frühere MS-Symptome verschlimmern können, indem die erhöhte Temperatur die Nervenleitfähigkeit von in der Vergangenheit geschädigten Nervenbahnen reduziert sei, ohne jedoch eine Entzündung im Zentralnervensystem (wie im Falle eines Schubs) auszulösen (12). In einer Studie aus Israel wurden in 2 % der MS-Patienten nach der ersten Dosis respektive in 4,8 % nach der zweiten Dosis solche MS-Schub-ähnliche Krankheitsverschlechterungen beobachtet. Die während der Studie beobachtete Rate der tatsächlich aufgetretenen MS-Schübe nach den COVID-19-Impfungen (2,1 % nach der ersten Dosis und 1,6 % nach der zweiten Dosis) entsprach der Rate von MS-Schüben in Patienten ohne Impfung in den Jahren vor der Pandemie (zwischen 2,3–2,9 %). Somit konnte auch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung mit einer erhöhten MS-Krankheitsaktivität aufgezeigt werden (13).

Zum jetzigen Zeitpunkt findet sich in der Literatur keine klare Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung und dem Auftreten einer MS oder dem Auslösen eines MS-Schubs. Aufgrund der erhöhten Gefahr, sich unter einer immunmodulierenden oder –suppressiven MS-Therapie mit einer Infektionskrankheit anzustecken und möglicherweise einen schweren Verlauf mit Komplikationen durchzumachen, scheint der Nutzen der COVID-19-Impfung nach aktueller Datenlage zu überwiegen.

COVID-19-Impfempfehlungen für MS-Patienten

Die immunmodulierende Therapie von MS-Patienten kann für eine effektive Immunisierung gegen COVID-19 eine Herausforderung darstellen. Es gibt hierfür jedoch bis heute noch keine offiziell zugelassenen Guidelines. Im Review von Cabreira *et al.* wird betont, dass die COVID-19-Impfung je nach Therapie individuell zeitlich genau koordiniert werden sollte, um einen möglichst grossen Effekt zu erzielen. Im Review werden zudem einige Impfempfehlungen genannt. Falls die Immuntherapie noch nicht begonnen wurde, wird empfohlen möglichst sofort (am besten mindestens zwei Wochen vor dem Therapiestart) die COVID-19-Impfung durchzuführen (14, 15). Zudem wird erwähnt, dass unter einer Therapie mit Interferon- β , Glatirameracetat und Natalizumab jederzeit eine COVID-19-Impfung durchgeführt werden kann, da in Studien kein vermindertes Ansprechen auf die Impfung gezeigt wurde. Bei Dimethylfumarat, Fingolimod und Teriflunomid kann grundsätzlich ebenfalls zu jedem Zeitpunkt der Therapie eine Impfung durchgeführt werden, jedoch wird aufgrund des Lymphopenierisikos und somit auch des erhöhten Infektionsrisikos während der Therapie empfohlen, eine Impfung möglichst frühzeitig zu verabreichen. Damit der Effekt der COVID-19-Impfung

möglichst hoch ist, wird zusätzlich empfohlen, vor der Impfung die Lymphozyten-Level zu bestimmen. Es wurde jedoch beobachtet, dass die COVID-19-Impfung bei MS-Patienten mit einer Lymphopenie in einer abgeschwächten, aber trotzdem noch schützenden Immunantwort resultierte. Unter anderen Medikamenten, wie den Anti-CD20-Antikörpern (z. B. Ocrelizumab), kann es zu einer verminderten Immunantwort auf die Impfung kommen, sodass bei diesen Medikamenten, zusätzlich zur Bestimmung der Lymphozyten-Level, empfohlen wird die COVID-19-Impfung möglichst gegen Ende eines Zyklus durchzuführen. Dies bedeutet beispielsweise für Ocrelizumab, dass mit einer Impfung frühestens zwölf Wochen nach der letzten Dosis begonnen wird, diese aber spätestens vier bis sechs Wochen vor dem nächsten Zyklus abgeschlossen sein sollte. Um eine genügende Immunantwort auf die COVID-19 Impfung sicherzustellen, sollte bei allen stark immunsupprimierten Patienten im Anschluss an die Impfung der Antikörperstatus bestimmt und bei niedrigen Werten eine erneute Impfung in Erwägung gezogen werden (14). Gemäss der Schweizerischen MS-Gesellschaft wird die Durchführung eines Antikörpertests vier Wochen nach Erhalt der zweiten COVID-19-Impfung empfohlen. Falls nach einer dritten Impfung wiederum keine genügende Antikörperreaktion festgestellt wird, wird keine vierte Impfung empfohlen (12).

Schlussfolgerung

Bis heute wurden einige Fälle von neu aufgetretener Multiple Sklerose respektive von MS-Schüben im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung in der Literatur dokumentiert. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass während der Pandemie sehr viele Personen geimpft wurden und daher unweigerlich neue MS-Fälle oder MS-Schübe im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung auftreten. Eine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang

gibt es bisher nicht. Die COVID-19-Impfstoffe können gemäss der aktuellen Datenlage sowohl für Personen ohne als auch mit MS in der Vorgeschichte weiterhin als sicher eingestuft werden und stellen auch bei MS-Patienten eine wichtige Massnahme dar, um das Risiko einer COVID-19-Infektion zu reduzieren.

Literatur

- (1) UpToDate® (<https://www.uptodate.com>; 30.03.2022)
- (2) Karussis, D., Petrou, P., «The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes», 2014, *Autoimmun. Rev.* 13 (3), 215–224, doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003
- (3) Schweizerische Arzneimittelinformation (www.swissmedicinfo.ch; 30.03.2022)
- (4) Bundesamt für Gesundheit, Covid-19 Schweiz, Information zur aktuellen Lage, Stand 5. April 2022 (<https://www.covid19.admin.ch/de/vaccination/doses>; 11.04.2022)
- (5) WHO Datenbank VigiBase (www.vigilyze.who-umc.org; 05.04.2022)
- (6) Ismail I. I., Salama S., «A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination», 2022, *J. Neuroimmunol.*, Vol. 362, 577765, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577765
- (7) Invernizzi P., Pasini S., Selmi C., Gershwin M. E., Podda M., «Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases», 2009, *J. of Autoimmunity*, 33 (1), 12-16, doi: 10.1016/j.jaut.2009.03.005
- (8) Somers E. C., Thomas S. L., Smeeth L., Hall A.J., «Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? », 2009, *Am. J. Epidemiol.*, 169 (6), 749-755, doi: 10.1093/aje/kwn408
- (9) Velikova T., Georgiev T., «SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis», 2021, *Rheumatol. Int.*, 41 (3), 509-518, doi: 10.1007/s00296-021-04792-9
- (10) Farez M. F., Correale J., «Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis», 2011, *J. Neurol.*, 258 (7), 1197-1206, doi: 10.1007/s00415-011-5984-2
- (11) von Csefalay C., «VAERS data reveals no increased risk of neuroautoimmune adverse events from COVID-19 vaccines», 2021, *medRxiv Preprints*, 1, 0; <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258851>
- (12) Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft; (<https://www.multiplesklerose.ch/de/aktuelles/detail/anti-sars-cov2-impfung-und-multiple-sklerose/>; 01.04.2022)
- (13) Achiron, A., Doley M., Menascu S., Zohar D.-N., Dreyer-Alster S., Miron S., Shirbint E., Magalashyili D., Flechter S., Givon U., Guber D., Stern Y., Polliack M., Falb R., Gurevich M., «COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021», 2021, *Mult. Scler.*, 27 (6), 864-870, doi: 10.1177/13524585211003476
- (14) Cabreira V., Abreu P., Soares-dos-Reis R., Guimarães J., Sà M. J., «Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies and COVID-19: A Systemic Review on Immune Response and Vaccination Recommendations», 2021, *Vaccines*, 9, 773, doi: 10.3390/vaccines9070773
- (15) Reyes S., Ramsay M., Ladhani S., Amirthalingam G., Singh N., Cores C., Mathews J., Lambourne J., Marta M., Turner B., Gnanapavan S., Dobson R., Schmierer K., Giovannoni G., «Protecting people with multiple sclerosis through vaccination», 2020, *Pract. Neurol.*, 20 (6), 435-445, doi: 10.1136/practneurol-2020-002527

Signalerkennung durch Disproportionalitätsanalyse im Rahmen der Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfungen in der Schweiz

Roberta Nosedà, PhD¹;

Sara Ghidossi, MSc¹;

Laura Müller, MSc¹;

Raffaella Bertoli, MSc¹;

Thomas Stammschulte, MD²

Prof. Alessandro Ceschi, MD, MSc¹

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

² Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Seit COVID-19-Impfstoffe zugelassen sind und in breit angelegten Impfkampagnen angewendet werden, überwacht Swissmedic die Sicherheit der Impfungen eng. Die ersten Erkenntnisse über die Sicherheit der Impfstoffe aus randomisierten klinischen Pivotalstudien waren begrenzt und betrafen hauptsächlich häufige lokale und systemische unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Immunogenität des Impfstoffs, die kurze Zeit nach der Impfung auftraten (1, 2). Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen Spontanmeldungen von Fachpersonen und Patienten gesammelt und analysiert werden, sind daher äusserst wichtig zur Erkennung potenzieller unbekannter Risiken (3). Bis zum 8. März 2022 haben Swissmedic und die regionalen Pharmacovigilance-Zentren mehr als 10'000 Spontanmeldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen nach einer Impfung (*adverse events following immunisation, AEFI*) im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen ausgewertet, die bei 6'105'171 geimpften Personen nach mindestens einer Dosis auftraten. Die von Swissmedic bearbeiteten Spontanmeldungen werden in der Datenbank VigiBase[®] erfasst, der globalen Datenbank des Programms für internationale Arz-

neimittelüberwachung der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Damit stehen die Schweizer Berichte auch international für die Identifizierung potenzieller Signale zur Verfügung. Die WHO-Datenbank bietet ausserdem die Möglichkeit, mit einer Disproportionalitätsanalyse Signale zu erkennen.

Die Erkennung von Signalen in Spontanmeldungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen beruht zunächst auf einer Einzelfallanalyse durch klinisch qualifizierte Prüfer, die die detaillierten Angaben der Meldenden berücksichtigen. Dazu gehören der Zeitpunkt und der Verlauf der AEFI sowie Hintergrundinformationen wie die Anzahl verabreichter Impfdosen. Mit der steigenden Zahl von Meldungen könnte jedoch bei der klinischen Überprüfung der Einsatz statistischer Methoden zur Signalerkennung nützlich sein (4). Deshalb hat *das Institute of Pharmaceutical Sciences of Southern Switzerland* in enger Zusammenarbeit mit Swissmedic eine Signalerkennung durch Disproportionalitätsanalyse in VigiBase[®] anhand von Spontanmeldungen aus der Schweiz zu AEFI im Zusammenhang mit den COVID-19-Impfstoffen von Moderna (Spikevax[®]) und Pfizer/BioNTech (Comirnaty[®]) durchgeführt.

Konkret wurden routinemässig Disproportionalitätsanalysen für die ganze Schweiz nach Impfstoff durchgeführt. Gemessen wurden insbesondere die *Reporting Odds Ratios (ROR)* für bestimmte COVID-19-Impfstoff/AEFI-Kombinationen, die vordefinierte statistische Kriterien für die Signalerkennung erfüllen. Kriterien waren das Vorliegen von mindestens fünf Meldungen über eine COVID-19-Impfstoff/AEFI-Kombination und eine Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für den ROR-Wert von mehr als 1, um die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse zu verringern. Bei der Berechnung der ROR resultiert der Zähler aus der Anzahl Meldungen über eine bestimmte AEFI, für die ein Verdacht auf einen Zusammenhang

mit einem COVID-19-Impfstoff gemeldet wurde, geteilt durch die Anzahl Meldungen über andere unerwünschte Wirkungen mit demselben COVID-19-Impfstoff. Im Nenner steht die Anzahl Meldungen über die betreffende AEFI im Zusammenhang mit allen anderen in der Datenbank aufgeführten Arzneimitteln, geteilt durch die Anzahl Meldungen über die anderen unerwünschten Wirkungen als die analysierte AEFI im Zusammenhang mit allen anderen Arzneimitteln.

Unter Ausschluss von AEFI, die entweder bereits in den Schweizer Fachinformationen für die Impfstoffe Moderna (Spikevax®) und Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) aufgeführt sind oder international bereits diskutiert wurden, prüft und diskutiert ein Gremium von Fachpersonen für Pharmakovigilanz und klinische Pharmakologie unseres Instituts und von Swissmedic Erkenntnisse über neuartige, unerwartete COVID-19-Impfstoff/AEFI-Kombinationen mit dem Ziel, Sicherheitsbedenken zu COVID-19-Impfungen, die weiter untersucht werden müssten, frühzeitig zu erkennen. Ein möglicher nächster Schritt zur Bewertung eines solchen potenziellen Sicherheitssignals könnte eine Analyse der beobachteten gegenüber der erwarteten Häufigkeit einer spezifischen Wirkung sein, bei der zusätzlich die natürliche Hintergrundinzidenz einer Wirkung berücksichtigt wird.

Seit Beginn der Signalerfassung im August 2021 wurde in VigiBase® ein frühes Signal für eine unverhältnismässige Meldungshäufigkeit über Parästhesien beim Impfstoff von Moderna (Spikevax®) in der Schweiz identifiziert. Die Identifizierung erfolgte einige Monate vor der Bewertung und Validierung desselben Signals durch die Europäische Arzneimittel-Agentur, die schliesslich das Auftreten von Parästhesie in die europäische Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften, SmPC) für den Impfstoff von Moderna (Spikevax®) aufnahm (5).

Disproportionalitätsanalysen haben gewisse Grenzen. Erstens sind die absolute Zahl der Meldungen und das Ausmass der Unverhältnismässigkeit nicht aussagekräftig für die Häufigkeit der unerwünschten Wirkung in der Bevölkerung. Zweitens kann die Melde-rate, definiert als die Anzahl Meldungen geteilt durch die Anzahl verabreichter Impfdosen, nicht als Inzidenzrate interpretiert werden. Drittens sind Spontanmeldungen von möglichen Verzerrungen betroffen, unter anderem von *underreporting* und *notoriety bias*. Wenn jedoch die Grenzen der Ergebnisse aus Disproportionalitätsanalysen berücksichtigt werden, können weitere Analysen über neu identifizierte Sicherheitssignale wertvolle Hinweise für das öffentliche Gesundheitswesen liefern, Orientierungshilfe für regulatorische Entscheidungen bieten und weiterführende Studien zur Überprüfung eines Verdachts ermöglichen.

Literatur

- (1) Baden LR, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.
- (2) Polack FP, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
- (3) Chandler RE. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):451-452.
- (4) Kant A, et al. Numbers of spontaneous reports: How to use and interpret? *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(3):1365-1368.
- (5) European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. 20 January 2022. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax#safety-updates-section>

«Observed versus Expected Analysen» in der Post-Marketing Überwachung von COVID-19-Impfungen

Dr. med. Irene Scholz,
Petra Müller

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

In der Postmarketing Überwachung von Impfstoffen haben sich sogenannte *Observed versus Expected Analysen* (OE Analysen) als wichtiges Instrument der quantitativen Pharmakovigilanz etabliert und wurden international auch bei den COVID-19-Impfstoffen eingesetzt (1). Die Rolle der OE Analysen besteht vor allem darin, Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen zu überprüfen. Neue Erkrankungen oder Symptome können auch rein zufällig im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten. Mit einer OE Analyse kann weiter untersucht werden, ob die Anzahl von Meldungen zu einem bestimmten Symptom oder einer Erkrankung nach einer Impfung höher ist, als man erwarten würde, wenn es keine Impfung gegeben hätte.

In die OE Analyse fliessen zwei Grössen ein: einerseits die Zahl tatsächlich gemeldeter Fälle (N_{observed}) und andererseits die erwartete Anzahl der zufälligen Fälle (N_{expected}) in einem festgelegten Zeitintervall. Wenn ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis nach Impfung als mögliches Signal erkannt wird, wird zunächst das Risikointervall festgelegt, z. B. 21 Tage nach der Impfung. In die Berechnung der erwarteten Fälle (N_{expected}) in diesem Zeitrahmen fliesst die Hintergrundinzidenz der unerwünschten Ereignisse ein sowie die sogenannte *person-time at risk*, also die in dieser Zeitperiode der Impfung ausgesetzten Personen.

Als Beispiel hier eine Berechnung:

Die Hintergrundinzidenz für eine bestimmte Reaktion ist z. B. **15,5 Fälle pro 100'000** Personenjahre (*person-years*). Wenn 1'000'000

Menschen in 21 Tagen geimpft werden, ergibt dies eine *person-time-at-risk* von: $1'000'000 * 21$ [*person-days*] oder $1'000'000 * 21/365 * 1/100'000$ [$100'000$ *person-years*] = **0.57** [$100'000$ *person-years*]. Die erwartete Fallzahl (N_{expected}) in diesem Beispiel entspricht: Hintergrundinzidenz * *person-time-at-risk* = **0.57 * 15.5 = 8.8**. Die Hintergrundinzidenz wird häufig aus Publikationen entnommen und sollte einer nicht geimpften Population mit ähnlichen demographischen Eigenschaften im Vergleich zur exponierten Gruppe entsprechen.

Da in einem Spontanmeldesystem von einem sog. *underreporting* (= nicht alle aufgetretenen Fälle werden gemeldet) auszugehen ist, kann diese Überlegung in die Berechnung mit einfließen. Unter der Annahme, dass z. B. nur 50 % der Fälle gemeldet werden, kann die Zahl der beobachteten Fälle verdoppelt werden, um ein reelleres Bild zu schaffen. Werden 2 Fälle einer Reaktion nach der Impfung beobachtet innert 21 Tagen, so ergibt sich bei Berücksichtigung eines 50 %igen *underreportings* ein O/E Ratio von $4/8.8 = 0.45$. Die Analyse ergibt letztendlich ein Verhältnis. Ist dieses <1 , wie in unserem Beispiel, dann wurden weniger Fälle beobachtet als erwartet. Ein Wert über 1 entspricht einer Häufung und es handelt sich womöglich um ein Signal.

Die OE Analyse beruht auf einer Reihe von Annahmen: die Zahl der verimpften Dosen ist bekannt, realistische Abschätzung der *underreporting* Rate, Hintergrundinzidenz ist in der geimpften und nicht geimpften Vergleichspopulation annähernd gleich und das Risikointervall in Tagen wird so gewählt, dass die Reaktion auch tatsächlich auftreten kann (d. h. nicht zu kurz oder zu lange gewählt) (1).

OE Analysen sind nützlich, um Hinweise aus Spontanmeldungen zeitnah zu überprüfen, insbesondere wenn schnelle Schlussfolgerungen über die Sicherheit eines Impfstoffs

erforderlich sind und wenn das Ereignis von Interesse innerhalb eines kurzen Zeitraums nach verabreichter Impfung auftritt, z. B. innerhalb von drei Wochen.

Literatur

- (1) Mahaux, O., Bauchau, V., & Van Holle, L. (2016). Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(2), 215–222. <https://doi.org/10.1002/pds.3918>

Methotrexat

Fallbericht: Unerwartete Ursache von Aphten, Durchfall und Thrombozytopenie bei einer Patientin mit COVID-19-Impfdurchbruch

Sarah Koechlin-Lemke^{1,2};
 Selina Späni³;
 Dr. med. Deborah Zeiter⁴;
 Barbara Zimmermanns^{1,2};
 Albert Ndongmo⁴;
 Prof. Dr. med. Anne Barbara Leuppi-Taegtmeyer^{1,2,3}

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 Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Liestal, Schweiz

Case Narrative

Eine 71-jährige Patientin wurde aufgrund einer COVID-19-Pneumonie nach Impfdurchbruch (2 Monate nach Booster-Impfung mit Spikevax®, Moderna Switzerland GmbH) hospitalisiert. Als bekannte Grunderkrankung bestand ein lymphogen und ossär metastasiertes duktales Mammakarzinom unter seit > 18 Monaten vorbestehender Therapie mit Fulvestrant (Faslodex®) und Palbociclib (Ibrance®). Des Weiteren waren eine peripher arterielle Verschlusskrankheit sowie eine Hypothyreose bekannt. Zusätzlich zur onkologischen Medikation wurden folgende Medikamente bei Eintritt erfasst: Acetylsalicylsäure (Aspirin Cardio®), Amlodipin (Amlodipin Pfizer®), Candesartan (Candesartan Sandoz®), Rosuvastatin (Rosuvastatin Mepha®), Lorazepam (Temesta®), Allopurinol (Zyloric®), Levothyroxin (Eltroxin®), Nimesulid (Nisulid®), Oxycodon/Naloxon (Targin®).

Neben einer Allgemeinzustandsverschlechterung, Fieber, Gliederschmerzen und Schmerzen lateral des rechten Knies berichtete die Patientin, dass sie seit 2–3 Wochen Appetitlosigkeit, ausgeprägte Schmerzen im Mund mit Aphten, Mundwinkelrhagaden sowie seit 3–4 Tagen teilweise blutigen Durchfall und Bauchschmerzen habe. Eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon i.v. wurde bei wahrscheinlicher Zellulitis am rechten Unterschenkel und zusätzlicher bakteriell superinfizierter COVID-19-Pneumonie initiiert. Zudem wurde eine Thromboseprophylaxe mit Dalteparin etabliert.

Im Eintrittslabor fiel ein erhöhtes Kreatinin von 146 µmol/l auf (errechnete GFR nach CKD-EPI 31 ml/min/1.73 m²). Das nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAR) Nimesulid wurde abgesetzt. Am Folgetag ergab der Laborbefund einen Thrombozytenabfall von 94 auf 44 G/l, am Tag darauf fiel der Wert auf 27 G/l. Die Blutkulturen ergaben eine *Streptococcus pyogenes*-Bakteriämie (Fokus: Zellulitis rechter Unterschenkel). Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich und sie war trotz Beginn einer antibiotischen Therapie septisch. Differentialdiagnostisch konnten für den Thrombozytenabfall eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, ein hämolytisch-urämisches Syndrom, eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, eine idiopathische immunthrombozytopenische Purpura sowie ein Folsäure- und Vitamin-B12-Mangel ausgeschlossen werden. Aufgrund der durchgeführten Diagnostik erschien zudem eine Splenomegalie ätiologisch als unwahrscheinlich und die Berechnung des DIC-Scores ergab keinen Hinweis auf eine aktuelle schwere disseminierte intravasale Gerinnung.

Wegen des letztlich unklaren Symptomkomplexes (COVID-19-Impfdurchbruch trotz

Boosterimpfung vor 2 Monaten, Thrombozytenabfall, Leukopenie, enoralen Aphten und Diarrhoe) wurde eine erneute detaillierte Durchsicht der Patientenakte sowie eine Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Onkologie-Zentrum durchgeführt. Auf diese aktive Nachforschung hin wurde 2 Tage nach Spitaleintritt bekannt, dass die Patientin unter einer möglichen rheumatoiden Arthritis litt und daher seit rund 3 Monaten unter einer low-dose Methotrexat-Therapie (10mg/Woche s.c.) stand.

Bei Verdacht auf eine Methotrexat-Intoxikation infolge einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung und Interaktion mit NSAR, erfolgte die Gabe von Calciumfolinat 10mg 4x/d i.v. während einer Woche sowie die Verabreichung von einem Thrombozyten-Konzentrat, nachdem die Thrombozytenanzahl zwischenzeitlich auf 17 G/l gefallen war. Im Verlauf der Hospitalisation kam es zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei sonographisch eine postrenale Ursache ausgeschlossen werden konnte. In der Urin-Chemie stellte sich die Niereninsuffizienz am ehesten als prärenal-renal gemischter Ursache dar. Eine schwere tubuläre Proteinurie sowie Kristalle im Urinsediment waren vereinbar mit einer Nierenschädigung im Rahmen der Methotrexat-Intoxikation. Differenzialdiagnostisch schien auch eine zusätzliche Tubulusnekrose bei initial längerer Hypotonie im Rahmen der Sepsis plausibel.

Im Rahmen der COVID-19-Pneumonie kam es während der Hospitalisation zu Sauerstoffsättigungsabfällen, weshalb vorübergehend eine Sauerstofftherapie sowie eine Behandlung mit Dexamethason (Fortecortin®) über 7 Tage verabreicht wurde. Eine hämodynamisch relevante Lungenembolie konnte ausgeschlossen werden. Im Verlauf konnte eine Normalisierung der Thrombozytenzahl sowie eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet werden. Methotrexat wurde abgesetzt. Ursächlich für den

plötzlichen und starken Thrombozytenabfall konnte abschliessend das Zusammenspiel einer Methotrexat-Akkumulation im Rahmen der akuten Nierenfunktionsverschlechterung, der Sepsis bei *Streptococcus pyogenes* Bakteriämie wie auch die COVID-19-Pneumonie festgestellt werden; nach vier Wochen konnte die Patientin in gutem Allgemeinzustand in die Rehabilitation entlassen werden.

Diskussion

Das Risiko einer akzidentellen Überdosierung unter low-dose Methotrexat ist seit Jahren bekannt. In der Schweiz wurde diese Problematik im November 2012 sowie im Dezember 2015 im Rahmen von schriftlichen Fachpublikationen durch Swissmedic und Patientensicherheit Schweiz wiederholt aufgenommen und zuhänden der medizinischen Fachpersonen adressiert (1, 2, 3). Dennoch traten weiterhin Fälle auf, so dass im Januar 2016 ein Schweizer Massnahmenpaket geschnürt wurde, welches u.a. ein «Boxed Warning» auf der Medikamentenpackung, Fach- und Patienteninformaton und auch eine Patientenkarte vorsah. Zusätzlich erfolgte im Juni 2016 ein DHPC durch die Zulassungsinhaberinnen mit dem Ziel, akzidentelle Methotrexat-Überdosierungen in der Schweiz zu verhindern.

Auch längerfristige Massnahmen wurden beschlossen, welche u. a. eine Einschränkung von Packungsgrössen resp. Dosierstärken oder nach Indikation getrennt zugelassene Spezialitäten vorsah. Im Juli 2016 wurde in der Schweiz erstmals ein Präparat zugelassen, welches im Namen die ausschliessliche rheumatologische bzw. dermatologische Anwendung enthielt (Methotrexat-Mepha rheuma/derm).

Trotz aller Bemühungen findet sich Methotrexat noch immer an der Spitze jener Medikationen, die zu schwerwiegenden oder gar

tödlichen unerwünschten Arzneimittelvorfällen führen (4, 5). Anhand dieses Fallberichtes nehmen wir das fortwährend aktuelle Thema vom Risiko einer Methotrexat Intoxikation unter low-dose Methotrexat auf.

In den Jahren 2016–2021 wurden in der Schweiz gemäss der WHO Datenbank *VigiBase* (*Zugang via VigiLyze*) insgesamt 959 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu Methotrexat registriert (siehe Tabelle). Davon betrafen 46 Fälle Meldungen mit tödlichem Ausgang. 184 Fälle oder rund 20 % der Meldungen wurden unter den *Preferred Terms* «Accidental exposure to product, Accidental overdose, Overdose, Product administration error, Product

prescribing error oder Incorrect dose administered» gemeldet (6). Gemäss diesen Daten ist in der Schweiz jeder 5. Fall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung unter Methotrexat in Zusammenhang mit einer falschen Dosierung oder falschen Verabreichung aufgetreten. Im Jahr 2018 war im Vergleich zu den beiden vorherigen Jahren ein deutlicher Rücklauf an gemeldeten UAW unter Methotrexat zu beobachten, welcher seither anhält. Als Ursache sehen wir die kumulativen Massnahmen an, welche seit Anfang 2016 diskutiert und implementiert wurden. Dem Rückgang 2021 könnte auch ein Reporting Bias zugrunde liegen, da sich Pharmacovigilanz-Meldungen im Jahr 2021 schweizweit und international auf die COVID-19-Impfstoffe konzentriert hatten.

Tabelle: Data from the WHO pharmacovigilance database concerning methotrexate in Switzerland 2016-2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Number of ADR cases for MTX in VigiLyze in Switzerland per year	233	258	118	158	105	87
Of which fatal cases	12	11	4	7	3	9
Of which reported under PT Accidental exposure to product	66	35	9	5	1	0
Of which reported under PT Accidental overdose	6	1	2	6	1	1
Of which reported under PT Overdose	9	3	1	1	1	0
Of which reported under PT Product administration / prescribing error	12	5	0	9	0	0
Of which reported under PT Incorrect dose administered	4	1	0	1	2	2

Die häufigsten Gründe für Fehldosierungen von Methotrexat sind (7, 8):

- Schnittstellen: Kommunikationsprobleme/Missverständnisse führen zu falscher Abgabe und Anwendung. z. B. bei Wechsel der Therapie von 1x wöchentlicher s.c. oder i.m. Verabreichung auf die Einnahme von Tabletten; Informationsverlust bei Eintritt ins Spital (wie im aktuellen Fall).
- Fehlerhafte Verschreibung aufgrund mangelnden Fachwissens; fehlende Anpassung der Dosis bei eingeschränkter akuter oder chronischer Niereninsuffizienz,

Nicht-Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen (wie im aktuellen Fall – die gleichzeitige Gabe von NSAR kann zu einer Niereninsuffizienz führen und demzufolge eine Methotrexat-Akkumulation begünstigen).

- Abgabe: Keine eindeutige schriftliche Verordnung z. B. bei der Verwendung von Abkürzungen (z. B. Mi für Mittwoch oder Mittag).
- Anwendung: Einnahmefehler des Patienten durch ein ungewohntes Einnahmetermintervall; Verwechslung mit der prophylaktischen Folsäure-Einnahme.

Versehentliche Überdosierungen mit Methotrexat werden hauptsächlich im Rahmen von täglicher anstatt wöchentlicher Einnahme / Applikation beobachtet (8, 9). Aber auch unter 1-mal wöchentlicher Dosierung kann eine Überdosierung auftreten, beispielsweise durch Medikamenteninteraktionen oder bei akuter Nierenfunktionsverschlechterung wie im vorliegenden Fall.

Ursache für die unbeabsichtigten Intoxikationen sind oft Schnittstellenproblematiken mit Informationsverlust wegen Kommunikationsproblemen oder Missverständnissen zwischen der ambulanten und stationären Versorgung. Auch in unserem Fall ist diese zentrale Information bei Eintritt ins Spital verloren gegangen und hatte somit eine vorübergehende Verschlechterung des Gesundheitszustandes unserer Patientin sowie Zeitverlust bis zur Verabreichung von Calciumfolinat zur Folge.

Für den seit 2018 in der Schweiz beobachteten Rückgang an gemeldeten UAW unter Methotrexat könnten verschiedene Gründe ausschlaggebend sein. Durch die eingeführten Massnahmen konnte das Bewusstsein bei medizinischen Fachpersonen geschärft werden, und zusätzlich wurden technologische Systeme wie elektronische Verordnungssysteme oder Apotheken-Softwares mit Warnhinweisen zum Zeitpunkt der Verordnung bzw. der Abgabe des Medikamentes versehen.

Seitens der Stiftung für Patientensicherheit läuft in den Jahren 2021/2022 eine Untersuchung, welche dem Einsatz von low-dose Methotrexat und vorbeugenden Massnahmen zur Vermeidung akzidenteller Überdosierungen nachgeht (10). Die Studienergebnisse werden mit grossem Interesse erwartet.

Schlussfolgerung

In diesem Fallbericht wird die Wichtigkeit der Pharmakovigilanz auch zur Erkennung von bereits lange bekannten UAW deutlich.

Methotrexat stellt aufgrund der unterschiedlichen Indikationen, Dosierungen und Anwendungsschemen sowie engem therapeutischem Fenster und notwendigen Dosisanpassungen oder Kontraindikation bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz eine Hochrisiko-Substanz für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen dar.

Durch die Bemühungen der beteiligten Stakeholder konnten die bisher implementierten Massnahmen die Zahl solcher Vorfälle reduzieren. In den Jahren 2016 und 2017 wurden in der Schweiz gemäss VigiLyze überdurchschnittlich viele UAW-Fälle unter Methotrexat registriert. Seit 2018 stagniert die Anzahl der gemeldeten Fälle; 2021 ging sie weiter zurück.

Alle involvierten Fachpersonen im Gesundheitswesen sollten zusammen mit den betroffenen Patienten und Patientinnen dazu beitragen, unerwünschte Ereignisse bei der Anwendung von niedrig dosiertem Methotrexat zu vermeiden. Eine regelmässige Überprüfung der Methotrexat-Dosierung, der Nierenfunktion und wiederholte Instruktion der Patientinnen und Patienten sowie sorgfältige Dokumentation und Kommunikation an Schnittstellen sind dabei von zentraler Bedeutung.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Zum Melden unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic das eigens dazu entwickelte Meldeportal zu benutzen (Electronic Vigilance System, ELViS). Alle erforderlichen Informationen dazu sind zu finden unter www.swissmedic.ch.

Literatur

- (1) Abegglen J et al. Akzidentelle Überdosierung von Methotrexat. Schweizerische Ärztezeitung 2012;93:1818. saez.ch/article/doi/saez.2012.01111

- (2) Damke B et al. Akzidentelle Überdosierungen von Low Dose Methotrexat. Schweizerische Ärztezeitung 2015;96:1845. saez.ch/article/doi/saez.2015.04145
- (3) Stiftung Patientensicherheit Schweiz. Quick-Alert Nr. 28 - Methotrexat-Intoxikation. 2012.
- (4) Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(6):637–45.
- (5) ISMP high-alert medications – Acute care settings, community and ambulatory healthcare settings. Institute for Safe Medication Practices; 2011 and 2014.
- (6) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Inf J. 2008;42(5):409-19.
- (7) Oral methotrexate: preventing avoidable overdose. Prescrire Int 2007;16:150 - 2.
- (8) Stäubli M. Iatrogene Methotrexat - Intoxikation. Schweiz Med Forum 2009;9:706.
- (9) Sinicina I, Mayr B, Mall G et al. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. J Rheumatol 2005;32:2009 - 2011.
- (10) <https://www.patientensicherheit.ch/methotrexat/>

Advanced Therapy Medicinal Products

Dr. med. Julia Djonova

Abteilung Advanced Therapy Medicinal Products, Swissmedic

Arzneimittel für neuartige Therapien (*Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) sind eine neue Klasse von Biopharmazeutika, mit denen Patienten spezifisch behandelt werden können. ATMP werden hauptsächlich aus Genen, Gewebe oder Zellen hergestellt und bieten neue Möglichkeiten zur Behandlung von Krebs und von seltenen genetischen und neurodegenerativen Erkrankungen sowie von Infektionskrankheiten.

Die Entwicklung in diesem Produktbereich verläuft derzeit rasant, da die pathogenetischen und molekularen Mechanismen von Krankheiten immer besser verstanden werden und Werkzeuge entwickelt wurden, welche die Transduktion von Genen, den Einsatz spezifischer Transporter und ein präzises Targeting ermöglichen. Weltweit befindet sich eine beträchtliche Zahl von ATMP in Entwicklung – mit vielfältigen Indikationen, Wirkstoffen und Verabreichungsformen. Besonders aktiv sind in diesem Bereich Nordamerika und Europa, und auch die Schweiz ist an vorderster Front positioniert.

Rechtlich gesehen werden ATMP gleich behandelt wie Arzneimittel, womit sie unter das Heilmittelgesetz fallen. Spezifisch sind hingegen die Kriterien für die Begutachtung sowie die Art und der Umfang der analytischen, präklinischen und klinischen Daten, die zum Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich sind: Aufgrund der biologischen und funktionellen Eigenschaften von ATMP sowie ihrer besonderen Risiken unterscheiden sich diese Kriterien bis zu einem gewissen Grad von denjenigen für traditionelle Arzneimittel. Auf Seiten der Patienten besteht die Forderung nach einem schnellen Zugang zu Arzneimitteln, mit denen bisher

unheilbare Krankheiten behandelt werden können, was eine schnelle, aber adäquate Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Produkte erforderlich macht.

Im Januar 2022 wurde bei Swissmedic zur Bewältigung dieser Herausforderungen die neue Abteilung Advanced Therapy Medicinal Products geschaffen (die aus der früheren Einheit Transplantate hervorging). Die Abteilung ATMP ist für die regulatorische und wissenschaftliche Überwachung aller ATMP im engeren Sinne (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und Tissue Engineering) zuständig, aber auch für andere Produkte, von denen genetische Informationen in die somatischen Zellen eingebracht werden, wie Oligonukleotide, mRNA oder Antisense-RNA (aRNA). Der Aufgabenbereich der Abteilung ATMP erstreckt sich zusätzlich auch auf Interventionen im Zusammenhang mit autologen Transplantaten und anderen Produkten wie Bakteriophagen, Mikrobiota-Transfers, Verfahren zur Inaktivierung von Blutpathogenen sowie Verfahren für nicht-standardisierbare Arzneimittel.

Die neue Abteilung ATMP ist für alle Tätigkeiten im Zusammenhang mit dieser Art von Arzneimitteln oder Verfahren zuständig, insbesondere für Inspektionen, Zulassungen, Bewilligungen von klinischen Versuchen und die Biovigilance.

Dass derzeit noch relativ wenige ATMP auf dem Markt sind, ist auf die Komplexität dieser Technologien und der Herstellungs- und Forschungsprozesse zurückzuführen. Bisher haben 21 Produkte für neuartige Therapien in der Schweiz eine Marktzulassung erhalten (einschliesslich drei von vier zugelassenen Impfstoffen gegen COVID-19), was mit den im Ausland erteilten Zulassungen vergleichbar ist. Pro Jahr werden überdies 15 bis 20 Gesuche für klinische Versuche eingereicht.

Ein Teil der Zulassungsgesuche und der Gesuche für die Bewilligung von klinischen Versuchen bezieht sich auf Therapien mit CAR-T-Zellen (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen). Es handelt sich dabei um Immuntherapien, bei denen genetisch veränderte T-Lymphozyten mit spezifischen Rezeptoren ausgestattet und dazu gebracht werden, bösartige Krebserkrankungen im Blut- oder Lymphsystem anzugreifen. Bei diesen Therapien sind sehr viele Faktoren zu berücksichtigen, von der Entnahme der Zellen über die Herstellung, den Transport, die Lagerung und die Anwendung beim Patienten bis hin zur kurz- und langfristigen Überwachung des Patienten. Jeder dieser Schritte kann sich sowohl auf die Sicherheit als auch auf die Wirksamkeit auswirken, da das eigentliche Prinzip der Therapie, die auf «lebenden» Arzneimitteln beruht, schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen kann.

CAR-T-Produkte werden derzeit gegen Krebserkrankungen wie Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL), Akute lymphoblastische Leukämie (ALL), Mantelzelllymphom (MCL), usw. eingesetzt, und die Erfahrung zeigt, dass sie das Leben vieler Patienten erfolgreich verlängern können. Diese Produkte können jedoch zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bis hin zum Tod führen, wenn diese Ereignisse nicht schnell erkannt und behandelt werden. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome, CRS*), das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*), das Tumorlyse-Syndrom und Zytopenien sind häufige unerwünschte Wirkungen und stellen eine grosse Herausforderung bei der Behandlung der Patienten dar. Aufgrund dieses spezifischen Toxizitätsprofils muss das Risikomanagement in einer spezialisierten Spitalumgebung durch ausgebildetes Personal erfolgen. Behandlungen mit CAR-T-Zellen erfordern eine engmaschige Nachsorge im

Spital mit täglichen Kontrollen während mindestens zehn bis zwölf Tagen. Mit strengen Verfahren muss jede Indikation überwacht werden, um sowohl das Risikomanagement als auch das Wissen über diese Risiken zu verbessern. Es kann eine Notfallbehandlung mit Tocilizumab und Steroiden erforderlich sein, weshalb diese verfügbar sein müssen.

Nachfolgend sind einige Beispiele für unerwünschte Ereignisse aufgeführt, die in der Schweiz bei der Anwendung von Produkten mit CAR-T-Zellen aufgetreten sind, entweder bei zugelassenen Produkten oder im Rahmen von klinischen Versuchen. Diese Beispiele stammen aus den Biovigilance-Meldungen zu ATMP für das Jahr 2021. Erwähnt werden nur die relevantesten Fälle, die eine längere Hospitalisierung erforderten. In diesem Zeitraum wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit diesen Behandlungen gemeldet.

Beispiele bei zugelassenen CAR-T-Produkten

Eine Auswertung von 19 behandelten Patienten zeigt, dass während des sechsmonatigen Berichtszeitraums 2021 bei vier Patienten eine schwerwiegende unerwünschte Wirkung (CRS) und/oder eine neurotoxische Wirkung (ICANS) auftraten:

- 1) Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) Grad 2 mit Neurotoxizitätssyndrom im Zusammenhang mit einer CAR-T-Zell-Therapie (ICANS) und Lungenödem (erholt)
- 2) Neurotoxizitätssyndrom im Zusammenhang mit einer CAR-T-Zell-Therapie (toxische und metabolische Enzephalopathie)
- 3) Neurotoxizitätssyndrom im Zusammenhang mit einer CAR-T-Zell-Therapie (ICANS), toxische und metabolische Enzephalopathie
- 4) Neurotoxizitätssyndrom Grad 3 im Zusammenhang mit einer CAR-T-Zell-Therapie (ICANS 3 – erholt).

Beispiele für CAR-T-Produkte, die in klinischen Studien angewendet wurden

- 1) Hemiparese G4 im Rahmen eines ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)
- 2) Krampfanfälle G3 im Rahmen eines ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)
- 3) Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)
- 4) Erhöhter LDH-Wert, Koagulopathie, CRS, Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), erhöhter Ferritin-Wert
- 5) Lebensbedrohliches CRS Grad 3 mit Hepatotoxizität und CID zwischen einem und acht Tagen nach der Behandlung. An Tag 9 litt der Patient ausserdem an einer lebensbedrohlichen symptomatischen Sinusbradykardie.

Da es sich um Produkte handelt, die durch Leukapherese gewonnen und speziell für einen Patienten hergestellt werden, entsprechen einige nicht den festgelegten Spezifikationen. Daher spielen Abwägungen und Entscheidungen auf der Grundlage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Abweichungen von etablierten, klar festgelegten Verfahren eine wichtige Rolle.

Bei den nicht CAR-T behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen handelt es sich in der Regel um ein Fortschreiten der Krankheit oder frühe Rückfälle (auch bei noch nachweisbaren CAR-T-Zellen). Bei einigen Patienten erfolgte die Meldung auch, weil ihre Grunderkrankung fortschritt, während die Herstellung der CAR-T-Zellen noch nicht abgeschlossen war, oder in den ersten Monaten nach der Behandlung (häufig aufgrund eines frühen Rückfalls). Es wurde festgestellt, dass Patienten, die mehr als sechs Monate bis ein Jahr nach der Behandlung rückfallfrei sind, dann bis zu mehreren Jahren rückfallfrei leben können.

Wie die obigen Beispiele zeigen, verursachen alle CAR-T-Produkte ähnliche unerwünschte Wirkungen. Anzumerken ist, dass auch bei schweren unerwünschten Wirkungen während der Behandlung mit CAR-T-Produkten eine erfolgreiche Krebsbehandlung möglich ist. Einige Patienten, die wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse längere Zeit stationär behandelt werden mussten, sind dennoch für bis zu fünf Jahre oder länger rückfallfrei geblieben.

Durch das Sammeln von neuem Wissen und durch ein verbessertes Risikomanagement erweisen sich diese Therapien als immer vielversprechender.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Im Fokus

Covid-19-Pandemie

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

Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz

06.05.2022

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

15'228 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

08.04.2022

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

14'624 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

11.03.2022

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

13'388 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

11.02.2022

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

12'334 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

14.01.2022

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

11'467 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

17.12.2021

[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen](#)

10'842 Verdachtsmeldungen unerwünschter Impferscheinungen ausgewertet

Healthcare Professional Communication

19.04.2022

[DHPC – Anagrelid-haltige Arzneimittel](#)

Erhöhtes Thromboserisiko einschliesslich Hirninfarkt nach abruptem Absetzen der Behandlung

17.03.2022

[DHPC – Ocaliva® \(Obeticholsäure\)](#)

Einschränkung der Indikation aufgrund des Risikos von schweren Leberschäden

28.02.2022

[DHPC – Dexdor® \(Dexmedetomidin\)](#)

Belege für erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Intensivpatienten \leq 65 Jahren, wenn Dexmedetomidin zur tiefen Sedierung angewendet wird

15.02.2022

[DHPC – Alecensa® \(Alectinib\)](#)

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sowie spezifische Anleitung zur Dosisänderung im Falle einer hämolytischen Anämie

21.01.2022

[DHPC – Diazepam-Mepha rectal, Mikroklisma](#)

Wichtige sicherheitsrelevante Mitteilung

03.12.2021

[DHPC – Mitem 20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung](#)

Wichtige Mitteilung – für Spitalapotheker und Anwender in Urologie und Onkologie

Allgemeine Mitteilungen

18.05.2022

[Covid-19-Impfstoff Spikevax für Kinder bis fünf Jahren: Gesuch um Indikationserweiterung eingereicht](#)

Swissmedic prüft das Gesuch von Moderna Switzerland GmbH

13.05.2022

[Covid-19-Impfstoff von Moderna in der Schweiz für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zugelassen](#)

Swissmedic genehmigt Gesuch um Indikationserweiterung von Spikevax® für Kinder ab 6 Jahren

12.05.2022

[Regulatory Training im Mai 2022 für französischsprachige Behörden](#)

Schulungen von Swissmedic

04.05.2022

[Update – Warnung vor vermeintlich pflanzlichen Produkten](#)

Swissmedic warnt dringlich vor der Einnahme von Schlankheitsprodukten und anderer vermeintlich natürlicher Produkte

04.05.2022

[Technische Anforderungen für die Einreichung von Gesuchen für klinische Versuche für Arzneimittel](#)

Die technischen Anforderungen wurden zusammengefasst und übersichtlich dargestellt.

01.05.2022

[Fragen und Antworten zu Anforderungen an Verpackung und Labelling von Arzneimitteln zur Verhütung und Bekämpfung der Covid-19 Erkrankung](#)

neue Version

01.05.2022

[Anpassung der Wegleitung Zulassungsverfahren für Covid-19 Arzneimittel im Pandemiefall HMV4](#)

Präzisierungen zur Priorisierung und Beschleunigung pandemischer Arzneimittel und zu den Anforderungen an die Patienteninformation

20.04.2022

[Wichtige Mitteilung – Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion für Kinder ab 5 bis unter 12 Jahren](#)

Neue Haltbarkeit bei Ultratiefkühlung

20.04.2022

[Wichtige Mitteilung – Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion für Personen ab 12 Jahren](#)

Neue Haltbarkeit bei Ultratiefkühlung

13.04.2022

[Swissmedic erteilt befristete Zulassung für Covid-19-Impfstoff Nuvaxovid von Novavax](#)

Protein-Impfstoff vom Hersteller Novavax in der Schweiz zugelassen

12.04.2022

[Impfstoff «Comirnaty» von Pfizer/BioNTech zwölf statt neun Monate haltbar](#)

Das Heilmittelinstitut hat das Gesuch geprüft und der Erweiterung zugestimmt

05.04.2022

[Public Consultation von Guidelines des International Council for Harmonisation \(ICH Guidelines\)](#)

Vorgehen von Swissmedic bei Public Consultation von ICH Guidelines

01.04.2022

[Meldung von Qualitätsmängeln](#)

Das Formular zur Meldung eines Qualitätsmangels steht neu auch online zur Verfügung.

01.04.2022

[Aktualisierung der Wegleitung PSUR / PBRER Information Einreichung](#)

Diese Wegleitung tritt am 01. April.2022 mit einer Übergangsfrist von 30 Tagen in Kraft.

01.04.2022

[Hilfe für die Ukraine: Medikamentenexporte in das Krisengebiet – Update](#)

Swissmedic empfiehlt Zusammenarbeit mit etablierten Hilfsorganisationen

28.03.2022

[Empfehlung bezüglich COVID-19 für die autologe Blutstammzellspende](#)

Beschluss Vorschriften SBSC – Blutstammzellspende

23.03.2022

[Swissmedic Informationsveranstaltung «Regulatory & Beyond»](#)

Save the date: 20. September 2022

23.03.2022

[Anpassungen der Wegleitung Formale Anforderungen HMV4 und des Formulars Einfuhr eines Arzneimittels nach Art. 14 Abs. 2 HMG \(Parallelimport\) HMV4](#)

ZL_00_020d_WL / ZL106_00_002d_FO

16.03.2022

[HPC – Pharmasin 200 ad us. vet., Injektionslösung](#)

Neue Absetzfristen bei Rindern und Schweinen

08.03.2022

[Krieg in der Ukraine: Exporte von Medikamenten in das Krisengebiet](#)

Privatpersonen sollten die Ukraine via Hilfsorganisationen unterstützen

03.03.2022

[Update Merkblatt - Einmalige Identifikationsnummer \(CHRN – Swiss Single Registration Number\)](#)

Aktualisierte Information zur einmaligen Identifikationsnummer (CHRN – Swiss Single Registration Number)

01.03.2022

[«Miracle Mineral Supplement \(MMS\)», «Covid-19 Lutschtabletten» und andere «Wundermittel»: Swissmedic warnt erneut vor Kontakt mit der ätzenden Substanz Chlordioxid](#)

Natriumchlorit-Zubereitungen in Form von Lutschtabletten sind ein erhebliches Gesundheitsrisiko

01.03.2022

[Anpassung der VL Fachinformation TAM / Anpassung der VL Packungsbeilage TAM](#)

Die angepassten Vorlagen sind ab 1. März 2022 gültig

25.02.2022

[Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2021](#)

Übersicht Neuzulassungen 2021

21.02.2022

[Illegale Arzneimittelimporte 2021: Swissmedic beschlagnahmt deutlich mehr Sendungen als im Vorjahr](#)

Online-Käufe rezeptpflichtiger Arzneimittel aus unbekanntem Quellen sind riskant

16.02.2022

[Zugelassene Arzneimittel aus dem Bereich der Komplementär- und Phytoarzneimittel](#)

Der vorliegende Bericht vermittelt unter anderem einen Eindruck über die Anzahl der Zulassungen von Komplementär- und Phytoarzneimitteln mit Indikation sowie Komplementärarzneimitteln ohne Indikation im Jahr 2021.

15.02.2022

[Gültigkeit von GMP Zertifikaten während der COVID-19 Pandemie](#)

Präzisierung

14.02.2022

[Zulassungsgesuch für den Covid-19-Impfstoff von Novavax eingereicht](#)

Weiterer Covid-19-Impfstoff in der Begutachtung

10.02.2022

[Stand Zulassungen zur Bekämpfung von Covid-19](#)

Astra Zeneca beantragt Zulassung für Antikörperkombination zur Prävention von Covid-19

02.02.2022

[HPC – Vetmulin Premix 10% ad us. vet., Arzneimittelvormischung](#)

Anpassung der Rubriken «Anwendungsgebiete» und «Dosierung und Art der Anwendung»

01.02.2022

[Einsatz von Titandioxid in Arzneimitteln](#)

Der Arzneimittelhilfsstoff Titandioxid bleibt in der Schweiz bis auf Weiteres zulässig

28.01.2022

[Ab 28.01.2022 gelten neue Versionen der Gesuchsformulare für Betriebsbewilligung](#)

28.01.2022

[Vorgezogene Verordnungsrevision Tierarzneimittelrecht](#)

Die mit der Verordnungsrevision Tierarzneimittelrecht revidierten Ausführungsverordnungen sind am 28. Januar 2022 in Kraft getreten.

20.01.2022

[Weiterbildung zum Facharzt pharmazeutische Medizin bei Swissmedic](#)

Swissmedic als Weiterbildungsstätte Kategorie A zertifiziert

19.01.2022

[Wichtige Mitteilung – Spikevax, Injektionsdispersion](#)

Die Haltbarkeit für die tiefgefrorene Durchstechflasche wurde von 7 auf 9 Monate verlängert

18.01.2022

[Pfizer reicht Zulassungsgesuch für Paxlovid zur Behandlung von Covid-19 ein](#)

Neues orales Arzneimittel Paxlovid (Wirkstoffe Nirmatrelvir/Ritonavir) zur Behandlung von Covid-19 in der rollenden Begutachtung

14.01.2022

[Swissmedic lässt «Xevudy®» für Covid-19-Patientinnen und -Patienten befristet zu](#)

Corona-Medikament Xevudy (Wirkstoff Sotrovimab) von GlaxoSmithKline in der Schweiz befristet zugelassen

13.01.2022

[Swissmedic lässt «Regkirona®» für Covid-19-Patientinnen und -Patienten befristet zu](#)

Corona-Medikament Regkirona von iQone Healthcare Switzerland (mit dem Wirkstoff Regdanvimab) in der Schweiz befristet zugelassen

07.01.2022

[Abgrenzungsfragen](#)

Information zu unzulässigen Produkten wie Tees oder Kapseln mit Senna

05.01.2022

[Neue Liste der publizierten \(Direct\) Healthcare Professional Communications \(DHPC/HPC\)](#)

von Swissmedic publiziert ab 01.01.2018

03.01.2022

[Meldung von Verdacht auf illegalen Arzneimittelhandel](#)

Das Formular zur Einreichung einer Meldung steht neu nur noch online zur Verfügung.

01.01.2022

[Anpassung der Wegleitung Projekt Orbis HVM4](#)

Praxisänderung Projekt Orbis: Versand von Swissmedic Information Requests neu ausschliesslich an Gesuchstellerin in der Schweiz

01.01.2022

[Anpassung der Wegleitung Befristete Zulassung Humanarzneimittel HVM4](#)

Prozessvereinfachung bei der befristeten Zulassung «von Amtes wegen»

01.01.2022

[Happy Birthday Swissmedic](#)

30.12.2021

[Aktualisierung des Merkblattes zu den Pflichten der Wirtschaftsakteure](#)

Swissmedic hat die Information zu den Angaben des Schweizer Bevollmächtigten und des Importeurs auf dem Produkt und dessen beiliegenden Dokumenten aktualisiert

27.12.2021

[Swissmedic lässt «Ronapreve®» für Covid-19-Patientinnen und -Patienten zu](#)

Corona-Medikament Ronapreve von Roche (mit den Wirkstoffen Casirivimab und Imdevimab) in der Schweiz zugelassen

27.12.2021

[Swissmedic genehmigt Auffrischimpfung \(Booster\) mit dem Covid-19-Impfstoff von Janssen-Cilag AG](#)

Somit können Personen ab 18 Jahren nach einer ersten Impfung eine Auffrischdosis erhalten.

22.12.2021

[HPC – Bravecto spot-on ad us. vet., Lösung zum Auftragen auf die Haut bei Hunden und Katzen](#)

Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung

20.12.2021

[HPC – Enzaprost ad us. vet., Injektionslösung](#)

Neue Wartezeit für essbare Gewebe beim Rind

20.12.2021

[Klinische Versuche mit Arzneimitteln](#)

Papierlose Einreichung ab dem 01. Januar 2022

17.12.2021

[ICH und IPRP Meetings – Swissmedic hat erneut den stellvertretenden Vorsitz der ICH-Generalversammlung inne](#)

Swissmedic unterstützt die stetige Weiterentwicklung der ICH zu einer globalen Initiative

16.12.2021

[Erleichterter Zugang zum elektronischen Vigilance-Meldeportal \(ELViS\) für Apothekerinnen und Apotheker via hp-id](#)

Medizinische Fachpersonen können ab sofort ELViS mit ihrer Healthcare Professional Identity (hp-id) nutzen

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