

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW):

**Swissmedic empfiehlt, das
dafür entwickelte Meldeportal
zu verwenden.**

- **Elektronisches Vigilance-
Meldeportal EIViS:**
direkt oder durch Hochladen
einer xml-Datei.

Details:

www.swissmedic.ch/elvis

Inhalt

Editorial	1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit.....	3
• Phytotherapie und Pharmacovigilance.....	3
• Korrigendum Artikel «PML u. Präparate gegen multiple Sklerose».....	5
• Akzidentelle Überdosierungen von Low-Dose Methotrexat	6
• Arzneimittelsicherheit in der Schweiz: Ausgewählte Fälle aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren	8
Regulatory	18
• Elektronische Übermittlung von Pharmacovigilance-Meldungen	18
• Follow-up-Meldungen	18
Statistischer Rückblick 2015.....	20
• Humanarzneimittel-Vigilance	20
• Vaccinovigilance	21
• Haemovigilance	22
• Tierarzneimittel-Vigilance.....	24
Informationen auf der Webseite von Swissmedic.....	26

Impressum

Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal,
Helena Bill, Joy Diggelmann

Autoren

Lorenz Amsler, Beat Damke,
Véronique Ditesheim,
Cedric Müntener, Thomas Schwartz,
Rudolf Stoller, Valeriu Toma

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

Kontakt

Wir bitten Sie, Kommentare, Fragen
oder Vorschläge zu dieser Publika-
tion an folgende Adresse zu richten:

news.vigilance@swissmedic.ch

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

In dieser Edition der Vigilance-News haben wir wieder vielfältige
Themen für Sie ausgewählt:

Bei der Neuzulassung eines Arzneimittels reicht die zukünftige
Zulassungsinhaberin Unterlagen zur Wirksamkeit und Qualität
wie auch zur Arzneimittelsicherheit ein. Dies gilt nicht nur für che-
mische Wirkstoffe, sondern auch für natürliche Wirkstoffe, z. B.
auf pflanzlicher Basis. Dazu finden Sie einen Beitrag über das
Nutzen-Risiko-Verhältnis sogenannter Phytotherapeutika.

In den Jahresstatistiken für 2015 der Pharmaco-, Vaccino- und
Haemovigilance sowie der Vigilance der Tierarzneimittel berich-
ten wir über die aktuellen Veränderungen in der Arzneimittelsi-
cherheit bei Humanarzneimitteln, Impfstoffen, Blutprodukten und
Tierarzneimitteln.

Es ist wichtig, das zum Zeitpunkt der Zulassung bekannte Nutzen-Risiko-Verhältnis regelmässig zu überprüfen. Dabei ist die Information und Rückmeldung der betroffenen Patientengruppen sowie der medizinischen Fachpersonen von grosser Bedeutung. Die Einführung einer Patientenkarte soll z. B. dabei helfen, akzidentelle Überdosierungen mit *Low-Dose* Methotrexat zu vermeiden.

Um Kenntnis von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erhalten, spielen in der Schweiz die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) eine wichtige Rolle. Sie stehen einerseits im direkten Kontakt zu den medizinischen Fachpersonen und Patienten, andererseits kommunizieren sie mit dem nationalen Pharmacovigilance-Zentrum bei Swissmedic und unterstützen dieses mit ihrem Fachwissen bei der Erkennung und Beurteilung von UAW-Meldungen mit Signalwert. Eine Auswahl von interessanten UAW-Meldungen haben die sechs RPVZ vor kurzem im Swiss Medical Forum (Swiss Med Forum 2016;16(37):757-763) veröffentlicht, die wir nachdrucken dürfen.

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

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, schöne Festtage und einen erfolgreichen Start ins Jahr 2017.

Die Redaktion

Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

Phytotherapie und Pharmacovigilance

Einführung

Der Begriff Phytotherapie setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort *phyton* für Pflanze und *therapeia* für Behandlung. Phytotherapie ist also die medizinische Anwendung von Pflanzen. Sie wird seit Jahrhunderten in zahlreichen Ländern überall auf der Welt praktiziert. Phytotherapeutische Arzneimittel sind komplexe Mischungen verschiedener Substanzen und können vielfältige physiologische Wirkungen haben. Ihre Anwendung ist deshalb nicht risikofrei. Je nach pharmazeutischer Zubereitung – z. B. als pflanzlicher Extrakt oder in Pulverform – können die Konzentrationen der Wirkstoffe ausserdem beträchtlich variieren. Als Alternative oder Ergänzung zur sogenannten Schulmedizin werden pflanzliche Heilmittel, insbesondere in der Schweiz, häufig angewendet. Swissmedic hält die Aspekte im Zusammenhang mit der Qualität und Wirksamkeit solcher Produkte für wichtig, ebenso zentral ist aber die Prüfung der Arzneimittelsicherheit im Zulassungsverfahren.

Von Swissmedic zugelassene pflanzliche Arzneimittel werden hauptsächlich nach Beratungen durch medizinische Fachpersonen angewendet. Wichtig ist der Hinweis, dass die Wirkstoffe von Pflanzen starke unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten haben können.

Pharmacovigilance

Der Pharmacovigilance im Bereich der Phytotherapie kommt deshalb eine wichtige Bedeutung zu. Sie beruht zwar in erster Linie auf der Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) durch medizinische Fachpersonen. Aber auch Patientinnen und Patienten haben die Möglichkeit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu

melden, bei denen der Verdacht besteht, dass sie auf Arzneimittel im Allgemeinen und Phytotherapeutika im Besonderen zurückzuführen sind.

Unter einer unerwünschten Wirkung sind dabei schädliche und nicht beabsichtigte Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels zu verstehen, sei es im Rahmen einer konformen Anwendung, wie sie durch die Zulassung vorgesehen ist, oder auch mit einer nicht-konformen Anwendung wie unsachgemässe Anwendung, Missbrauch, Überdosierung, berufliche Exposition oder Medikationsfehler. Die Meldungen werden von den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) erfasst und untersucht und von Swissmedic evaluiert und validiert.

Mit der Meldung, Prüfung und Weitergabe beobachteter unerwünschter Wirkungen können Arzneimittelrisiken identifiziert werden. Falls erforderlich, werden ergänzende Untersuchungen vorgenommen und gegebenenfalls Massnahmen vorgenommen, um diese Risiken zu reduzieren.

Dieses System ermöglicht ausserdem die Erfassung unerwünschter Wirkungen aufgrund

- einer Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit;
- von Arzneimittelinteraktionen;
- eines Wirkungsverlusts;
- eines Qualitätsmangels, unabhängig von einer unerwünschten Wirkung.

Die Phytotherapie gilt in den Augen der meisten Leute als «harmlos», ist es aber in Wirklichkeit nicht unbedingt. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Artikel veröffentlicht, in denen durch pflanzliche Mittel verursachte unerwünschte Wirkungen beschrieben werden. In einigen Fällen wurden risikomindernde Massnahmen angeordnet oder die Anwendung sogar untersagt. Die medizinischen Fachpersonen und

die Öffentlichkeit wurden im Rahmen von Mitteilungen oder Publikationen entsprechend informiert.

Beispiele:

- **Kava-Kava und Hepatotoxizität** (1, 2, 3): Swissmedic hat im April 2003 die Zulassung von Arzneimitteln mit Kava-Kava aufgrund des Risikos schwerwiegender Leberschädigungen zurückgezogen.
- **Arzneimittel auf Basis der Pestwurz** (1): Mehrere Fälle von Leberschäden haben Swissmedic unter anderem dazu veranlasst, die Zulassung von Präparaten auf der Basis der Pestwurz zu widerrufen.

Arzneimittelinteraktionen

Bei der gleichzeitigen Anwendung phytotherapeutischer und synthetischer Arzneimittel (Synthetika) kann es zu Interaktionen kommen, bei denen die Wirkung eines der beiden Arzneimittel verändert wird.

Es gibt verschiedene Arten von Interaktionen:

- **Pharmakokinetische Interaktionen**

Sie können die Konzentration des Synthetikums im Blut verändern. Falls die Konzentration erhöht wird, können unerwünschte Wirkungen auftreten. Wenn die Interaktion die Konzentration senkt, kann die Wirkung reduziert werden. Dadurch kann es zum Fehlschlagen der Behandlung oder zu einer Resistenz gegenüber dem Arzneimittel kommen.

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite geboten, wie bei Herzglykosiden und oralen Gerinnungshemmern.

- **Pharmakodynamische Interaktionen**

Bei gleichzeitiger Anwendung können pflanzliche Präparate und Synthetika synergistisch oder antagonistisch auf einen «Zielort» (wie Rezeptor, Enzym, Protein oder Erreger) wirken.

Beispiel:

- **Präparate auf der Basis von Johanniskraut** (4, 5, 6, 7) sind bekannt für ihre klinisch relevanten Interaktionen mit oralen Antikoagulantien, Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus), oralen Kontrazeptiva, Digoxin, bestimmten antiviralen Arzneimitteln, gewissen Zytostatika, einigen Antidepressiva und Methadon. Spontanmeldungen unerwünschter Wirkungen haben bei der Aufdeckung der Interaktionen mit Johanniskraut eine Schlüsselrolle gespielt. So haben einige im Rahmen der Marktüberwachung gemeldeten Fälle zur Vervollständigung der Daten beigetragen, welche Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva oder antiviralen Mitteln belegten. Inzwischen deutet einiges darauf hin, dass hohe Mengen an Hyperforin in den entsprechenden Präparaten zu einem höheren Interaktionspotenzial führen, wobei der Gehalt an den verschiedenen Inhaltsstoffen je nach Präparat auf der Basis von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) beträchtlich variieren kann.

Kontraindikationen

Kontraindikationen gelten nicht nur für Synthetika. Auch pflanzliche Präparate sollten nicht unbedacht bei allen Personen angewendet werden. Bestimmte Situationen wie Schwangerschaft und Stillzeit oder das Alter (insbesondere Kinder) können eine Kontraindikation für bestimmte Synthetika sein, aber genauso auch für Präparate auf pflanzlicher Basis.

Beispiele:

- **Allergische Reaktionen** auf einen oder mehrere Wirkstoffe oder Hilfsstoffe.
- Von **Präparaten auf der Basis von Echinacea purpurea**, die eine nicht-spezifische Stimulierung des Immunsystems bewirken, wird abgeraten bei fortschreitenden Systemerkrankungen und Autoimmunerkrankungen, Immundefizienz und Immunsuppression sowie bei leukozytären (weisse Blutkörperchen betreffenden) Systemerkrankungen wie Tuberkulose, Leukämie, Kollagenosen (genera-

lisierten Autoimmunprozessen mit Bindegewebsveränderungen wie bei Lupus erythematoses), multiple Sklerose, AIDS oder HIV-Infektion.

- **Laxativa auf der Basis von Sterculia** sind kontraindiziert bei Ileus oder Darm-Stenose, bei Abdominalschmerzen ungeklärter Ursache sowie bei Übelkeit und Erbrechen.

Schlussfolgerung

Pflanzliche Arzneimittel werden nicht immer als eigentliche medizinische Behandlung angesehen. Doch selbst wenn diese Mittel rezeptfrei erhältlich sind, bedeutet dies keineswegs, dass ihre Anwendung risikofrei ist. Es können sehr wohl unerwünschte Wirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten. Tatsächlich ist es in den vergangenen Jahren im Zusammenhang mit pflanzlichen Präparaten (Kava-Kava, Pestwurz, Johanniskraut) zu verschiedenen Ereignissen mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen gekommen. Die Risiken solcher Wirkungen sind höher, wenn Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz mehrere Medikamente gleichzeitig anwenden. Die Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen spielen eine Schlüsselrolle bei der Identifikation dieser Risiken. Damit wir diese erkennen und belegen können, sind wir insbesondere darauf angewiesen, dass die medizinischen Fachpersonen Swissmedic sämtliche vermuteten unerwünschten Wirkungen eines Arzneimittels melden.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für die Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) empfiehlt Swissmedic den betroffenen Personen, das dazu entwickelte Online-Portal *EIViS (Electronic Vigilance System)* zu benutzen, über das sich die Meldungen von UAW direkt erfassen lassen. Alle erforderlichen Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Humanarzneimittel → Pharmacovigilance.

Literatur

- 1) Geschäftsbericht Swissmedic 2003
- 2) Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *Journal of hepatology* 39 (1): 62-67
- 3) Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. *Annals of internal medicine* 135 (1): 68-69
- 4) Geschäftsbericht Swissmedic 2005
- 5) Schweizerische Ärztezeitung, 2005;86: Nr 47
- 6) Madabushi et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European journal of clinical pharmacology* 2006, 62:225-33
- 7) Mai et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort–cyclosporine drug interaction. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2004; 76:330-40

Korrigendum zum Artikel
«Progressive multifokale
Leukoencephalopathie (PML) und
Präparate gegen multiple Sklerose
– ein Update» (Vigilance-News
Edition 16, S. 11ff)

Die Korrekturen sind unterstrichen:

S. 11 *unten rechts*: Neu wird dafür der JC-Antikörper-Index herangezogen. Bei Patienten unter Natalizumab, die nicht vorangehend mit Immunsuppressiva behandelt wurden, korreliert dessen Höhe mit dem Risiko, an PML zu erkranken.

S. 12 *unten links*, Abschnitt *Dimethylfumarat (Tecfidera®)*: Statt «bei etwa 30 % der Behandelten kommt es zu einem Abfall der Lymphozyten» muss es korrekt heissen: Die Lymphozytenzahl sinkt in den ersten Behandlungsmonaten durchschnittlich um 30 %.

Zum Abschnitt *Natalizumab (Tysabri®)*, (S. 11 *oben links*) können wir mitteilen, dass die angekündigten neuen risikomindernden Massnahmen am 20. September 2016 publiziert wurden (aktualisierte Arzneimittelinformation und DHPC): [DHPC – TYSABRI® \(Natalizumab\) vom 20.09.2016](#)

Akzidentelle Überdosierungen von Low-Dose Methotrexat durch tägliche anstelle von 1 x wöchentlicher Einnahme bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis

Trotz Warnhinweisen in den Arzneimittelinformationen und wiederholten Fachpublikationen ereignen sich weiterhin schwerwiegende akzidentelle Überdosierungen von *Low-Dose Methotrexat* durch tägliche anstelle von 1 x wöchentlicher Einnahme bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis. Das vorgesehene wöchentliche Intervall widerspricht der Gewohnheit, Medikamente, besonders Tabletten, täglich anzuwenden.

Gemeinsam mit den 6 Zulassungsinhaberinnen Curatis AG, Gebro Pharma AG, Orion Pharma AG, Pfizer AG, Sandoz Pharmaceuticals AG und Teva AG und der Stiftung für Patientensicherheit erarbeitete Swissmedic ein Massnahmenpaket, damit allen Beteiligten für die korrekte 1 x wöchentliche Gabe von *Low-Dose Methotrexat* sensibilisiert werden und diese Anwendung im Alltag eingehalten wird.

Am 20.7.2016 wurde eine DHPC verschickt und am 21.7.2016 auf der Swissmedic Homepage aufgeschaltet: [DHPC – Low-Dose Methotrexat bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis vom 21.07.2016](#)

Konkret sieht das Massnahmenpaket wie folgt aus:

Klebeetikette / fixer Aufdruck auf der Packung

Folgender Warnhinweis als «Boxed Warning» wurde als Klebeetikette oder fixer Aufdruck auf den Aussenverpackungen angebracht: **Bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis Einnahme/Anwendung nur 1 x wöchentlich.** Zusätzlich befindet sich auf der Verpackung ein Platzhalter für den Eintrag des festgelegten Wochentags der Anwendung durch die abgebende Stelle.

«Boxed warning» in den Fach- und Patienteninformationen

Farblich prominent hervorgehobener und mit Kasten umrahmter Hinweis in der Rubrik «Dosierung und Anwendung», dass das Arzneimittel für nicht-onkologische Anwendungsgebiete nur 1 x wöchentlich eingenommen bzw. angewendet werden darf sowie Aufforderung an die Verordner, den Wochentag der Einnahme auf der Verordnung zu vermerken.

Patientenkarte

Die Karte soll dem Patienten vom Arzt / Apotheker abgegeben werden. Er trägt den festgelegten Wochentag der Anwendung und das Methotrexat-Präparat ein. Die Karte weist auf die korrekte Anwendung, mögliche Symptome einer Überdosierung und Verhaltensregeln in dieser Situation hin. Die Patienten sollten sie mit sich tragen und Arzt und medizinischem Personal vorweisen, insbesondere bei Eintritt in eine Spitalabteilung oder Pflegeinstitution oder Wechsel der Betreuenden.

Die Patientenkarte im Kreditkartenformat ist in drei Landessprachen verfügbar (s. Muster). Sie kann bei den nachstehend aufgeführten Firmenkontakten bestellt werden (s. Tabelle). Der Inhalt kann auch in grösserer Schrift und Format auf der Homepage der Firmen und von Swissmedic heruntergeladen werden: [Methotrexat Patientenkarte](#)



Ausgestellt am: _____ durch: Arzt/Apotheker (Stempel)

PATIENTENKARTE

Bei Behandlung mit Methotrexat unbedingt beachten:
Sie werden wegen chronischer Polyarthritis (= rheumatoide Arthritis), juveniler Arthritis oder Psoriasis (Schuppenflechte) mit einem Methotrexat-Produkt behandelt.

Name: _____

Vorname: _____

Methotrexat-Präparat: _____

Wochentag der Anwendung: _____

Zeigen Sie diese Patientenkarte Ihren Angehörigen und dem medizinischen Personal, welches Sie betreut, oder bei Spitaleinweisung dem behandelnden Arzt.

Bitte beachten Sie neben der Packungsbeilage folgende Punkte:

- Sie dürfen Ihr Methotrexat-Präparat **NUR 1 x WÖCHENTLICH** einnehmen bzw. anwenden. Legen Sie mit Ihrem Arzt/Apotheker den Wochentag der Einnahme/Anwendung fest. Er wird den Wochentag auf der Packung vermerken und auf dieser Karte eintragen.
- Falls während der Behandlung mit Methotrexat **folgende Beschwerden** auftreten, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt: Fieber, Halsschmerzen, Geschwüre der Mundschleimhaut, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutung, ungewohnte Schwäche oder Müdigkeit. Solche Zeichen können auf eine Überdosierung von Methotrexat bei zu häufiger Anwendung hinweisen.
- Wenn Sie an einer Störung der Nierenfunktion leiden, sagen Sie dies Ihrem Arzt.
- Wenn Sie entzündungshemmende Schmerzmittel (auch frei verkäufliche wie z. B. Ibuprofen, Diclofenac) benötigen, informieren Sie Ihren Arzt/Apotheker über die Behandlung mit Methotrexat.

Firmenkontakte

Firma	Präparat	Telefon/Fax	E-Mail
Curatis AG	Methotrexat Proreo®	Tel. 061 927 8777 Fax 061 927 8775	info@curatis.com
Gebro Pharma AG	Metoject®	Tel. 061 926 88 33 Fax 061 926 88 44	info@gebro.ch
Orion Pharma AG	Methotrexat Farnos®	Tel. 041 767 40 90 Fax 041 767 40 99	info.switzerland@orionpharma.com
Pfizer AG	Methotrexat Pfizer®	Tel. 043 495 71 11 Fax 043 495 72 80	info.ch@pfizer.com
Sandoz Pharmaceuticals AG	Methotrexat Sandoz® Methrex®	Tel. 041 763 74 11 Fax 041 763 74 00	info.switzerland@sandoz.com
Teva Pharma AG	Methotrexat-Teva®	Tel. 061 705 43 43 Fax 061 705 46 27	kundendienst@mepha.ch

Weitere Massnahmen wie kleinere Packungsgrössen mit Reduzierung der Gesamtmenge Methotrexat pro Packung sowie therapiegerechten Dosierungsstärken werden aktuell erarbeitet.

Arzneimittelsicherheit in der Schweiz: Ausgewählte Fälle aus den Regionalen Pharmacovigilance- Zentren

Nachstehenden Artikel dürfen wir mit freundlicher Genehmigung des SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM veröffentlichen (aus: Swiss Med Forum 2016;16(37):757-763).

Dr. med. Stefan Weiler^a, Ph.D.; PD Dr. med. Anne B. Taegtmeier^b, Ph.D.; Dr. med. Sabine Müller^c; Dr. pharm. Victoria Rollason^d, Ph.D.; Dr. med. Françoise Livio^e; PD Dr. med. Alessandro Ceschi^{a,f}; Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick^a; für die Schweizer RPVZ-Kollaboration

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

^b Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

^c Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital Bern

^d Centre régional de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève

^e Centre régional de pharmacovigilance et Swiss Teratogen Information Service STIS, Division de pharmacologie clinique, Lausanne CHUV

^f Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica EOC, Ospedale Regionale di Lugano

Neben der Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels wird auch die Sicherheit von Substanzen vor der Marktzulassung so gut wie möglich untersucht. Jedoch lassen sich erst nach der Marktzulassung, wenn die Arzneimittel bei einer viel grösseren und nicht selektionierten Bevölkerungsgruppe angewendet werden, auch seltener unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Erfahrung bringen.

Arzneimittelsicherheit in der Schweiz

Die wichtigste Methode zur Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist das Spontanmeldesystem: Im Rahmen der Pharma-

covigilance werden UAW systematisch gesammelt und erfasst. Bei dieser kontinuierlichen Marktüberwachung mit dem Ziel einer Risikominimierung wird nach Identifikation eines Sicherheitsproblems eine Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt. Wie auch in der täglichen klinischen Praxis wird dabei der gewünschte Benefit mit dem potentiellen Risiko einer medikamentösen Therapie abgewogen. Bereits einige wenige, gut dokumentierte Fälle können dabei zu risikomindernden Massnahmen führen und schnelle Entscheidungen zum Schutz der Patienten ermöglichen.

Die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) sind zuständig für die Erfassung, Evaluation und Dokumentation von UAW-Meldungen sowie deren kodierte Eingabe in die Datenbank. Wichtige Meldungen mit Signalwert werden besonders rasch an das nationale Pharmacovigilance-Zentrum von Swissmedic weitergeleitet. Auch Rückmeldungen inkl. Beratung an Primär-Melder erfolgen durch die RPVZ.

Bis Ende des Jahres 2015 waren sechs RPVZ in der ganzen Schweiz im Auftrag von Swissmedic zuständig, um UAW-Meldungen von Fachpersonen, Patienten und Konsumenten entgegenzunehmen und sie gemäss den Vorgaben zu verarbeiten. Im April 2015 erfolgte eine öffentliche WTO-Ausschreibung (gemäss Welthandelsorganisation) durch Swissmedic für die Dienstleistungen in der Pharmacovigilance. Alle bisherigen RPVZ der Schweiz haben ihre Dienstleistungen im Rahmen der Arzneimittelsicherheit offeriert und wurden mitberücksichtigt. Die Zuschläge für die Pharmacovigilance-Dienstleistungen gingen an die Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsspitäler in Zürich, Basel, Bern, Genf und Lausanne und an den Spitalverbund EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) im Tessin. Somit wurde das bisherige Schweizer Pharmacovigilance-System, das in dieser Form historisch gewachsen war und sich bewährt hatte, auch für die Zukunft bestärkt.

Im vorliegenden Beitrag werden UAW-Meldungen mit relevantem Signalwert bzw. aktueller Thematik für die Arzneimittelsicherheit aus den

verschiedenen Schweizer RPVZ vorgestellt. Es handelt sich um reale Meldungen aus der Pharmacovigilance. Darin werden klinisch relevante, edukative, instruktive oder aussergewöhnliche Fälle vor einem pharmakologischen Hintergrund vorgestellt.

Basel: Rivaroxaban

Gastrointestinale Blutung unter Rivaroxaban bei Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Gabe von Amiodaron

Die notfallmässige Hospitalisation des 70-jährigen Patienten erfolgte aufgrund von rezidivierenden Stürzen. Dabei sei es stets zu Prodromi (leichter Schwindel, aufsteigendes Wärmegefühl) mit Präsynkope gekommen. Zudem habe der Patient bei fehlendem Appetit und Schwäche kaum noch gegessen oder getrunken und habe neu Blut im Stuhl bemerkt. In den Laboruntersuchungen fielen ein Kreatininwert von 142 mmol/l (eGFR 43 ml/min/1,73 m²) und ein Hämoglobin von 90 g/l auf. Auf Pausieren von Xarelto[®] sistierte die untere GI-Blutung, eine Koloskopie im Verlauf blieb unauffällig. Weitere Diagnosen waren eine rhythmogene und koronare Kardiopathie mit paroxysmalem Vorhofflimmern sowie eine COPD Gold II. Die Medikamente bei Eintritt: Xarelto[®] (Rivaroxaban) 20 mg/Tag, Amiodaron 200 mg/Tag, Aldactone[®] (Spironolacton), Atorvastatin, Duodart[®] (Tamsulosin/ Dutasterid), Seroquel[®] (Quetiapin; nachts), Seretide[®] (Salmeterol/Fluticason), Spiriva[®] (Tiotropium).

Die untere GI-Blutung wurde möglicherweise durch eine verstärkte Wirkung von Rivaroxaban bei akuter Niereninsuffizienz im Rahmen der Dehydratation ausgelöst. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen zunehmender Exposition von Rivaroxaban und abnehmender Nierenfunktion. Gemäss Schweizer Arzneimittel-Kompendium (www.compendium.ch) ist die AUC bei mässiger Nierenfunktionsstörung (GFR 30–50 ml/min) 1,5-fach erhöht, die pharmakodynamischen Wirkungen waren noch deutlicher (1,9-fache Erhöhung der Gesamthemmung der Faktor-

Xa-Aktivität bei mässiger Nierenfunktionsstörung). Gemäss Fachinformation ist die Rivaroxaban-Dosis in der Schlaganfall-Prophylaxe bei GFR 30–49 ml/min auf 15 mg/Tag zu reduzieren; für die Indikation Sekundärprophylaxe einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie werden jedoch 20 mg/d beibehalten.

Interaktionen sind laut Arzneimittelinformation mit Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp wie z. B. Azol-Antimykotika oder gewissen HIV-Medikamenten bekannt und es werden ca. 2,5-fache AUC und ca. 1,6-fache mittlere C_{max} beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko und der Empfehlung für Monitoring der Blutungsparameter führt (Rubrik «Vorsichtsmassnahmen»). Für Amiodaron – einen Inhibitor der meisten CYP sowie auch ein P-gp-Hemmer – war die Interaktion in der Fachinformation von Xarelto[®] zum Zeitpunkt der Meldung nicht explizit aufgeführt, während die potentielle Interaktion, besonders in Rahmen einer Nierenfunktionseinschränkung, in der US-Fachinformation erwähnt wird (Product Information Xarelto[®] oral tablets, 2011).

Die anämisierende und ev. zur Synkope beitragende Blutung unter Rivaroxaban bei mässiger Niereninsuffizienz unter gleichzeitiger Gabe von Amiodaron wurde daher nach den Kriterien der WHO als mögliche UAW erachtet. Ein Rivaroxaban-Spiegel lag in diesem Fall nicht vor.

Das Thema wurde von Swissmedic als Signal aufgenommen und bearbeitet. Die Hersteller-Firma hat per November 2015 in der Fachinformation die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» angepasst mit dem Zusatz: «Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen, ist Xarelto mit Vorsicht anzuwenden».

Des Weiteren wurde die Rubrik «Interaktionen» folgendermassen ergänzt: «Gemäss einer Analyse von Daten aus der ROCKET AF-Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Rivaroxaban mit Arzneimitteln, die gleichzeitig P-gp-Inhibitoren und schwache bzw. moderate

CPY3A4-Inhibitoren sind (z. B. Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Chloramphenicol, Cimetidin und Erythromycin) zu keinen erhöhten Blutungs-raten bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min). Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten, da erhöhte Rivaroxaban-Plasmaspiegel möglich sind.»

Diese Ergänzung ist jedoch ebenfalls vorsichtig formuliert. Ärzte und Pharmacovigilance-Zentren sollten daher weiterhin wachsam bleiben bezüglich Rivaroxaban-Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron.

Bern: Influenza-Impfstoff

Neuralgische Schulteramyotrophie nach Grippeimpfung

Bei einer 48-jährigen Frau trat unmittelbar nach einer Mutagrip[®]-Injektion (Influenza-Impfstoff) deltoidal links ein Brennen und eine Muskelverhärtung auf. Zwei Tage später kam es zu Schulterschmerzen bis NRS 9/10, Hypersensibilität des Arms sowie Druckdolenz scapulär, über dem AC-Gelenk und dem leicht verhärteten M. deltoideus. Später traten Kribbelparästhesien im Gebiet des N. ulnaris und radialis links auf sowie ein Schwellungsgefühl des Oberarms. Bei fehlenden Entzündungszeichen und Normbefunden in der venösen Duplexsonographie und der Neurographie wurde eine neuralgische Schulteramyotrophie nach Grippeimpfung diagnostiziert. Nach ungenügendem Effekt von nicht-steroidalen Analgetika, Tizanidin und Vitamin-B-Komplex führten schliesslich Pregabalin und Duloxetine zu einer Regredienz der Schmerzen und Dysästhesien. Nach drei Monaten war die Patientin schliesslich beschwerdefrei. 8 Jahre zuvor hatte sie eine Humeruskopf-Fraktur links erlitten mit arthroskopischer Adhäsiolyse 5 Jahre später.

Die neuralgische Schulteramyotrophie (auch Parsonage-Turner-Syndrom, Plexus brachialis-Neuritis) ist ein seltenes, teils Monate dauerndes

Syndrom mit neuropathischen Schmerzen, Muskelschwäche oder -atrophie sowie sensorischem Defizit im Bereich von Nacken, Schulter und Oberarm. Die Symptome können unterschiedlich ausgeprägt sein, auch indolente Formen sind bekannt. Meist sind der N. suprascapularis bzw. die Mm. infra- und suprascapulares betroffen mit Abduktions- und Aussenrotationsschwäche. Vermutet wird eine autoimmun vermittelte Entzündung des Plexus brachialis, in Einzelfällen wurden Anti-Myelin-Antikörper oder Hinweise auf ein Komplement- oder T-Zell-vermitteltes Geschehen beobachtet. Neben Infekten und Traumata/Operationen wurden diverse Impfstoffe mit dem Syndrom assoziiert. Die WHO-Datenbank der Pharmacovigilance listet 91 weltweite Fälle von neuralgischer Schulteramyotrophie einige Tage bis Wochen nach Grippeimpfungen auf. Klare Risikofaktoren sind bisher nicht bekannt. Der Kausalzusammenhang zu Mutagrip[®] wurde im vorliegenden Fall als «wahrscheinlich» beurteilt bei suggestiver zeitlicher Korrelation, Fehlen nicht-pharmakologischer Erklärungen sowie Erwähnung von Neuritis, Neuralgien, Muskel- und Gelenkschmerzen als Nebenwirkungen in der Fachinformation von Mutagrip[®].

Das Melden solcher idiosynkratischer UAW dient auch der Erkennung von Risikofaktoren. So stellt sich die Frage, ob bei traumatisch vorgeschädigten Gelenken die kontralaterale Seite für Impfungen vorzuziehen ist. Hinweise auf ein Qualitätsproblem mit der betroffenen Charge gab es im betreffenden Fall nicht.

Genf: Propafenon

Interaktion Propafenon mit Verapamil und langsamem Metabolisierungsstatus

Eine 70-jährige Patientin mit Hypertonie nach transienter ischämischer Attacke bei Vorhofflimmern wurde mit Verapamil (Isoptin[®] retard 120) und Digoxin behandelt. Bei einer neuen Episode von Vorhofflimmern wurde eine Einzeldosis von 600 mg Propafenon (Rytmonorm[®]) gut vertragen

und die Patientin konvertierte nach Stunden wieder in den Sinusrhythmus. Während der Herzüberwachung zeigte sich im EKG erneut Vorhofflimmern und es wurden am selben Tag um 11 Uhr wiederum 600 mg Rytmonorm® verabreicht. Um ca. 13.30 Uhr zeigte die Patientin Beschwerden mit Schwäche und Erbrechen. Bei Ankunft des Notfallteams wurde die Patientin im Herzstillstand vorgefunden, eine kardiopulmonale Reanimation blieb erfolglos. Die weitere Genotypisierung dieser Patientin zeigte einen langsamen Metabolisierungsstatus für CYP2D6 (*4/*4).

Propafenon ist ein Antiarrhythmikum, das zur Behandlung von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien verwendet wird. Es wird hauptsächlich durch Cytochrom 2D6 metabolisiert und in geringerem Ausmass von CYP1A2 und CYP3A4. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,6 Stunden nach einer einzigen Dosis, kann aber bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern zwischen 12 und 16 Stunden variieren. Ähnlich beträgt die mittlere Plasmakonzentration 1,1 ng/ml/mg bei Aktivität des Metabolisierungsmusters im Gegensatz zu 2,5 ng/ml/mg bei langsamen Metabolisierern. Etwa 10% der kaukasischen Bevölkerung weisen eine langsame CYP2D6-Aktivität auf.

Unter den UAW von Propafenon existieren auch proarrhythmogene Wirkungen (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder -flattern, Torsades de pointes). Verapamil ist ein potenter Inhibitor von CYP3A4. Bei dieser Patientin hing daher der Metabolismus von Propafenon fast ausschliesslich von CYP2D6 ab.

Die Interaktion Propafenon mit Verapamil und langsamem Metabolisierungsstatus von CYP2D6 haben beide zu einem möglichen Anstieg der Plasmakonzentration von Propafenon und seiner pro-arrhythmogenen Wirkung beigetragen. Durch eine Interaktionsabfrage und prädiktive Genotypisierung hätte diese UAW verhindert werden können.

Lausanne: Carfilzomib

Atemnotsyndrom und akutes Nierenversagen

Einem 60-jährigen Patienten wurden zum ersten Mal zwei Dosen Carfilzomib (Kyprolis®) innerhalb eines 24-Stunden-Intervalls zur Behandlung eines rezidivierenden multiplen Myeloms als i.v.-Infusion verabreicht. Die Infusionen wurden entsprechend der empfohlenen Anfangsdosis (20 mg/m²) verabreicht. 48 Stunden danach wurde der Patient aufgrund akuter Atemnot, Hämoptyse, Anurie und Hypertonie ins Krankenhaus eingewiesen. Ein Thorax-CT zeigte beidseitige Infiltrate mit Milchglas-Muster. Die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit war blutig und steril. Folgende Laborbefunde wurden beobachtet: Thrombozyten 10 G/l; Hämoglobin 87 g/l; Schistozyten 7‰; Haptoglobin 0,16 g/l (0,3–2,0); LDH 2504 UI/l (135–225); Kreatinin 546 µmol/l; Albuminurie 7,8 g/l. Der Patient wurde rasch intubiert. Eine kontinuierliche Hämofiltration wurde begonnen. Die respiratorischen Symptome des Patienten klangen ab und er konnte nach 5 Tagen extubiert werden. Hämofiltration gefolgt von intermittierender Hämodialyse wurde für 3 Wochen fortgesetzt. Die Nierenfunktion des Patienten normalisierte sich allmählich (Kreatinin ca. 100 µmol/l). Die anderen Laborbefunde zeigten ebenfalls ca. 2 Wochen nach Einweisung ins Krankenhaus die vorherigen Werte. Die abschliessende Diagnose lautete: akutes Atemnotsyndrom bei alveolärer Hämorrhagie und akutes Nierenversagen bei thrombotischer Mikroangiopathie als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Carfilzomib.

Dieser Patient hat 48 Stunden nach Beginn der Carfilzomib-Therapie ein Atemnotsyndrom und ein akutes Nierenversagen entwickelt. In Ermangelung eines anderen ersichtlichen Grundes spricht die zeitliche Abfolge sehr dafür, dass es sich hierbei um eine UAW handelt. Das Abklingen der Symptome nach Absetzen von Carfilzomib legt ebenfalls einen Zusammenhang nahe.

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der 2. Generation, der von Swissmedic im November 2015 zur Behandlung des rezidivierenden multiplen Myeloms zugelassen wurde. Fälle von renaler thrombotischer Mikroangiopathie im Zusammenhang mit einer Carfilzomib-Therapie wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet. Diese Fälle treten in der Regel zu Beginn der Therapie (Tage-Wochen) auf. Die Laborwertveränderungen (Anämie, Hämolyse, Schistozysten) können diskreter sein als bei einer nicht medikamentösen thrombotischen Mikroangiopathie. Die Behandlung besteht in geeigneten unterstützenden Massnahmen. Wie für die Mehrzahl der anderen thrombotischen Mikroangiopathien medikamentösen Ursprungs scheint ein Plasmaaustausch unwirksam zu sein. Der Verlauf der gemeldeten Fälle ist in der Regel günstig mit einer Besserung der Symptomatik einige Wochen nach Absetzen von Carfilzomib.

Pathophysiologische Ursachen sind bisher nicht bekannt, es wurde jedoch die Hypothese eines Zusammenhanges mit der Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) aufgestellt. In der Tat inhibiert Carfilzomib die Transkription des VEGF. Der durch Podozyten produzierte VEGF ist jedoch für eine Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsbarriere notwendig.

Carfilzomib wurde ebenfalls mit Fällen von akuter Atemnot bei alveolärer Hämorrhagie, manchmal mit tödlichem Verlauf, in Zusammenhang gebracht.

Das gleichzeitige Auftreten einer renalen thrombotischen Mikroangiopathie und einer alveolären Hämorrhagie in Zusammenhang mit einer Carfilzomib-Behandlung wurde bisher noch nicht dokumentiert. Das simultane Auftreten legt die Frage eines gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrundes für beide UAW nahe: pulmonale thrombotische Mikroangiopathie? Durch schwere Thrombozytopenie bei thrombotischer Mikroangiopathie begünstigte alveoläre Hämorrhagie?

Der Fall wurde durch den verschreibenden Arzt an das RPVZ gemeldet. Meldungen dieser Art spielen, vor allem bei neu eingeführten Arzneimitteln wie Carfilzomib, zur besseren Charakterisierung des Profils von UAW eine wichtige Rolle.

Tessin: Mirtazapin

Serotonin-Syndrom nach Monotherapie

Bei einer 74-jährigen Patientin wurde wegen einer Depression eine Behandlung mit Remeron® (Mirtazapin, 15 mg) gestartet. Nach 36 Stunden trat Konfusion auf und die Patientin wurde zunehmend agitiert und desorientiert. Im Status imponierte eine Rigidität, insbesondere im Nackenbereich, bei einer febrilen Patientin. Die weitere Abklärung bzgl. Meningitis/Enzephalitis fiel negativ aus. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines Serotonin-Syndroms gestellt. Mirtazapin wurde sofort eingestellt und die Patientin wurde auf der Intensivstation weiter überwacht. Die Patientin nahm keine anderen serotonergen Arzneimittel ein und es lag auch keine pharmakokinetische Interaktion mit den anderen Medikamenten der Begleittherapie vor. Innerhalb von 24 Stunden trat eine progressive Besserung des Zustands ein, so dass die Patientin auf die Normalstation verlegt werden konnte. Es handelte sich im vorliegenden Fall um eine Meldung des behandelnden Arztes an das RPVZ.

Mirtazapin ist ein zentral aktiver präsynaptischer $\alpha 2$ Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Übertragung erhöht. Die Steigerung des Serotonin-Umsatzes wird spezifisch über 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt, da die 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden.

Das Serotonin-Syndrom ist ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild, das durch eine zentrale serotonerge Überstimulation hervorgerufen wird. Klinisch ist es durch eine klassische Triade von neuromuskulärer Exzitation (Klonus, Hyperreflexie, Rigidität), autonomer Instabilität

bzw. Exzitation (Hyperthermie, Tachykardie) und Bewusstseinsänderung (Agitation, Konfusion) gekennzeichnet. Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn mehrere Arzneimittel mit serotonergen Wirkungen gleichzeitig verabreicht werden oder auch seltener in der Monotherapie mit serotonergen Wirksubstanzen. In den meisten Fällen eines schweren Serotonin-Syndroms ist ein Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (wie z. B. Moclobemid), der den Serotonin-Metabolismus inhibiert, involviert.

Im vorliegenden Fall enthielt die Fachinformation von Remeron® vor dieser Meldung keine Angaben zur Möglichkeit des Auftretens eines Serotonin-Syndroms unter Remeron®-Monotherapie. Diese Meldung trug zur Anpassung der Fachinformation bei: In den Post-Marketing-Erfahrungen wurde ergänzt, dass ein Serotonin-Syndrom sehr selten bei Patienten auftritt, die mit Remeron® in Monotherapie behandelt werden.

Wichtig für die Praxis ist, jene Arzneimittel zu kennen, welche die stärksten serotonergen Wirkungen aufweisen (z. B. gewisse Antidepressiva, Antiemetika, Analgetika oder Drogen), um solche Kombinationen soweit möglich zu vermeiden.

Zürich: Phenazon

Hinter Medikamenten mit gleichem Namen können sich verschiedene Inhaltsstoffe verbergen

Diese 39-jährige Patientin nahm bei migräneformen Beschwerden bedarfsweise das Kombinationspräparat Migräne-Kranit® ein, das Paracetamol, Coffein und Chlorphenamin enthält. Es wurde von der Patientin immer gut vertragen ohne Vorkommnis unerwünschter Wirkungen. Das Medikament war später in der Schweiz nicht mehr erhältlich und die Patientin bestellte sich das Präparat mit demselben Namen aus dem Ausland. Daraufhin kam es viermal nach der Einnahme der Substanz zu einem Angioödem mit

Anschwellung der Zunge und einer «Mundhöhlenentzündung». Das importierte Produkt enthielt als Wirkstoff den Prostaglandinsynthesehemmer Phenazon und nicht die zuvor eingesetzten Wirkstoffe Paracetamol, Coffein und Chlorphenamin. Es handelte sich im vorliegenden Fall um eine Direktmeldung der Patientin an das Regionale Pharmacovigilance-Zentrum.

Migräne-Kranit® ist in der Schweiz nicht mehr auf dem Markt verfügbar. Phenazon ist ein Pyrazolonderivat mit analgetischen, antipyretischen und geringen antiphlogistischen sowie spasmolytischen Eigenschaften. Phenazon hemmt die Prostaglandinsynthese und reversibel die Thrombozytenaggregation. Gemäss deutscher Fachinformation werden unter Migräne-Kranit® mit dem Inhaltsstoff Phenazon selten Schwellungen mit Wasseransammlung, Entzündungen und Schwellungen der Schleimhäute, vor allem im Rachen, Hautausschläge bis hin zu angioneurotischen Ödemen beobachtet. Das Produkt Migräne-Kranit®, das früher in der Schweiz verfügbar war, enthielt jedoch vollkommen andere Wirkstoffe mit Paracetamol, Coffein und Chlorphenamin.

Zwischen der Einnahme von Phenazon und dem Auftreten des Angioödem mit folgender Mundhöhlenentzündung bestand ein plausibler zeitlicher Zusammenhang – sogar mit Auftreten derselben Symptome nach wiederholter Einnahme, was als «positives Rechallenge» bezeichnet wird.

Im Jahr 2015 wurden von den Zollstellen 1134 Sendungen mit verdächtigen Medikamenten illegaler Arzneimittelimporte aus 62 verschiedenen Ländern gemeldet. Dabei ist auch die Einnahme falsch deklarierter oder nicht deklarierter Wirkstoffe ein zunehmendes Problem. Im beschriebenen Fall sind jedoch in gleich benannten Produkten unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.

Einerseits wird davon abgeraten, Medikamente über das Internet zu bestellen, andererseits wird hier eindrücklich auf die Gefahr hingewiesen, dass sich hinter gleichen Namen verschiedene Inhaltsstoffe verbergen können. Auch ist es mög-

lich, dass sich im Laufe der Zeit die Zusammensetzungen ändern. Erschwerend kommt hinzu, dass Produktpackungen in der Schweiz oft keine Deklaration des Wirkstoffs enthalten. Daher sollte unbedingt die Packungsbeilage zu Hilfe gezogen werden. Nicht nur die Behandelnden, sondern auch die Patienten selbst sollten ein besonderes Augenmerk auf die wirklichen Wirkstoffe von Medikamenten haben.

Regulatorien und relevante klinische Informationen bei einer UAW

Die dargestellten Fälle bilden das breite Spektrum der Pharmacovigilance ab. Sie reichen von dosisabhängigen (berechenbaren) bis dosisunabhängigen (idiosynkratischen, unerwarteten) Reaktionen. Risikofaktoren wie pharmakologische Interaktionspartner (speziell über Cytochrom P450 oder P-Glykoprotein) oder Organinsuffizienz (vorwiegend Nierenfunktionsstörungen) führen zu einer erhöhten Exposition von Pharmaka und damit zu einem erhöhten Risiko für UAW. Individuelle genetische Faktoren spielen ebenfalls eine relevante Rolle bei der Suszeptibilität auf Medikamente. Medikationsfehler jeglicher Art bilden ein weiteres mögliches Risiko für UAW. Eine personalisierte, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Pharmakotherapie verbessert die Arzneimittelsicherheit und damit die Patientensicherheit.

Medizinische Personen sind verpflichtet, das Auftreten von schwerwiegenden oder bisher nicht bekannten UAW an Swissmedic zu melden.

In der Schweiz ist 2002 im Heilmittelgesetz für Medizinalpersonen die obligatorische Meldepflicht für UAW (Tab. 1) geregelt. Medizinische Fachpersonen und alle, die Heilmittel herstellen, gewerbsmässig verabreichen oder abgeben,

sind verpflichtet, das Auftreten von schwerwiegenden oder bisher nicht bekannten UAW an Swissmedic zu melden (Art. 59, Abs. 3 HMG). Bereits der Verdacht auf eine UAW ohne klare Kausalität reicht aus, um diese zu melden. Auch vermutete Qualitätsmängel – am besten mit Angabe der Chargen-/Lotnummer – müssen gemeldet werden.

Seit 2002 arbeitet Swissmedic in der Pharmacovigilance mit den klinisch pharmakologischen Einheiten der Universitätsspitäler in Bern, Basel, Zürich, Genf und Lausanne bzw. dem Ente Ospedaliero Cantonale, das auch seit 2015 über eine klinisch pharmakologische Einheit verfügt, zusammen (Abb. 1).

Mailadressen der Regionalen Pharmacovigilance-Zentren

Basel: vigilance@usb.ch

Bern: vigilance@insel.ch

Genf: medvig@hcuge.ch

Waadt (Lausanne): vigil@chuv.ch

Tessin (Lugano): farmacovigilanza@bluewin.ch;

farmacovigilanza.EOC@eoc.ch

Zürich: medi.info@usz.ch

Tabelle 1: Schwerwiegende und medizinisch wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW).

Schwerwiegende UAW

Tod oder lebensbedrohend

Hospitalisation oder Verlängerung der Hospitalisation notwendig

Bleibende Schädigung oder ausgeprägte, länger anhaltende Beeinträchtigung verursachend

Kongenitale Schädigung des Kindes während der Schwangerschaft

Medizinisch wichtige UAW

Patient dadurch akut gefährdet

Intervention erforderlich, um einen schwerwiegenden Ausgang zu verhindern

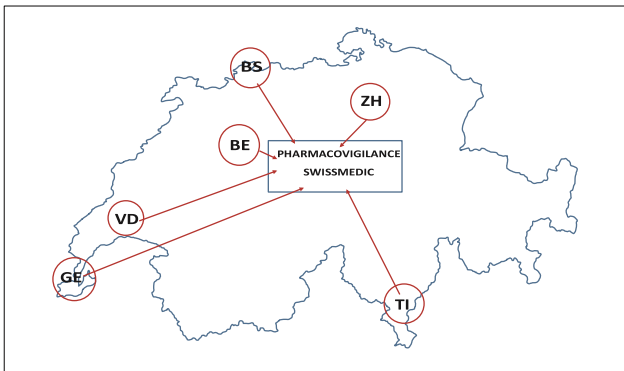


Abbildung 1: Die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren der Schweiz.

Zu den Vorteilen des Spontanmeldesystems gehören die Überwachung des gesamten Arzneimittelspektrums in einer grossen Population, inklusive speziellen, vulnerablen Personengruppen wie Kinder, Betagte, Schwangere, die Erfassung seltener Ereignisse, eine dauerhafte Beobachtung ohne Beeinflussung der Verordnung bei vergleichsweise geringem finanziellen Aufwand. Nachteile sind die Abhängigkeit von der Meldequalität, potentiell beeinflusste Wahrnehmung, erschwerte Kausalitätsbeurteilung bei knappen Informationen, sowie die begrenzte Eignung der gewonnenen Daten für pharmakoepidemiologische Fragestellungen.

UAW-Meldungen können durch den Primärmelder mittels des Swissmedic-Formulars oder einer elektronischen Meldung (Electronic Vigilance System, EViS Meldeportal) an die RPVZ gesendet werden (beide auf www.swissmedic.ch/marktueberwachung). Bestimmte RPVZ ermöglichen die informelle Meldung über E-Mail, Telefon oder das digitale Informationssystem des Spitals. Notwendige Zusatzinformationen können dann durch das RPVZ direkt in den Akten eingeholt werden. Dadurch ist der Zeitaufwand für die Melder minimal.

Die Meldungen sollten alle verfügbaren Daten, die zur Beurteilung der UAW relevant sind, enthalten. Neben dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Medikamentenexposition und UAW, dem Verlauf eines allfälligen Dechallenge/Rechallenge, dem Schweregrad der UAW sowie ihrer

Auflistung in der Schweizer Arzneimittelinformation ist vor allem der klinische Verlauf mit dem «outcome» wichtig (Tab. 2).

Tabelle 2: Faktoren zur Beurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW).

Intrinsische Faktoren

Zeitlicher Zusammenhang

Dechallenge/Rechallenge mit dem Medikament (Absetzen bzw. Wiederbeginn der verdächtigten Substanz mit Reduktion/Verbesserung der UAW bzw. Wiederauftreten der UAW)

Ausschluss anderer Ursachen

Pathophysiologische Plausibilität

Präsenz von Risikofaktoren

Spezifische Evidenz auf Grund von diagnostischen Befunden

Extrinsische Faktoren

Schweizer Fachinformation (www.swissmedicinfo.ch)

Informationen in Pharmacovigilance-Datenbanken

Weitere medizinische Datenbanken (PubMed, Microdex™, Rote Liste, Pharmavista, usw.)

Bei der Beurteilung der Kausalität (imputability) zwischen Arzneimittelexposition und UAW verwendet das RPVZ extrinsische und intrinsische Evidenz, analog den international gültigen WHO-Kriterien. Gemeint sind damit Chronologie der Ereignisse, Pathophysiologie und Risikofaktoren sowie die Beschreibung der UAW in der Fachinformation und/oder der wissenschaftlichen Literatur.

Nach Erkennung potentieller Signale können verschiedenste Massnahmen durch die Behörde gemäss Gesetzgebung (HMG Art. 66) ergriffen werden (Tab. 3).

Tabelle 3: Massnahmen durch die Behörde bei arzneimittelsicherheitsrelevanten Signalen gemäss HMG Art. 66.

Beanstandungen aussprechen und eine angemessene Frist zur Wiederherstellung des rechtmässigen Zustandes ansetzen

Bewilligungen und Zulassungen sistieren oder widerrufen

Betriebe schliessen

Gesundheitsgefährdende oder nicht den Vorschriften dieses Gesetzes entsprechende Heilmittel beschlagnahmen, amtlich verwahren oder vernichten

Das Vertreiben und Abgeben von Heilmitteln, die Ein- und Ausfuhr sowie den Handel im Ausland von der Schweiz aus verbieten und den unverzüglichen Rückruf von Heilmitteln vom Markt oder die Verbreitung von schadenverhütenden Verhaltensempfehlungen anordnen

Gerade schwerwiegende, seltene oder bisher nicht oder nur teilweise bekannte UAW sollten an eines der sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren gemeldet werden.

Meldungen werden hier anhand intrinsischer (v.a. zeitlich, Pathophysiologie, Risikofaktoren) und extrinsischer (Beschreibung in der Fachinformation und der wissenschaftlichen Literatur) Kriterien bewertet und in anonymisierter Form an Swissmedic weitergeleitet.

Regulatorische Schritte wie Dokumentation und Erläuterung in der Fachinformation (aktualisierte Version unter www.swissmedicinfo.ch) oder andere risikomindernde Massnahmen werden nötigenfalls durch die Behörde eingeleitet.

Die öffentliche Kommunikation relevanter Themen der Arzneimittelsicherheit sensibilisiert Fachpersonen und erhöht die Patientensicherheit sowohl des Einzelnen als auch der Allgemeinheit im Sinne der «Volksgesundheit» (public health).

Das Wichtigste für die Praxis

- Das bewährte Pharmacovigilance-System der Schweiz wurde 2015 in einer WTO-Ausschreibung bestätigt und wird seit 1.1.2016 mit neuen Verbindlichkeiten fortgeführt.
- Die Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist wichtig im Sinne der Arzneimittelsicherheit beim einzelnen Patienten, der Nutzen-Risiko-Abwägung einer Substanz sowie auch einer Pharmakotherapie im

Hinblick auf die Volksgesundheit (public health) und Pharmakoökonomie.

- Bisher nicht bekannte oder schwerwiegende UAW sowie in der Fachinformation nicht oder ungenügend beschriebene UAW und Qualitätsmängel von Heilmitteln müssen daher gemäss aktueller Gesetzeslage an eines der sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren in der Schweiz gemeldet werden.
- Diese Zentren beurteilen die Meldungen und leiten sie in anonymisierter Form an Swissmedic weiter, wo verschiedenste Massnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden können.

Verdankungen

Die Autoren danken folgenden RPVZ-Mitarbeiter/innen: Raffaella Bertoli, Laura Andreocchi, Marco Bissig, Enos Bernasconi, Ursula Winterfeld, Alexandra E. Rätz Bravo, Sarah Hofmann

Disclosure statement

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht. Swissmedic wurde über die vorliegende Publikation vorgängig benachrichtigt. Die dargestellten Aspekte geben die Meinung der Autoren wieder und nicht die einer regulatorischen Behörde.

Korrespondenz

Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Facharzt Allgemeine Innere Medizin,
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
[Stefan.Weiler\[at\]jusz.ch](mailto:Stefan.Weiler[at]jusz.ch)

Literatur

- Swissmedic-Website: Pharmacovigilance www.swissmedic.ch/marktueberwachung/
- Aktualisierte Schweizer Arzneimittelinformationen: www.swissmedicinfo.ch
- Uppsala Monitoring Centre. VigiBase™ - WHO individual case safety report (ICSR) database system. Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>

Zusätzliche Literaturhinweise zu den Fällen 2 und 4

Fall 2:

1. Shaikh MF, Baqai TJ, and Tahir H., Acute brachial neuritis following influenza vaccination. BMJ Case Rep, 2012. 2012.

2. Feinberg JH and Radecki J. Parsonage-Turner syndrome. *HSS J.* 2010;6(2): 199-205.

Fall 4:

1. Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2014;124(6):899-906.
2. Hobeika L, Self SE, Velez JCQ. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. *BMC Nephrol.* 2014;15:156.
3. Sullivan MR, Danilov AV, Lansigan F, Dunbar NM. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2015;30:308-10.
4. Qaqish I, Schlam IM, Chakkera HA, Fonseca R, Adamski J. Carfilzomib: a cause of drug associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016.
5. Lodhi A, Kumar A, Saqlain MU, Suneja M. Thrombotic microangiopathy associated with proteasome inhibitors. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):632-6.
6. Lataifeh AR, Nusair A. Fatal pulmonary toxicity due to carfilzomib (Kyprolis™). *J Oncol Pharm Pract.* 2015.
7. Kwong YL. Fatal pulmonary hemorrhage after carfilzomib treatment in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2015;94:1425-6.

Regulatory

Elektronische Übermittlung von Pharmacovigilance-Meldungen: zu beachten!

Wir erinnern daran, dass seit dem 1. September 2016 die Weiterleitung von UAW-Meldungen aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren an betroffene Firmen durch Swissmedic ausschließlich **elektronisch** via Gateway oder EIViS erfolgt. Weitere Informationen sind unter folgendem Link zu finden:

[Neuerungen zu elektr. Meldungen in der Pharmacovigilance vom 18.07.2016](#)

Firmen, die bereits via Gateway oder EIViS an Swissmedic melden, sollen zudem **die medizinische Bewertung der Einzelfälle nicht** per E-Mail oder als EIViS-Anhang übermitteln. Wie bereits mehrfach mitgeteilt, muss die medizinische Bewertung im Feld «sender's comment» gemacht werden (siehe auch Vigilance-News Edition 16, Mai 2016). Sofern der dort zur Verfügung stehende Platz von 2'000 Zeichen nicht ausreicht, kann die Fortsetzung im Feld «case narrative» erfolgen.

Follow-up-Meldungen: Was ist zu beachten?

Die Informationen in Fällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind im Allgemeinen unvollständig, wenn die Fälle initial gemeldet werden. Im Idealfall sollten für alle Fälle umfassende Angaben verfügbar sein, in der Praxis müssen aber bei ausgewählten Meldungen zusätzliche Informationen eingeholt werden. Das gilt insbesondere bei Spontanmeldungen.

Swissmedic geht davon aus, dass die Zulassungsinhaberinnen den Empfehlungen der Arbeitsgruppe CIOMS V folgen, die nachfolgend zusammengefasst sind:

1. Um den grösstmöglichen Nutzen aus Follow-up-Bemühungen zu ziehen, müssen die Meldungen nach Wichtigkeit priorisiert werden.
2. Fällen, die sowohl schwerwiegend als auch unerwartet sind, ist die höchste Priorität zuzuordnen, gefolgt von schwerwiegenden erwarteten Fällen und nicht-schwerwiegenden unerwarteten Fällen.
3. Bei nicht-schwerwiegenden erwarteten Fällen wird kein Follow-up empfohlen, wenn alle vier für einen gültigen Fall erforderlichen Kriterien vorliegen, und zusätzlich die Angaben zum Land und zur Quelle der Meldung (Arzt, Literatur, Anwalt des Patienten, usw.).
4. Die Ausführlichkeit der beim Follow-up einzuholenden Informationen sollte in erster Linie dadurch bestimmt sein, wie schwerwiegend und unerwartet die Wirkungen sind (für Einzelheiten siehe S. 129–130 des Berichts der Arbeitsgruppe CIOMS V).
5. Bei einem schwerwiegenden Fall – insbesondere wenn er zusätzlich unerwartet auftritt – und wenn die UAW zum Zeitpunkt der Erstmeldung noch vorhanden war, ist es wichtig, das Follow-up so lange weiterzuführen bis der Ausgang bekannt ist oder bis sich der Zustand stabilisiert hat (z. B. bei akutem Nierenversagen, wenn der Patient noch dialysiert wird). Wie lange das Follow-up weitergeführt wird, ist individuell zu beurteilen.
6. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, ein Follow-up nach einem unerwarteten tödlichen Ausgang oder lebensbedrohlichen Ereignis innerhalb von 24 Stunden einzuholen.

7. Alle Versuche zu Follow-up-Informationen zu gelangen, sind (ob erfolgreich oder nicht) als Bestandteil der Unterlagen zum Fall zu dokumentieren.
8. Wenn der erste schriftliche Follow-up-Versuch zu einem schwerwiegenden oder einem nicht-schwerwiegenden unerwarteten Fall zu keiner zufriedenstellenden Antwort führt, ist ein zweiter Follow-up-Brief innert spätestens vier Wochen nach dem ersten Brief zu senden.
9. An Personen, die Follow-up-Informationen liefern, sollte ein Bestätigungsschreiben versandt werden. Ausserdem sollten ihnen relevante Informationen mitgeteilt werden (z. B. dass das Unternehmen gegenwärtig die Fachinformation überarbeitet).
10. Wenn alle Versuche fehlschlagen, zu den relevanten Follow-up-Informationen zu gelangen, sollte gegebenenfalls die Aufsichtsbehörde darüber informiert werden, insbesondere bei wichtigen Fällen. Diese kann dann den Fall in ihren Unterlagen «schliessen».

Literatur

Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V, Genf 2001

Statistischer Rückblick 2015

Humanarzneimittel-Vigilance

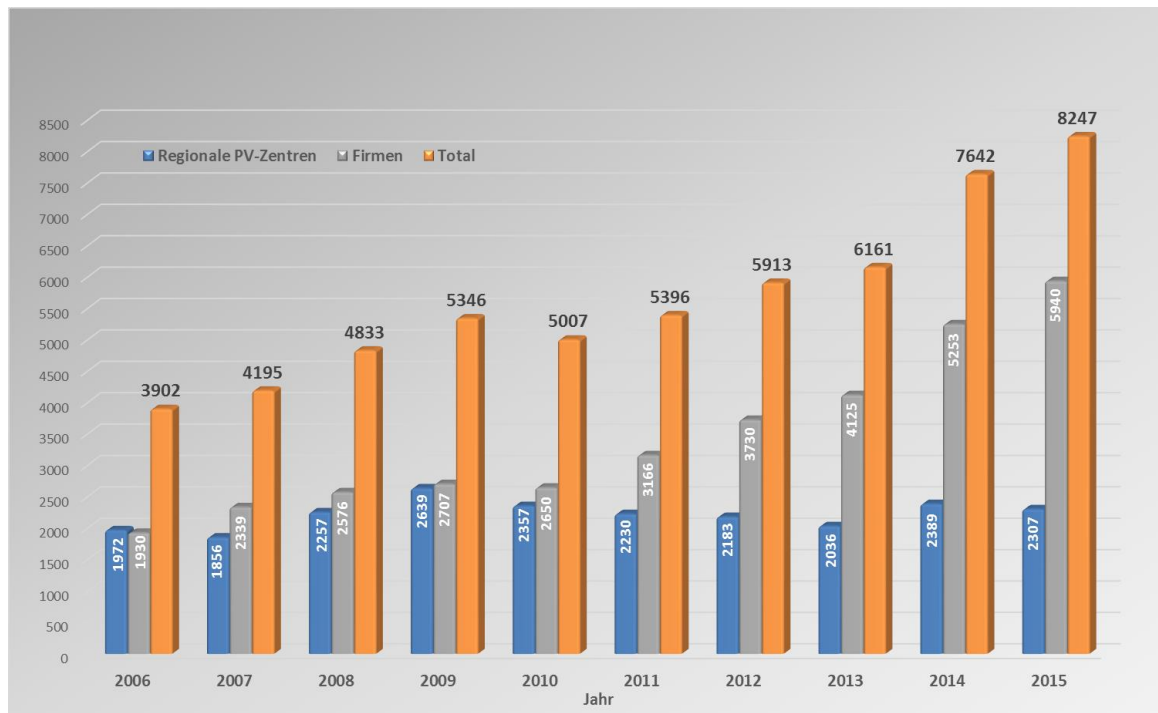
Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Auftrag von Swissmedic in sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst.

Die meldenden Fachleute erhalten eine entsprechende Rückmeldung. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

Aktivitäten

- Swissmedic hat 8'247 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen (UAW) von Arzneimitteln erhalten. Übermittelt wurden diese von den sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) mit 2'307 und von der Industrie mit 5'940 Meldungen. Wie in den Vorjahren, kam es wiederum zu einer starken Zunahme der eingehenden Meldungen (7,1 %), die vor allem auf einem Anstieg des Meldevolumens der Firmen beruht. Die Anzahl der Follow-ups zu den Meldungen wird neu zusätzlich erfasst, da hier eine starke Zunahme der Meldungen im Verlauf des Jahres beobachtet wurde und diese Meldungen arbeitsintensiv sind (2'156 Follow-ups).
- Aus den von der Schweiz eingegangenen UAW-Meldungen wurden 26 Signale generiert, die 87 Arzneimittel betrafen und vertieft abgeklärt wurden.
- Rund 70 % der Firmenmeldungen erreichten Swissmedic elektronisch über den Pharmacovigilance-Gateway. 2015 konnten neun weitere Firmen aufgeschaltet werden. Mit einem weiteren Abschluss im Januar 2016 sind 16 Firmen, alle mit grösserem Meldevolumen, aufgeschaltet.
- Über das im Oktober 2014 in Betrieb genommene Online-Meldeportal EIViS (*Electronic Vigilance System*) können medizinische Fachpersonen beobachtete UAW online an eines der Regionalen Pharmacovigilance-Zentren übermitteln. Im Berichtsjahr hat Swissmedic 115 Meldungen von medizinischen Fachpersonen über das Portal erhalten. Auch pharmazeutische Unternehmen ohne Gateway-Anbindung zur Swissmedic-Datenbank können ihre Meldungen mit EIViS elektronisch Swissmedic zukommen lassen. Per Ende Jahr waren 62 Firmen aufgeschaltet.
- Alle bei Swissmedic eingehenden UAW-Meldungen werden in der nationalen Datenbank VigiFlow gesammelt und bearbeitet. Diese Datenbank entspricht nicht mehr vollständig den heutigen Anforderungen an ein modernes Pharmacovigilance-Tool. Swissmedic beabsichtigt daher bis spätestens Anfang 2018 VigiFlow durch ein zeitgemässes «Adverse Event Reporting System» (AERS) abzulösen. Im Rahmen des Projektes wurde ein Pflichtenheft ausgearbeitet. Die WTO-Ausschreibung für die neue Datenbank erfolgte am 8. Dezember 2015.

Grafik 1: Meldefrequenz Pharmacovigilance-Zentrum Swissmedic, über die letzten 10 Jahre



Vaccinovigilance

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen

Im Jahr 2015 gingen bei Swissmedic 278 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization, AEFI*) in der Schweiz ein. Das waren fast gleich viele Fälle wie 2014 (296 Meldungen) und wesentlich mehr Meldungen als 2013 (138 Meldungen). Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2015 verabreichten Impfstoffe und -dosen vorliegen, sind keine eindeutigen Schlussfolgerungen zur Meldderate möglich. Wie 2014 wurde auch 2015 eine erhebliche Zahl von AEFI (80 Meldungen 2015 bzw. 106 Meldungen 2014) aus früheren Jahren nachträglich an Swissmedic gemeldet. Diese sind in der vorliegenden Auswertung ebenfalls

berücksichtigt. Aus diesen älteren, 2015 nachträglich eingereichten AEFI-Meldungen resultierten jedoch keine neuen Sicherheitssignale. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Seit 2010 werden wichtige Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit Impfungen von Expertinnen und Experten des *Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC)* diskutiert und evaluiert. Eine erhöhte AEFI-Meldderate mit anschliessender wissenschaftlicher Evaluation relevanter Fälle kann zu risikomindernden Massnahmen führen, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

Link: [Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen 2015](#)

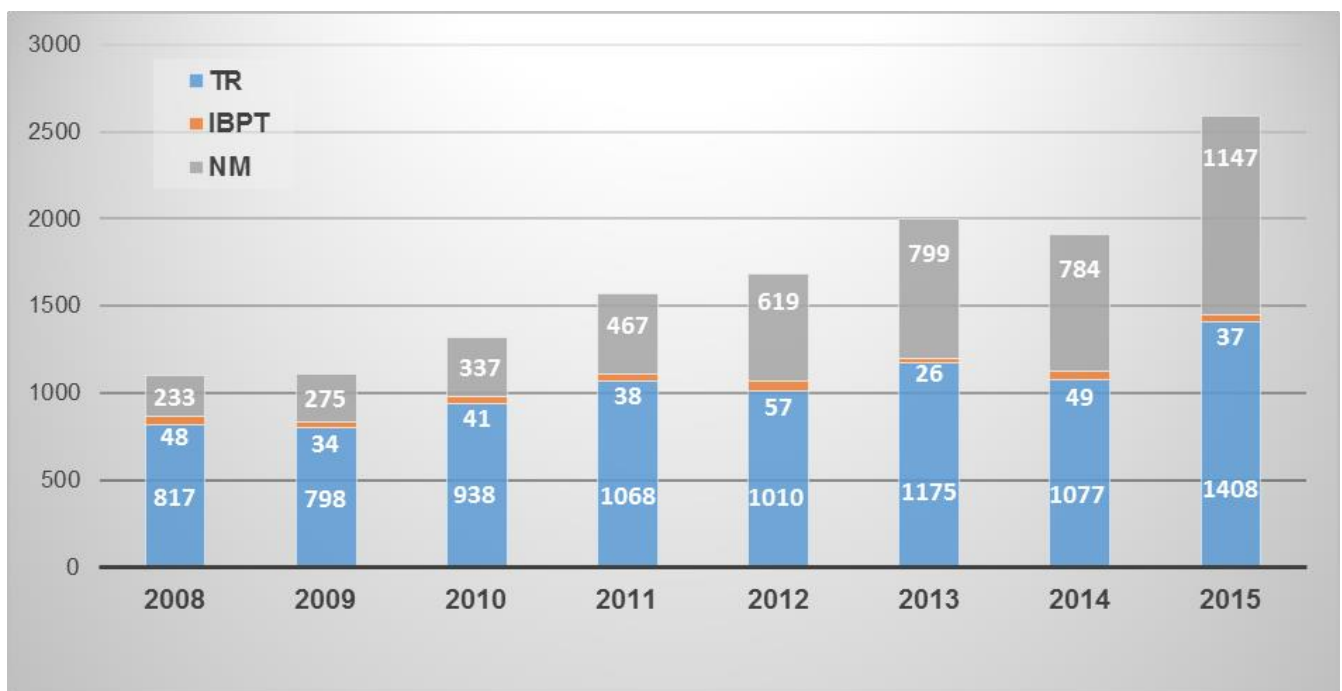
Haemovigilance

Aktuelle Zahlen und wichtige Erkenntnisse für die Transfusionssicherheit in der Schweiz

Das Haemovigilance-Meldesystem soll Zwischenfälle bei der Herstellung und Verabreichung von Blutkomponenten sowie schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei Spendern oder Empfängern von Blutkomponenten erfassen.

Die gewonnenen Daten ermöglichen gezielte Massnahmen, um die Sicherheit bei der Anwendung von Blut und labilen Blutprodukten zu verbessern. 2015 hat die Zahl der gemeldeten Transfusionsreaktionen und Beinah-Fehltransfusionen stark zugenommen (Grafik 1). Dies ist kein Hinweis auf schlechtere Qualität in den Spitälern, sondern geht im Gegenteil mit erhöhtem Qualitätsbewusstsein und besserem Meldeverhalten einher.

Grafik 1: Gemeldete Vorkommnisse im zeitlichen Verlauf (2008–2015)



TR = Transfusionsreaktion

IBPT = Inkorrektes Blut-Produkt transfundiert/Fehltransfusion

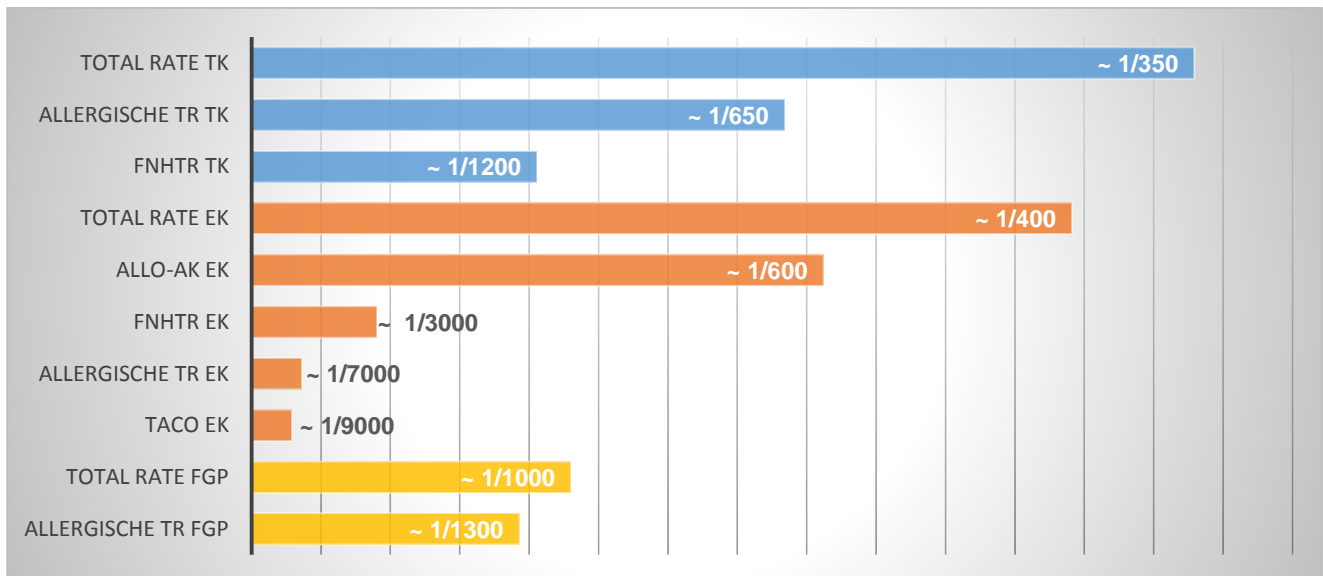
NM = Near-Miss (Beinah-Fehltransfusion)

Grafik 1 zeigt die Anzahl der gemeldeten Vorkommnisse im Vergleich zu den Vorjahren. Der Anstieg ist auf die zunehmende Melde-Compliance zurückzuführen und nicht auf ein erhöhtes Risiko von Transfusionsreaktionen. Auch die ansteigende Zahl der Beinah-Fehltransfusionen ist kaum aufgrund einer erhöhten Fehleranfälligkeit in den Transfusionsprozessen zustande gekommen; die Zahl der Fehltransfusionen, die effektiv stattgefunden haben, hat nicht zugenommen.

Transfusionsreaktionen nach Produkten

Die drei labilen Blutprodukte Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Plasma (FGP=Frisch Gefrorenes Plasma) haben unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten von Transfusionsreaktionen (Grafik 2).

Grafik 2: Melderaten 2015 per Produkt



EK = Erythrozytenkonzentrate, **TK** = Thrombozytenkonzentrate, **FGP** = Frisch Gefrorenes Plasma,
TR = Transfusionsreaktion, **FNHTR** = Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion,
TACO = Transfusion Associated Circulatory Overload, **Allo-AK** = Antikörper, durch Allo-Immunisierung entstanden.

Grafik 2 zeigt die produktespezifische Melderate. Während bei Plasma die allergischen Reaktionen den weitaus grössten Anteil der Gesamtmeldungen ausmachen, ist dieser Anteil bei den EK klein. Hingegen kommen Volumenüberlastungen vorwiegend bei EK-Transfusionen vor. Bei den TK ist gut die Hälfte der Reaktionen allergischer Natur.

Im Haemovigilance-Jahresbericht 2015 werden als weitere Erkenntnisse thematisiert:

- die teils unterschätzte Gefahr der Volumenüberlastung durch rote Blutkörperchen;
- die international stark beachtete Evaluation der schweizweiten Pathogen-Inaktivierung von Blutplättchen sowie
- die Schutzmassnahmen und Neuerungen im Bereich der transfusionsübertragbaren Infektionskrankheiten.

Link: [Haemovigilance Jahresbericht 2015](#)

Tierarzneimittel-Vigilance

Meldungen zu von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Im Jahr 2015 wurden 292 Meldungen erfasst, was einer Zunahme von fast 9 % gegenüber 2014 (268 Meldungen) entspricht. Wie in früheren Jahren wurden die Meldungen mehrheitlich durch die Vertriebsfirmen (206 Meldungen, 70,5 % der Gesamtanzahl) eingereicht, gefolgt von 40 Meldungen (13,7 %), welche direkt von praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten übermittelt wurden. Weitere 42 Meldungen wurden im Rahmen der Beratungen von *Tox Info Suisse* aufgenommen und anschliessend an Swissmedic übermittelt (14,4 %); die restlichen 4 Meldungen von Ämtern oder Tierbesitzern. Die Verteilung der Meldungen auf die betroffenen Zieltierarten ist ebenfalls mit den früheren Jahren vergleichbar: Am häufigsten wurde über unerwünschte Wirkungen bei Hunden (198 Meldungen) und Katzen (42 Meldungen) berichtet. Die Kleintiere bilden somit mit 85 % der Meldungen die grösste Gruppe. Ausländische Meldesysteme zeigen ein ähnliches Muster: Im Jahre 2014 betrafen in Grossbritannien mehr als 83 % von insgesamt 5592 Meldungen Kleintiere¹, in Deutschland ca. 77 % von 1062 Meldungen². In abnehmender Häufigkeit betrafen die weiteren eingereichten Meldungen Rinder oder Kälber (31 Meldungen, 10,6 %) sowie Pferde (8 Meldungen, 2,7 %). Für alle anderen Zieltierarten gingen weniger als 5 Meldungen ein. Schliesslich wurden 5 Meldungen zu Reaktionen eingereicht, die bei Personen auftraten, welche Tierarzneimittel bei Tieren angewendet hatten. In 3 dieser Fälle kam es zu allergischen Reaktionen in Form von Konjunktivitis, Asthma oder Dyspnoe, die bei den Anwendern nach Behandlung ihrer Tiere mit

Antiparasitika auftraten. Eine Meldung betraf Handverfärbungen nach Anwendung eines Sprays, welches einen Farbstoff enthält (!), und ein Tierbesitzer beklagte blutigen Nasenausfluss, nachdem er seinem Hund ein Halsband angelegt hatte. Eine solche Reaktion wurde bisher nie beschrieben und konnte nicht in ursächlichen Zusammenhang mit dem eingesetzten Präparat gebracht werden.

Tabelle 1 präsentiert die eingegangenen Meldungen sortiert nach ATCvet Code mit einer spezifischen Aufteilung für Hunde und Katzen. In Analogie zu früheren Jahren³ wurden am häufigsten unerwünschte Wirkungen durch Antiparasitika (161 Meldungen, 55,1 %) gemeldet. In abnehmender Häufigkeit folgten nicht-steroidale Entzündungshemmer (26 Meldungen, 8,9 %) sowie Antiinfektiva (24 Meldungen, 8,2 %). Für alle anderen Wirkstoffgruppen lagen weniger als 15 Meldungen (5 % der Gesamtanzahl) vor.

Über das ganze Jahr 2015 bearbeitete *Tox Info Suisse* 38'396 Anfragen, wovon in 1786 Fällen Tiere betroffen waren. Gemäss einer vertraglichen Abmachung wurden 93 Fälle von Tierarzneimittlexpositionen bei Tieren an Swissmedic weitergeleitet. Antiparasitika, Entzündungshemmer und Antiinfektiva waren am häufigsten involviert. Auf Grund von teilweise lückenhaften Daten wiesen nur 42 der übermittelten Fälle Minimal Kriterien für eine Aufnahme in die Datenbank auf. 73,8 % (31) dieser Fälle betrafen akzidentelle Aufnahmen von Tabletten, am häufigsten von Entzündungshemmern durch Hunde, aber auch durch 4 Katzen und meistens in Überdosis. So nahm ein 22 kg schwerer Hund unbekannter Rasse zwischen 7 und 10 Tabletten mit 100 mg Carprofen pro Tablette auf, was einer 8- bis 11fachen Überdosierung entspricht. Solche akzidentellen Aufnahmen werden durch die Zugabe von Aromastoffen in den Tabletten stark begünstigt⁴.

¹ Davis G, Cooles S, Diesel G, Blenkinsop J. Summary of suspected adverse events, 2014. *Vet. Rec.* 2016, 178: 187–189.

² Von Krüger X., Ibrahim C.: Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2014. *Dtsch Tierärzteblatt.* 2015, 2015 (05): 662-669.

³ Müntener C., Bruckner L., Kupper J., Althaus FR., Schäublin M.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2012. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2015, 155: 613–620.

⁴ Köppen M.: Nur eine Frage des Geschmacks? Aromatisierte Tierarzneimittel. *Dtsch. Tierärzteblatt.* 2014, 9: 1242-1248.

Ein entsprechender Warnhinweis ist in der Arzneimittelinformation aller betroffenen Präparate enthalten. Die meisten Tiere waren zur Zeit der Beratungen durch *Tox Info Suisse* asymptomatisch oder hatten die Tabletten bereits erbrochen, so dass in den meisten Fällen keine Zusatzinformation zum weiteren Verlauf erhalten werden konnte.

Bei 62 Meldungen (21,2 % der Gesamtanzahl) konnte zwischen der Anwendung eines Präparates und der gemeldeten Reaktion eindeutig ein Zusammenhang etabliert werden, bei 107 Fällen (40,8 %) wurde mindestens eine mögliche alternative Ursache identifiziert (Kausalität «möglich») und bei 12 Fällen konnte ein Zusammen-

hang zwischen Präparat und unerwünschter Reaktion eindeutig ausgeschlossen werden. Bei den restlichen 111 Fällen (42,4 %) gab es für eine definitive Kausalitätsbeurteilung zu wenige Informationen.

Im Laufe des Jahres wurden insgesamt 8 Signale identifiziert. Fünf wurden aus periodischen Berichten über die Sicherheit (PSUR) identifiziert, eines aus den in der Schweiz erhaltenen Meldungen und die restlichen zwei infolge interner Überprüfungen. In allen Fällen wurde die Arzneimittelinformation der Präparate angepasst.

Tabelle 1

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% der Gesamtanzahl)		
	Alle Spezies	Hund	Katze
QA: Gastrointestinaltrakt	9 (3,0%)	2 (1,0%)	1 (2,4%)
QB: Blut und blutbildende Organe	4 (1,4%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	10 (3,4%)	7 (3,5%)	3 (7,1%)
QD: Dermatologika	4 (1,4%)	3 (1,5%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	3 (1,0%)	2 (1,0%)	1 (2,4%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	16 (5,5%)	10 (5,1%)	5 (11,9%)
QJ: Antiinfektiva	24 (8,2%)	5 (2,5%)	3 (7,1%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	8 (2,7%)	6 (3,0%)	2 (4,8%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	26 (8,9%)	21 (10,6%)	3 (7,1%)
QN: Nervensystem	15 (5,1%)	6 (3,0%)	2 (4,8%)
QP: Antiparasitika	161 (55,1%)	130 (65,7%)	17 (40,5%)
QS: Sinnesorgane	4 (1,4%)	4 (2,0%)	0
QV: Verschiedenes	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	6 (2,0%)	1 (0,5%)	5 (11,9%)
ALP registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte, etc.	1 (0,3%)	0	0
Total	292	198	42

Aufteilung der im Jahr 2015 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Mitteilungen zur Heilmittelsicherheit

- 01.11.2016
HPC – Hepatitis E bei Transplantatempfängern
 In Europa werden Hepatitis E Virus (HEV) Infektionen durch Nahrungsmittel beobachtet, und in seltenen Fällen auch Übertragungen durch Bluttransfusionen.
- 12.10.2016
HPC – Valproat (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproat Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)
 Risiken während der Schwangerschaft – Ausgabe einer Patientenkarte
- 23.09.2016
DHPC – Tarceva® (ERLOTINIB)
 Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Tumor ohne EGFR-aktivierende Mutationen ohne Nutzen – Indikationseinschränkung
- 20.09.2016
DHPC – TYSABRI® (Natalizumab)
 Risiko von PML (progressive multifokale Leukoencephalopathie) – Aktualisierung der Massnahmen
- 16.09.2016
DHPC – Adempas® (Riociguat)
 Erhöhte Mortalität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP): Neue Kontraindikation
- 31.08.2016
DHPC – Trasylo® (Aprotinin)
 Einschränkung der Indikation und neue Sicherheitsinformationen zur Aufhebung der Sistierung
- 17.08.2016
DHPC – BCR ABL Tyrosinkinaseinhibitoren Bosutinib (Bosulif®), Dasatinib (Sprycel®), Imatinib (Glivec®), Glivec® GIST, Imatinib Sandoz, Imatinib-Teva®, Imatinib Zentiva®), Nilotinib (Tasigna®), Ponatinib (Iclusig®)
 Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung
- 09.08.2016
DHPC – Erivedge® (Vismodegib)
 Risiko eines vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses bei Anwendung von Erivedge® bei nicht abgeschlossener Skelettreife
- 29.07.2016
DHCP - Trobalt® (Retigabin)
 Weltweite VertriebsEinstellung
- 27.07.2016 **s. auch Nachtrag vom 03.08.2016**
DHPC - Remeron® (Mirtazapin)
 Risiko von Rhabdomyolyse für Mirtazapin-haltige Arzneimittel

- 21.07.2016
DHPC – Low-Dose Methotrexat bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis
 ANWENDUNG NUR 1 MAL WÖCHENTLICH
 Massnahmen, um akzidentelle Überdosierungen durch tägliche Anwendung zu verhindern
- 18.07.2016
DHPC – Blincyto® (Blinatumomab)
 Risiko von Pankreatitis
- 29.06.2016
HPC - Infliximab (Remicade® und Biosimilars von Infliximab: Inflectra®, Remsima®)
 Risiko von Zervixkarzinomen bei Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) unter Behandlung mit Infliximab
- 10.06.2016
DHPC – Gilenya®: Vereinzelte Fälle von PML bei MS-Patienten
 Information zur Überwachung des grossen Blutbildes

Allgemeine Mitteilungen

- 11.10.2016
Internationales Treffen der Zulassungsbehörden in Interlaken eröffnet: Swissmedic vereinbart engere Zusammenarbeit mit der britischen Partnerbehörde
 Bundesrat Alain Berset hat heute in Interlaken das internationale Treffen der Leiter der Arznei- und Heilmittelbehörden eröffnet.
- 21.09.2016
Haemovigilance Bericht 2015
 Aktuelle Zahlen und Erkenntnisse für die Transfusionssicherheit in der Schweiz
- 13.09.2016
Wichtige Mitteilung zu GlucaGen® Novo Nordisk Hypo-Kit
 Vorsorglicher Rückruf der Chargen FS6X327 und FS6X986 in der Schweiz
- 12.08.2016
Arzneimittelwerbung: Praxisänderung hinsichtlich Vorkontrolle
 Inkrafttreten: 1. Januar 2017
- 03.08.2016
Venöse Thromboembolien unter kombinierten oralen Kontrazeptiva – aktualisierte Zahlen
 Die Liste «Spontanmeldungen aus der Schweiz zu hormonalen Kontrazeptiva und venösen Thromboembolien» (Stand 30.06.2016) wurde aktualisiert.
- 20.07.2016
Ausbau Swissmedic eGovernment Portal
 Registrierte und berechtigte Nutzer von Firmen mit Betriebsbewilligung können künftig einen grossen Teil der Korrespondenz direkt und ohne Papierverkehr elektronisch abwickeln.
- 18.07.2016
Neuerungen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance
 Seit Anfang Oktober 2014 können medizinische Fachpersonen und pharmazeutische Firmen Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen direkt über das Internet melden.

- 08.07.2016 s. auch Update vom 22.07.2016 und 18.08.2016
Rückruf von Einweg-Waschhandschuhen "SINAQUA™ Dermal Glove" wegen Gefahr bakterieller Infektionen
- 04.07.2016
Treffen der ICH in Lissabon, Portugal vom 11. bis 16. Juni 2016
Das International Council for Harmonisation (ICH) traf sich vom 11. bis 16. Juni 2016 in Lissabon, Portugal.
- 01.07.2016
Nachtrag 8.8 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft
Der Institutsrat hat den Nachtrag 8.8 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. Juli 2016 in Kraft gesetzt.
- 28.06.2016
Massnahmenplan gegen illegale Frischzellen-Therapien abgeschlossen
Das Fazit zum Abschluss der Aktion
- 23.06.2016
Praxisänderung zu kosmetischen Indikationen
- 09.06.2016
Aktionswoche «PANGEA»: Anstieg illegaler Arzneimittelimporte in die Schweiz gestoppt
Medienmitteilung
- 03.06.2016
Der neue Swissmedic-Geschäftsbericht ist da
Ein ganzes Jahr Arbeit von 424 Personen, zusammengefasst auf 90 Seiten: Das ist der neue Swissmedic-Geschäftsbericht.
- 30.05.2016
Umfrage zum Revisionsprogramm der Präparate-Monographien der Pharmacopoea Helvetica 11

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