

# Vigilance-News

Edition 21 – November 2018

---

## In dieser Ausgabe

---

- Updates zu Isotretinoin und DOAK
- Verwechslungen von Amphotericin B-Zubereitungen
- Gastartikel: RPVZ Zürich und RPVZ Ticino
- Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis
- Statistischer Rückblick 2017

---

## Impressum

---

### Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill

### Autoren

Lorenz Amsler, Véronique Ditesheim, Dirk Essers, Thomas Munz, Martina Schäublin, Thomas Schochat, Thomas Schwartz, Valeriu Toma

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

### Gastautoren

Stefan Weiler – RPVZ Zürich

Laura Müller, Raffaella Bertoli, Markus Bissig, Alessandro Ceschi – RPVZ Ticino

### Kontakt

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

---

## Newsletter abonnieren

---

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

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

### Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

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

Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS:  
[www.swissmedic.ch/elvis](http://www.swissmedic.ch/elvis)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>Arzneimittelsicherheit und Signale</b>	<b>4</b>
Medizinische Überwachung psychiatrischer Störungen bei Patienten mit schwerer Akne unter oraler Isotretinoinbehandlung – Update	4
Entwicklung, Zulassung und Sicherheit von Antidoten für die Substanzklasse der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) – Update	9
Günstiges Akuttoxizitätsprofil von Morclofon bei Kindern	11
Der interessante Fall: Unerwartete Schockursache bei einem Patienten mit Tachykardiomyopathie	12
Verwechslungen von Amphotericin B-Zubereitungen: Gefahr der Überdosierung	13
<b>Gastartikel</b>	<b>16</b>
Pharmacovigilance, Arzneimittelsicherheit und Wissenstransfer: The Swiss RPVC Approach	16
Konsum, Off-Label-Use und verschreibende Personen von Quetiapin in Tessiner Altersheimen	24
<b>Regulatory</b>	<b>29</b>
Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis – Eine Einführung mit Beispielen	29
Periodic Safety Update Reports (PSUR) – Wichtiges Standbein der Arzneimittelsicherheit	32
<b>Statistischer Rückblick 2017</b>	<b>36</b>
Humanarzneimittel-Vigilance	36
Vaccinovigilance	37
<b>Informationen auf der Webseite von Swissmedic</b>	<b>38</b>
Healthcare Professional Communication	38
Allgemeine Mitteilungen	38

## Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Es gibt im Lebenszyklus eines Arzneimittels verschiedene Phasen und Methoden, um potentielle Risiken zu erfassen.

Bei der Neuzulassung eines Arzneimittels reicht die zukünftige ZulassungsinhaberIn Unterlagen zur Wirksamkeit und Qualität wie auch zur Arzneimittelsicherheit ein. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird mittels pharmakologischen Prüfungen und insbesondere durch klinische Studien während der Zulassungsphase festgelegt.

Da aber in den klinischen Studien nicht alle Risiken, z. B. bei bestimmten Patientenpopulationen und/oder seltene Risiken, erkannt werden, sind Spontanmeldungen zu unerwarteten unerwünschten Wirkungen (UAW) nach der Zulassung eines Arzneimittels wertvolle Hinweise auf ein bestimmtes Sicherheitssignal.

Dabei spielen die Erfassung einzelner UAW-Meldungen sowie Beobachtungsstudien nach breiter bzw. langjähriger Anwendung eine wichtige Rolle. Bereits bekannte Risiken und die daraus resultierenden risikomindernden Massnahmen sind regelmässig zu überprüfen, vor allem ob neue Erkenntnisse eine Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfordern könnten. Diese Bedingung gilt bei neuen Wirkstoffen, wie z. B. den Antidoten für die Substanzklasse der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), genauso wie bei seit längerem bekannten Arzneimitteln. In dieser Edition der Swissmedic Vigilance-News berichten wir über Updates zu Isotretinoin und psychiatrischen Störungen, Überdosierungsgefahr bei Verwechslungen von Amphotericin B-Zubereitungen, sowie über das Toxizitätsprofil von Morclofon.

Einen periodischen Überblick zur Evaluation allfälliger Risiken und Signale liefert der PSUR (Periodic Safety Update Report) eines Arzneimittels, der von der entsprechenden ZulassungsinhaberIn erstellt wird. Ein Beitrag über PSUR veranschaulicht dies näher.

Aktuelle Veränderungen in der Arzneimittelsicherheit zeigen auch die Jahresstatistiken 2017 der Pharmaco- und Vaccinovigilance.

Gerade in der Vigilance sind Information und Rückmeldung der betroffenen Patientengruppen sowie der medizinischen Fachpersonen von grosser Bedeutung. Der «Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis» wurde entwickelt, um Patienten vor Transfusionsfehlern und daraus entstehenden Schäden zu schützen.

Die Überwachung vor Ort in Spitälern wie auch in anderen Institutionen ist für die Sicherheit von Heilmitteln essentiell. Dies zeigt der Gastbeitrag über Quetiapin in Tessiner Altersheimen vom Regionalen Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) Ticino deutlich.

Ein weiterer Gastbeitrag, diesmal vom RPVZ Zürich, schildert ausführlich die Arbeit der «RPVZ-Kollaboration» am Beispiel eines Fallberichts. Die Information und Kommunikation zwischen medizinischen Fachpersonen und Patienten, den RPVZ und dem nationalen Pharmacovigilance-Zentrum bei Swissmedic sowie den ZulassungsinhaberInnen bleiben die Schlüsselfaktoren zur Beurteilung potentieller Risiken eines Arzneimittels.

Die Redaktion

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

---

## Arzneimittelsicherheit und Signale

---

### Medizinische Überwachung psychiatrischer Störungen bei Patienten mit schwerer Akne unter oraler Isotretinoinbehandlung – Update

---

#### Einleitung

Im Laufe der klinischen Entwicklung eines Medikaments lassen sich nur die häufigsten unerwünschten Wirkungen bestimmen, die vorwiegend auf dessen pharmakologischen Mechanismus zurückzuführen sind.

Wenn das Arzneimittel auf den Markt kommt, ist die behandelte Patientengruppe wesentlich grösser und heterogener. Dadurch kann sich das Sicherheitsprofil des betreffenden Arzneimittels verändern.

Aus diesem Grund müssen die in der täglichen medizinischen Praxis beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäss geltendem Heilmittelgesetz gemeldet werden, damit die Daten zur Sicherheit, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Arzneimittels unweigerlich noch unvollständig sind, von Swissmedic gesammelt werden können.

Die nachfolgend geschilderte Patientengeschichte stammt aus einer Meldung über unerwünschte Wirkungen, die Swissmedic von einem regionalen Pharmacovigilance-Zentrum erhalten hat. Im vorliegenden Artikel geht es darum, durch ein konkretes Beispiel zu veranschaulichen, welche unerwünschten psychiatrischen Wirkungen bei einer oralen Behandlung mit Isotretinoin auftreten können.

Veröffentlicht wird der Artikel mit der Absicht, dass sich medizinische Fachpersonen der Problematik bewusst sind und praktische, hilfreiche Informationen für Patienten

erhalten, bei denen aufgrund einer schweren Akne eine orale Isotretinoinbehandlung indiziert ist.

#### Fallbeispiel

Der Fall betrifft einen 15-jährigen Jugendlichen mit einer schweren Form von Akne, die nicht auf Standardbehandlungen angesprochen hat, unter anderem systemische Antibiotika und eine topische Behandlung. Im April 2016 wurde mit einer oralen Isotretinoin-Behandlung begonnen. Der Patient nimmt keine anderen Arzneimittel. Drei Wochen nach Behandlungsbeginn, im Mai 2016, begeht der Patient einen Suizidversuch mit den Schmerztabletten (Ibuprofen) seiner Mutter, wobei die eingenommene Gesamtdosis nicht bekannt ist. Er kommt noch am selben Tag in die Notaufnahme, bleibt klinisch stabil, die Laborwerte zeigen keine Besonderheiten. Einige Tage später wird er in eine psychiatrische Einrichtung verlegt. Die Anamnese mit dem Patienten ist schwierig, da er sehr verschlossen ist. Es besteht jedoch keine psychiatrische Vorgeschichte. Auch in der Heteroanamnese mit den Eltern werden keine früheren Vorfälle erwähnt. Die Behandlung mit Isotretinoin wurde bei diesem jungen Patienten nach seinem Suizidversuch abgebrochen. Der Jugendliche blieb während einiger Wochen im Spital und zeigte eine leichte Stimmungsverbesserung mit Verschwinden der Suizidgedanken, nachdem aufgrund der Anamnese ein Antidepressivum mit Quetiapin in Tablettenform verschrieben wurde.

#### Diskussion

Akne ist eine invalidisierende Gesichtsdermatose, vor allem wenn sie in einer schweren Form auftritt, da diese spürbare soziale

und psychologische Folgen, aber auch Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten haben kann.

Der Begriff der Depression beinhaltet viele und heterogene Bedeutungen. Diese reichen von Trauer über Antriebslosigkeit und Energiemangel bis zu Verzweiflung und schliessen auch düstere Gedanken und Suizidgedanken nicht aus.

Isotretinoin, die Behandlung der Wahl bei schwerer Akne, gehört zur Klasse der systemischen Retinoide.

Das Thema psychiatrische Störungen wird in der medizinischen Literatur ausführlich behandelt, nach wie vor ist jedoch umstritten, ob oral verabreichtes Isotretinoin für das Auftreten von Depressionen und Stimmungsschwankungen verantwortlich gemacht werden kann. Dies umso mehr, als auch Akne selber depressive Symptome hervorrufen kann: Der Anteil an Personen mit depressiven Symptomen ist bei Personen mit Akne höher als bei solchen ohne. Auch Suizidgedanken und psychische Probleme sind bei Jugendlichen mit schwerer Akne häufiger als bei Jugendlichen mit wenig oder keiner Akne. Das Alter der Zielpopulation ist als «confounding factor» ebenfalls zu berücksichtigen.

Unbestritten ist, dass die verfügbaren Daten zu psychiatrischen Störungen infolge von oralen Isotretinoinbehandlungen zahlreiche Einschränkungen aufweisen, welche die Feststellung eines klaren Kausalzusammenhangs schwer machen. Dazu ist anzumerken, dass bei vielen Spontanmeldungen über unerwünschte Wirkungen «confounding factors» bestehen, wie Begleitmedikationen und/oder eine Vorgeschichte mit psychiatrischen Störungen, und bei zahlreichen epidemiologischen Studien lassen sich «confounding factors» aufgrund der Indikation nicht ausschliessen. Dennoch werden Daten aus Fallserien, aus Spontanmeldungen über

unerwünschte Wirkungen und aus individuellen Patientenerfahrungen als wesentlich erachtet.

Im Falle des Patienten, dessen Geschichte in diesem Artikel beschrieben wird, wäre aufgrund des zeitlichen Ablaufs der Ereignisse und des aktuellen klinischen Bilds ein Zusammenhang mit Isotretinoin möglich.

Im Übrigen wird in den Arzneimittelinformationen von oralen Isotretinoinpräparaten darauf hingewiesen, dass in seltenen Fällen Depressionen, eine Verschlechterung bestehender Depressionen, Stimmungsschwankungen, Angstgefühle, eine Tendenz zu Aggressivität und sehr selten Suizidversuche und Suizide vorkommen. Die entsprechenden Informationen über diese Arzneimittel finden Sie unter folgendem Link:

[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

Swissmedic orientiert sich bei den anwendbaren Massnahmen, soweit diese relevant scheinen, weitgehend an denjenigen, die in Europa (1) für Produkte mit Isotretinoin und allgemein auf der Basis von Retinoiden gelten.

### **Medizinische Überwachung**

Angesichts der Zielpopulation und eines möglichen Risikos psychiatrischer Störungen ist es wichtig, dass medizinische Fachpersonen ihre Patientinnen und Patienten auf die mögliche Gefahr von psychiatrischen Reaktionen infolge einer oralen Isotretinoinbehandlung aufmerksam machen. Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf Patienten zu richten, die an Depressionen leiden oder gelitten haben. Ausserdem ist es wichtig, während der Behandlung allfällige Anzeichen und Symptome, die eine Depression ankündigen könnten, zu identifizieren und diese Patienten medizinisch zu überwachen. Falls ein Patient psychiatrische Störungen entwickelt, kann der Abbruch der oralen Isotretinoinbehandlung in Erwägung gezogen

und, falls notwendig, eine entsprechende Behandlung verschrieben werden.

In der Literatur wird auch beschrieben, dass die Symptome einige Tage bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten und nach dem Abbruch verschwinden. Möglich ist aber auch, dass ein Abbruch der Behandlung mit oralem Isotretinoin nicht ausreicht, damit die depressiven Symptome verschwinden, sondern psychiatrische oder psychologische Massnahmen getroffen werden müssen. Auch über ein erneutes Auftreten der Symptomatik bei der Wiederaufnahme einer Behandlung mit oralem Isotretinoin wurde berichtet.

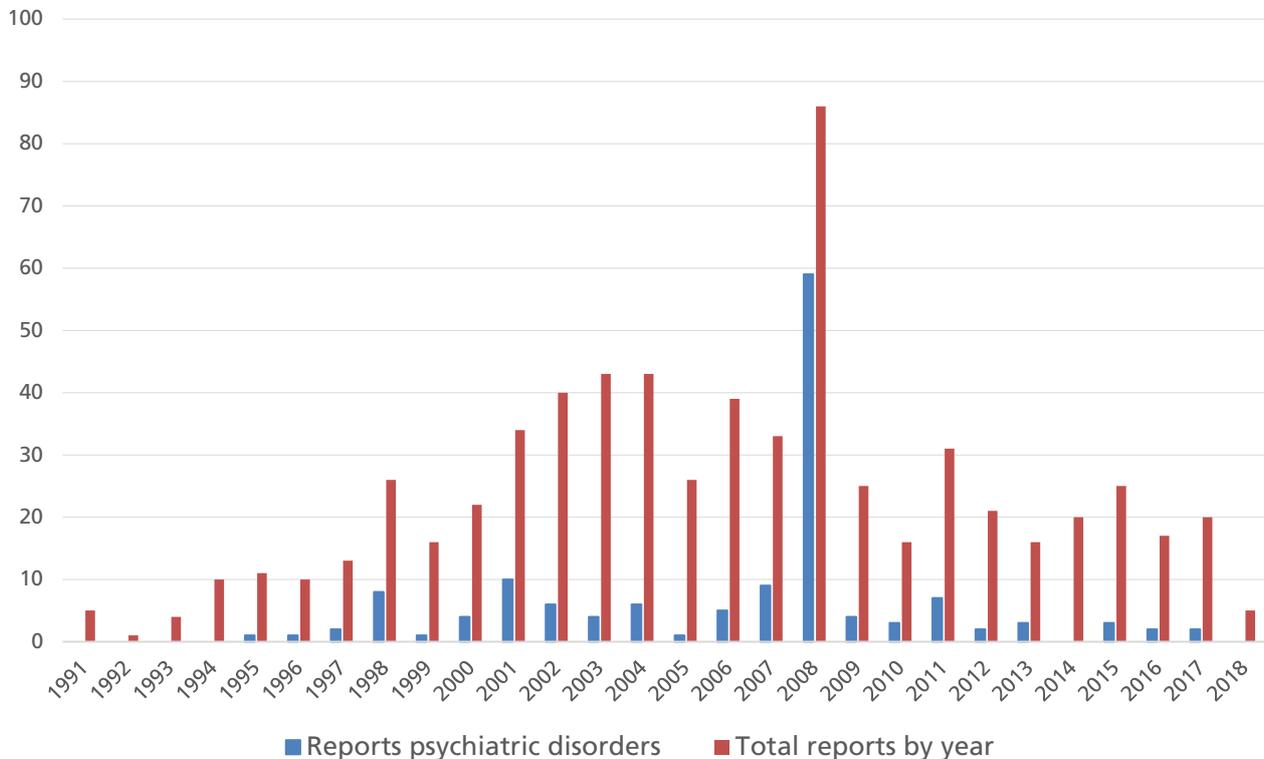
**Somit gibt es im Hinblick auf das Auftreten von depressiven und suizidalen Gedanken eine ganze Reihe von Gründen für eine aufmerksame medizinische Überwachung von Patientinnen und Patienten, die mit oralem Isotretinoin behandelt werden.** Idealerweise sollten der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sowie der Dermatologe/die Dermatologin in diese Überwachung miteinbezogen werden. Auch die Patienten müssen über das Bestehen von Risiken einer Therapie im Allgemeinen sowie über das Risiko unerwünschter psychiatrischer Wirkungen informiert werden, insbesondere vor Beginn der Behandlung.

### Pharmacovigilance-Daten in der Schweiz zu oralem Isotretinoin und psychiatrischen Störungen

Zwischen 1991 und April 2018 gingen bei Swissmedic insgesamt 658 Meldungen ein, von denen 143 unerwünschte psychiatrische Wirkungen betrafen. In diesen Meldungen wurde orales Isotretinoin als verdächtiges Arzneimittel betrachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um Spontanmeldungen. 2008 gab es jedoch nach einem Aufruf einer Patientenorganisation in den Medien mehr Meldungen über unerwünschte Wirkungen an Swissmedic, wie **Grafik 1** zeigt. Ausserhalb dieses Zeitraums war die Zahl von Meldungen über unerwünschte psychiatrische Wirkungen relativ stabil mit durchschnittlich weniger als 10 Meldungen pro Jahr. Die Meldungen über psychiatrische Störungen machen rund 20 % aller Meldungen an Swissmedic über orales Isotretinoin aus.

Zu präzisieren ist, dass das System der Spontanmeldungen weder eine Auswertung der Inzidenz von unerwünschten psychiatrischen Wirkungen anhand der kumulierten Daten ermöglicht (**Grafik 1**), noch die Feststellung eines klaren, präzisen Kausalzusammenhangs zwischen den psychiatrischen Symptomen und einer oralen Isotretinoinbehandlung.

**Grafik 1: Orales Isotretinoin – Meldungen in der Schweiz von 1991 bis April 2018**



### Schlussfolgerung

Eine schwere Akne ist keineswegs eine triviale Krankheit, sondern kann für die Betroffenen bedeutende soziale und psychologische Folgen haben.

Bei Patienten mit einer oralen Isotretinoinbehandlung ist es wichtig, dass die medizinischen Fachpersonen besonders aufmerksam auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnliche Symptome achten, um diese frühzeitig erkennen zu können, eine sorgfältige medizinische Überwachung gewährleisten und gegebenenfalls eine geeignete Therapie verschreiben.

### Meldung unerwünschter Wirkungen

Für die Meldung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür eingerichtete Online-Portal zu verwenden. Mit dem Elektronischen Vigilance-Meldeportal (EIViS) können UAW über das Internet gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Literatur

- (1) European Medicines Agency, 23/03/2018: Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use; Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/03/news\\_detail\\_002928.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002928.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- (2) M. Le Moigne et Al, Rétinoïdes systémiques et troubles psychiatriques : une revue systématique de la littérature, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 143, Issue 12, Décembre 2016, pages S262-S263
- (3) Sundström A et Al, J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. BMJ. 2010 Nov 11 ; 341 :c5812
- (4) Bremner JD et Al, Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. J Clin Psychiatry. 2012 Jan; 73(1):37-50.

## Entwicklung, Zulassung und Sicherheit von Antidoten für die Substanzklasse der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) – Update

Da die DOAK immer häufiger Anwendung in der klinischen Praxis finden (1), ist die Verfügbarkeit eines wirksamen Antidots von grosser medizinischer Bedeutung. Indikationen für diese Antidote sind lebensbedrohliche Blutungen, chirurgische Notfall Eingriffe sowie elektive Eingriffe mit dem Ziel der Minimierung der erforderlichen Zeit zur Aufhebung der Antikoagulation (1). Wir möchten an dieser Stelle einen Überblick über den aktuellen Stand geben.

**Praxbind®** (Wirkstoff Idarucizumab), das Antidot für den Faktor IIa-Hemmer Pradaxa® (Wirkstoff Dabigatran) wurde im Juli 2016 in der Schweiz zugelassen. Über die Zulassungsstudien berichteten wir bereits in unserer Vigilance-News Edition 16 vom Mai 2016. Seit der Zulassung hat Swissmedic insgesamt 4 Meldungen (bis 12.06.2018) zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhalten, welche alle als schwerwiegend eingestuft wurden. Sie betreffen das Herz-Kreislauf-System inklusive ein thrombo-embolisches Ereignis und das Nervensystem. Alle 4 Meldungen beinhalten einen als möglich ausgewiesenen Kausalzusammenhang zur Praxbind®-Einnahme. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass für eine Aussage zur Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments immer auch die zugrundeliegenden Verordnungszahlen, welche uns nicht vorliegen, berücksichtigt werden sollten.

Für Faktor Xa-Hemmer stand bis vor kurzem weltweit noch kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Im Mai 2018 hat sich dies durch die Zulassung von **Andexanet alfa** durch die FDA geändert (2). Dieses Antidot vermag die Wirkung von direkten (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) und indirekten (Fondaparinux und niedermolekulare Heparine) Faktor Xa-Inhibitoren aufzuheben (3). In einer

2-armigen Phase-III-Studie, ANNEXA-A für Apixaban und ANNEXA-R für Rivaroxaban, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa in 145 gesunden Probanden zwischen 50 und 75 Jahren in einer placebo-kontrollierten Studie getestet (3). Bei den mit Rivaroxaban behandelten Probanden kam es zu einer medianen Reduktion von 97 % der Faktor-Xa-Aktivität, bei den mit Apixaban behandelten Probanden wurde eine mediane Reduktion von 92 % beobachtet (4). Bei keinem der Studienteilnehmer kam es zu thrombotischen Ereignissen. Gegen Faktor-Xa gerichtete Antikörper konnten bei keinem der Probanden nachgewiesen werden. Gegen Andexanet gerichtete neutralisierende Antikörper wurden ebenfalls nicht beobachtet. Nicht-neutralisierende gegen Andexanet gerichtete Antikörper wurden in 1 von 44 placeboerhaltenden Studienteilnehmern und in 17 von 101 der Andexanet verordneten Probanden erfasst. Die Tatsache, dass diese Antikörper nach 15–30 Tagen wieder verschwanden, lässt den Rückschluss zu, dass Andexanet keine signifikante Immunogenität aufweist. D-Dimere und Prothrombin-Fragmente waren vorübergehend in erhöhtem Masse nachweisbar, nach 24–72 Stunden jedoch wieder rückläufig zu den Normalwerten (3).

**Ciraparantag** ist ein drittes, sich noch in der klinischen Prüfung befindliches Antidot. Strukturell ist es ein kleines, wasserlösliches, synthetisches Molekül und soll im Vergleich zu Andexanet alfa zusätzlich noch die Wirkung von Faktor-IIa-Hemmern (Pradaxa®) aufheben können und somit ein Antidot für alle DOAK und für unfraktionierte sowie niedermolekulare Heparine darstellen (1, 5). Eine Phase-I-Studie untersuchte die Wirkung und Sicherheit von Ciraparantag (100–300 mg) nach einer initialen Edoxaban-Dosis (60 mg). In die Studie eingeschlossen waren 83 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, von denen 67 Ciraparantag

und 16 Placebo erhielten. Eine einzelne Anwendung von Ciraparantag konnte nach 10 Minuten die Wirkung von Edoxaban für 24 Stunden aufheben (5). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht beobachtet, und kein Proband beendete die Studie vorzeitig aufgrund von solchen. Es wurden keine signifikanten Blutbild- oder EKG-Veränderungen registriert. Eine prokoagulante Aktivität, gemessen an spezifischen Veränderungen der D-Dimere und der Prothrombin-Fragmente 1 und 2 blieb aus. Unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Ciraparantag konnte bei einigen Probanden eine Gesichtsrötung beobachtet werden (5). Eine Phase-II-Studie, welche die Wirkung und Sicherheit von Ciraparantag nach einer Rivaroxaban-Anwendung untersucht, soll im Juli 2018 beendet sein (6).

Es bleibt zu hoffen, dass nun viele Patienten in blutungsbedingten lebensbedrohlichen Situationen rechtzeitig und adäquat durch diese neu zur Verfügung stehenden Substanzen behandelt und gerettet werden können. Um eine detaillierte Beurteilung des Safety-Profiles der genannten Antidote vornehmen zu können, müssen erst der Abschluss der klinischen Studien zu Ciraparantag und grundsätzlich die Post-Marketing-Daten aller neuen Antidote über einen längeren Zeitraum abgewartet werden.

## Literatur

- (1) Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa and idarucizumab. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12:35-44.
- (2) <http://www.mdmag.com/medical-news/fda-gives-nod-to-andexanet-alfa-reversal-agent-for-rivaroxaban-apixaban>
- (3) Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, Lavender R, Mahan CE, Paje DG. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *Journal of Blood Medicine* 2017; 8:141-149.
- (4) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FJ, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(25): 2413-2424.
- (5) Ansell JE, Bakhrui SH, Lalic BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, Dishy V, Lanz HJ, Mercuri MF, Noveck RJ, Costin JC. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(2): 238-245
- (6) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172910?term=per977&rank=6>

## Günstiges Akuttoxizitätsprofil von Morclofon bei Kindern

Morclofon wird seit den 80er Jahren als zentral wirksames Antitussivum, insbesondere als Sirup bei Kindern mit trockenem Reizhusten, eingesetzt. Die übliche Einzeldosis beträgt 50 mg bei Kindern bis 3 Jahre und 150 mg bei älteren Kindern.

Eine Arbeitsgruppe von *Tox Info Suisse* analysierte retrospektiv 29 Fälle akuter Morclofon-Monointoxikation bei Kindern, die *Tox Info Suisse* zwischen Januar 1997 und Juni 2016 gemeldet wurden. Eingeschlossen wurden 10 Mädchen und 19 Jungen mit einem mittleren Alter von 3 Jahren (1,6–6 Jahre).

Acht Kinder waren asymptomatisch und 21 Kinder hatten lediglich leichte Symptome. Die eingenommene Dosis war in 21 Fällen bekannt und betrug zwischen 31 und 171 mg/kg Körpergewicht (Mittelwert 64 mg/kg Körpergewicht), was dem 4- bis 36-fachen der therapeutischen Einzeldosis entspricht. Die beobachteten Symptome Erbrechen (n=15), Übelkeit (n=4), Bauchschmerzen (n=4), Schläfrigkeit (n=6), Ataxie (n=1) und Tachykardie (n=1) waren von kurzer Dauer und bildeten sich spontan zurück. Bei 9 Patienten wurde eine gastrointestinale Dekontamination mittels einmaliger Einnahme von Aktivkohle durchgeführt, die bei 7 Patienten mit leichten Symptomen einherging.

**Fazit:** Morclofon hat ein günstiges Akuttoxizitätsprofil, und signifikante Überdosierungen bis zu 171 mg/kg Körpergewicht führten lediglich zu leichten Beschwerden. Daher erscheint die häusliche Überwachung ohne gastrointestinale Dekontamination bei der Einnahme von Dosen unterhalb von 171 mg/kg Körpergewicht vernünftig.

## Literatur

Hofer KE, Kupferschmidt H, Rauber-Lüthy C. National Poisons Centre, Tox Info Suisse, Associated Institute of the University of Zurich. Favorable acute toxicity profile of morclofone in children. *Clinical Toxicology* 55.5 (2017): 460 of the 37th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists

## Der interessante Fall: Unerwartete Schockursache bei einem Patienten mit Tachykardiomyopathie

Eine Arbeitsgruppe des Universitätsspitals Basel berichtet von einem 76-jährigen männlichen Patienten, der von seinem Hausarzt wegen einer seit 10 Tagen bestehenden Belastungsdyspnoe (NYHA Grad II) in die Notaufnahme eingewiesen wurde. Er nahm keine Medikamente ein und war während der letzten 25 Jahre nicht in ärztlicher Behandlung.

Beim Hausarzt zeigte sich eine Tachykardie (140 S/min) sowie eine Hypertonie (146/107 mmHg). Die Jugularvenen waren leicht gestaut, die Blutgasanalyse sowie die Atemfrequenz waren normal.

Mittels EKG wurde Vorhofflimmern festgestellt, weshalb der Patient zur Frequenzkontrolle 1 mg Metoprolol intravenös alle 5 Minuten erhielt. Nach der Verabreichung von 3 mg Metoprolol trat eine massive Orthopnoe auf. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz (bis zu 50/min) waren stark erhöht, die Jugularvenen deutlich gestaut. Im Ultraschall zeigten sich Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, wobei gleichzeitig ein Pneumothorax sowie eine Perikardtamponade ausgeschlossen wurden. Im weiteren Verlauf war kein Blutdruck mehr messbar, die Extremitäten waren kalt. Die behandelnden Ärzte vermuteten, dass der Schock durch eine Lungenembolie verursacht wurde und behandelten mit 10 mg rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*), worauf sich der klinische Zustand des Patienten besserte. Im weiteren Verlauf wurde eine Lungenembolie mittels Computertomographie ausgeschlossen. In der Echokardiographie zeigte sich eine Tachykardiomyopathie unbekannter Ursache mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von lediglich 17 %.

**Fazit:** Selbst kleine Dosen eines Betablockers können bei Patienten mit Tachykardiomyo-

pathie und sehr niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion einen Schock hervorrufen. Die Autoren vermuten, dass die klinische Besserung durch die kurze Halbwertszeit des intravenösen Metoprolols oder eine hypothetische Wechselwirkung mit rt-PA, die zu einer Wirkabschwächung von Metoprolol führt, bedingt war.

Dieser Literaturbericht wurde uns von einem pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, das Metoprolol in der Schweiz vertreibt. Literaturberichte werden ebenso wie klassische Spontanmeldungen fortlaufend von Swissmedic bewertet und insbesondere im Hinblick auf ihre Signalwirkung überprüft.

### Literatur

Spiegel R, Haefelfinger R, Sutter R, Bingisser R. An unexpected cause of shock in a patient with tachycardiomyopathy. *Critical Care Medicine*. 2018;46(1):143. DOI: 10.1097/01.ccm.0000528341.94497.d1.

## Verwechslungen von Amphotericin B-Zubereitungen: Gefahr der Überdosierung

### Amphotericin B

Amphotericin B gehört zur Gruppe der Polyen-Antibiotika und wird aus *Streptomyces nodosus* isoliert. Sein Wirkungsmechanismus beruht auf der Reaktion mit den Sterolen der Cytoplasmamembran von empfindlichen Pilzen, wodurch die Membranfunktion gestört und die Membranstruktur teilweise geschädigt wird. Amphotericin B ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen. Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, Entzündung der Zunge, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Hautausschläge; problematisch ist das ausgeprägte nephrotoxische Potenzial der Substanz (1, 2).

Da Amphotericin B aus dem Gastrointestinaltrakt praktisch nicht resorbiert wird, muss Amphotericin B zur Behandlung von systemischen Pilzinfektionen parenteral verabreicht werden. Dazu ist Amphotericin B in nicht-liposomaler und in liposomaler Form auf dem Markt.

Trotz des gleichen Wirkstoffs und des identischen antimykotischen Wirkspektrums sind die Dosierungen von Amphotericin B dabei produktspezifisch und dürfen nicht auf jeweils andere Amphotericin-B-haltige Arzneimittel angewendet werden: Für konventionelles (nicht-liposomales) Amphotericin B darf die maximale Tagesdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden (1); für liposomales Amphotericin B dagegen beträgt die maximale Dosierung 3 bis 6 mg/kg/Tag (2).

In der Literatur wurden die Verwechslungen von Arzneimitteln mit Amphotericin B und Amphotericin B liposomal mit schwerwie-

genden unerwünschten Ereignissen, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang, beschrieben (3, 4).

### DHPC in Frankreich

Am 22. Mai 2017 verteilten Bristol-Myers Squibb (BMS), Gilead Sciences und Acino Pharma in Absprache mit der französischen Behörde ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) in Frankreich eine *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)* bezüglich des Risikos der Überdosierung von Amphotericin B (5). Es war zu Verwechslungen von nicht-liposomalen und liposomalen parenteralen Formen gekommen. Da die Zubereitung der Infusionslösungen, die Dosierungen sowie die Verabreichungsgeschwindigkeit und -dauer der Formulierungen differieren, besteht ein Risiko für Medikationsfehler. Dieser Fehler betrifft hauptsächlich die Anwendung von Fungizone®, bei dem es aufgrund der Verwechslung zu einer Überdosierung von Amphotericin B mit möglichen, resultierenden schweren Herz- oder Nierenschäden kommen kann.

### Situation in der Schweiz

#### Bisherige risikominimierende Massnahmen

In allen Ländern, in denen unterschiedliche Amphotericin B-Formulierungen auf dem Markt sind, folgten nach der Publikation einer DHPC in Frankreich Abklärungen zwischen den Zulassungsinhaberinnen und den zuständigen Arzneimittelbehörden, ob Anpassungen der Fachinformationen und eine Risiko-Kommunikation via DHPC an entsprechende medizinische Fachkreise wie in Frankreich angebracht wären.

In der Schweiz befinden sich folgende parenterale Formulierungen von Amphotericin B auf dem Markt: Bristol-Myers Squibb SA vertreibt Fungizone® (nicht-liposomales Amphotericin B), die konventionelle Form auf Basis von Desoxycholat-Amphotericin B.

Gilead Sciences Switzerland Sàrl vertreibt AmBisome<sup>®</sup>, das liposomal gebundenes Amphotericin B enthält.

Um auf die Verwechslungsgefahr aufmerksam zu machen, befinden sich in der schweizerischen Arzneimittelinformation von Fungizone<sup>®</sup> bereits folgende Warnhinweise:

*«Es existieren mehrere parenterale Formen des Wirkstoffes Amphotericin B. Bitte vor der Anwendung den Präparatenamen und die Dosierung überprüfen. Vorsicht bei der Dosierung von Fungizone: Die maximale Tagesdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht darf unter keinen Umständen überschritten werden. Eine Überdosis kann zu Herz- oder Atemstillstand, möglicherweise mit tödlichem Ausgang, führen.»*

Aufgrund der höheren zulässigen Dosierung von AmBisome<sup>®</sup> tritt das Problem der Überdosierung dann auf, wenn Fungizone<sup>®</sup> mit der Dosierung von AmBisome<sup>®</sup> verabreicht wird. Wird umgekehrt AmBisome<sup>®</sup> anstelle von Fungizone<sup>®</sup> verwendet, führt dies zu einer Unterdosierung. Die Arzneimittelinformation von AmBisome<sup>®</sup> weist unter «Dosierung» explizit darauf hin:

*«Die Dosierung von AmBisome ist produktspezifisch und darf deshalb NICHT auf andere Amphotericin-B-haltigen Arzneimittel angewendet werden.»*

### Fälle

Die Arzneimittelinformationen und Packungselemente von Fungizone<sup>®</sup> und AmBisome<sup>®</sup> enthalten bereits ausreichend Hinweise hinsichtlich Verwechslungsgefahr und damit verbundenem Risiko der Überdosierung. Dennoch sind auch aus der Schweiz zwei Fälle bekannt, in denen es aufgrund der Anwendung der Dosierungsempfehlungen von liposomalem Amphotericin B auf die Verabreichung von nicht-liposomalem Amphotericin B gekommen war.

2015 wurde bei einer 39-jährigen Frau nicht-liposomales Amphotericin B überdosiert, was zu lebensbedrohlichen multiplen Ereignissen führte (ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand, Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung, Leberzellschädigung, hämolytische Anämie und Thrombozytopenie). Zum Zeitpunkt des Berichts hatte sich die Patientin vom Herzstillstand und der Hyperkaliämie erholt, jedoch nicht vom akuten Leberschaden, der hämolytischen Anämie und der Thrombozytopenie.

In einem 2016 publizierten Fall aus der Schweiz entwickelte ein immunsupprimierter 9-jähriger Patient nach einer Knochenmarktransplantation Durchfall, Erbrechen, akutes Nierenversagen, Fieber und Schüttelfrost infolge einer Amphotericin B-Überdosierung. Dem Patienten war Fungizone<sup>®</sup> anstelle des verordneten intravenösen AmBisome<sup>®</sup> verabreicht worden. In der Folge hatte das Kind das Zehnfache der empfohlenen Dosis erhalten. Nach Re-Hospitalisation und mehrwöchiger Behandlung erholte sich das Kind vollständig (6).

### Fazit

Der Zweck einer *Direct Health Professional Communication (DHPC)*, früher *Dear Doctor Letter* genannt, besteht darin, Fachkreise über neu erkannte, bedeutende Arzneimittelrisiken – insbesondere dann, wenn sie unerwartet sind – und Massnahmen zu ihrer Minderung zu informieren im Hinblick auf eine relevante Verhaltensänderung. In dem vorliegenden Fall enthalten die Arzneimittelinformationen und Packungselemente der betroffenen Arzneimittel bereits ausreichend Hinweise hinsichtlich Verwechslungsgefahr und das damit verbundene Risiko der Überdosierung. Das Risiko der Verwechslung ist in Fachkreisen bekannt und in der Fachliteratur publiziert. Die aufgenommenen Informationen müssten von den behandelnden Fachpersonen bereits berücksichtigt

werden. Swissmedic verzichtete daher im konkreten Fall auf den Versand einer DHPC, möchte jedoch an das Risiko der Verwechslungen von nicht-liposomalen und liposomalen parenteralen Formen von Amphotericin B erinnern. Die Dosierung von Amphotericin B-Zubereitungen ist produktspezifisch und darf deshalb nicht auf jeweils andere Amphotericin-B-haltigen Arzneimittel angewendet werden. Angesichts des Parallelsatzes verschiedener Amphotericin B-Lösungen in Krankenhäusern sollten Massnahmen ergriffen werden, die eine Verwechslung der Präparate unmöglich machen oder zumindest erschweren.

## Literatur

- (1) Fachinformationen zu Fungizone (Stand Mai 2012) auf [www.swissmedicinfo.ch/](http://www.swissmedicinfo.ch/)
- (2) Fachinformationen zu AmBisome (Stand Dezember 2016) auf [www.swissmedicinfo.ch/](http://www.swissmedicinfo.ch/)
- (3) Injectable amphotericin B: mix-ups between lipid and non-lipid formulations. *Prescribe Int.* 2009 Dec;18(104):258-60.
- (4) Koczmar C, Richardson H, Hyland S, Lee CS, Hillebrand N: ALERT: mix-ups between conventional and lipid formulations of amphotericin B can be extremely dangerous. *Dynamics*, 2011 Spring;22(1):24-6
- (5) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risques-d-erreurs-medicamenteuses-avec-les-differentes-formulations-d-amphotericine-B-injectable-Abelcet-R-AmBisome-R-et-Fungizone-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (6) Fleury M, Fonzo-Christe C, Normand C, Bonnabry P: Confusion between Two Amphotericin B Formulations Leading to a Paediatric Rehospitalisation. *Drug Saf Case Rep.* 2016 Dec;3(1):4

## Gastartikel

### Pharmacovigilance, Arzneimittelsicherheit und Wissenstransfer: The Swiss RPVC Approach

Stefan Weiler (1), (2)

als Teil der Schweizer RPVZ-Kollaboration, bestehend aus den Regionalen Pharmacovigilance Zentren in Genf, Lausanne, Bern, Basel, Tessin, Zürich

(1) Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

(2) Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

*“The doctor prescribes medicines about which he knows little to patients about whom he knows even less.”*

*Ahmed Wilfried Waba, WHO, 1984*

#### Diagnose

#### «Unerwünschte Arzneimittelwirkung»

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind medikamentös induzierte Erkrankungen. Dabei werden Symptome imitiert, welche per se durch Krankheiten ausgelöst werden können. Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhoe oder Emesis sind Beschwerden, welche bspw. im Rahmen eines viralen Infekts auftreten, temporär und reversibel sind. Andere Verläufe wie z. B. bei der Tumorgenese sind hingegen langwierige Prozesse, welche durch verschiedene Faktoren begünstigt werden. Oft ist dabei schwierig, die verschiedenen Ätiologien abzugrenzen und Risikofaktoren gegenseitig abzuwiegen. Ärzte sind ausgebildet, Krankheiten zu diagnostizieren, zu definieren und «erfolgreich» zu therapieren. Medikamente werden entwickelt und hergestellt, um Patienten zu heilen oder deren Zustand zumindest zu verbessern. Dabei wird schnell einmal die andere Seite der pharmakologischen Medaille vergessen.

*«Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.»*

*Gustav Kuschinsky, 1904–1992*

Diagnostische Abklärungen von unerwünschten Wirkungen begründen sich meist auf den Ausschluss anderer Ursachen. Labormarker, welche eine unerwünschte Wirkung klar diagnostizieren, sind bei vielen Reaktionen nicht vorhanden. Auch weisen solche diagnostischen Verfahren, wie z. B. HIT-Antikörper, sowie andere Tests eine bestimmte Sensitivität und Spezifität auf, welche falsch-positive und falsch-negative Resultate zulässt. Es ist also nicht so einfach, den Verdächtigen (das verdächtige Medikament) anzuklagen!

Das macht den Charakter der Pharmacovigilance aus: Kriterien wie Latenzzeit, Verlauf der Reaktion, Häufigkeit, Schweregrad, Reproduzierbarkeit, Mechanismus oder Art der unerwünschten Effekte festigen die Diagnose einer medikamentös verursachten Erkrankung.

#### Auszug aus dem Elfenbeinturm:

#### Wissenstransfer in der Pharmacovigilance

Im Auftrag von Swissmedic sind in der Schweiz die Regionalen Pharmacovigilance Zentren (RPVZ) zuständig, um UAW-Meldungen von Fachpersonen, Patienten und Konsumenten entgegen zu nehmen und sie zu bearbeiten. Die RPVZ sind dabei meist an das Fachgebiet der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsspitäler gekoppelt. Klinische Pharmakologie ist eine medizinisch-wissenschaftlich etablierte Disziplin in der Schweiz, welche die rationale und sichere Anwendung von Arzneimitteln am Menschen zum Inhalt hat. Dabei sind Arzneimittelsicherheit und Pharmacovigilance Schwerpunktthemen der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie. Es sind hier

also Experten, welche die Erfassung, Priorisierung, Bearbeitung von UAW sowie die potentielle Signaldetektion und den Informationsfluss an die Primärmelder, die Behörde sowie unter Umständen auch an die Öffentlichkeit unterstützen. Die Personen, welche häufig UAW melden, sind hingegen Patienten, die selbst betroffen sind und waren – oder Fachpersonen, welche Heilmittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben. Für letztere besteht auch eine Meldepflicht gemäss Schweizer Heilmittelgesetz bei schwerwiegenden oder bisher nicht bekannten UAW. Verschiedenste Gründe werden dabei vorgebracht, weshalb UAW aber trotzdem nicht gemeldet werden. Diese beinhalten:

- Fehlannahmen, dass nur sichere Medikamente auf dem Markt sind und sowieso keine UAW möglich ist;
- Befürchtungen, dass man in einen Rechtsstreit verwickelt werden könnte oder das Vertrauen der Patienten verloren geht;
- subjektive Schuldgefühle, mit einem Medikament mehr Schaden angerichtet als geholfen zu haben;
- die eigene Ambition, Fälle zu sammeln und zu publizieren (*publish or perish*);
- der Widerwillen, lediglich auf Grund eines Verdachts ohne sicheren Zusammenhang einen medikamentösen Auslöser zu melden oder einfach der Mangel an Zeit und Interesse: «Die Bürokratie und das Ausfüllen von Formularen helfen meinem Patienten hier auch nicht weiter». Zeitliche und intellektuelle Aufwände werden für den Primärmelder auch nicht entschädigt.

Viele dieser möglichen Begründungen beinhalten eine aktive Gegenhaltung, eine UAW zu melden. Dabei sollte jedoch die unbewusste Zurückhaltung nicht übersehen werden: Das medizinische Unwissen über pharmakologische Prinzipien, pathophysiologi-

sche Erklärungen dosisabhängiger Wirkungen und Nebenwirkungen, der grundlegende Einbezug einer UAW in die differentialdiagnostische Überlegung bei der Abklärung von Symptomen. In der Schweiz waren im Jahr 2017 36'900 Ärztinnen und Ärzte in den verschiedensten Arbeitsfeldern berufstätig mit umgerechnet 32'586 Vollzeitstellen (SMF 2018; 99 (13-14): 408-413). 51 % arbeiten davon im ambulanten, 47 % im stationären Sektor. Viele davon setzen Medikamente als Therapeutika ein – aber wie viele besitzen fundiertes Wissen über pharmakologische Grundlagen, welche über die jeweilige Indikation, Dosierung und bestimmte Warnhinweise hinausgehen?

Im Jahr 2016 haben sich daher die einzelnen RPVZ der Schweiz und *Tox Info Suisse* – die offizielle Informationsstelle für alle Fragen rund um Vergiftungen – zu einer Kollaboration zusammengeschlossen, um den Fokus auf die Arzneimittelsicherheit zu lenken (vgl. SMF 2016;16(37):757–763). Zusammen mit dem nationalen Pharmacovigilance-Zentrum von Swissmedic wurde beschlossen, regelmässige edukative Beiträge bestehend aus klinisch relevanten Fällen der Pharmacovigilance mit nachfolgender pharmakologischer oder toxikologischer Begründung zu liefern. Als Medium wurde das offizielle Fortbildungsorgan der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) und damit die meistgelesene medizinische Fortbildungszeitschrift der Schweiz ausgewählt. Das *Swiss Medical Forum* erscheint wöchentlich auf Deutsch und Französisch in einer Gesamtauflage von 38'110 Exemplaren in der Schweiz. Damit sollte eine möglichst wirksame Verbreitung der arzneimittelsicherheitsrelevanten Themen gewährleistet werden. Die bestehende pharmakologische und toxikologische Expertise sollte medikamentenbezogenes Wissen wiederauffrischen, in einen klinischen Zusammenhang rücken und durch fallbezogene Analysen kurz und prägnant dargestellt werden. Das übergeordnete

Ziel dabei ist, die Arzneimittelsicherheit in der Schweiz zu verbessern, die Verordnungsqualität zu sichern und nicht zuletzt die nationale Patientensicherheit zu erhöhen.

### **Dekantieren und karaffieren: Die Wahl des richtigen Gefässes**

Ärzte erheben täglich unzählige Anamnesen. Es werden Fragen zu aktuellen Beschwerden, Vorerkrankungen, familiärer Belastung, Beruf, Risikofaktoren und vielem anderem gestellt. Dabei hören Ärzte unzählige Geschichten von Patienten. Ärzte lesen aber auch gerne Patientengeschichten, da sie dies aus dem klinischen Alltag viel besser kennen als statistische Masszahlen oder methodologische Kennziffern. Die RPVZ-Kollaboration einigte sich daher auch auf die Form einer kurzen Fallbeschreibung der UAW: Wie alt? Wie schwer? Welches Medikament wurde weshalb eingesetzt in welcher Dosis? Mit welcher Latenzzeit kam es zu welchen Symptomen? Welche differentialdiagnostischen Abklärungen sind erfolgt? Was passierte weiter? Wurden Gegenmassnahmen eingeleitet? Gab es prädisponierende Faktoren, wie Allergien, Niereninsuffizienz oder Leberleiden?

Im Anschluss an den Fallbericht reiht sich eine klinisch pharmakologische oder toxikologische Beurteilung des Falls. Darin werden klassische Quellen, welche zur Orientierung hilfreich sind, vorgestellt. Als Grundlage dient die Schweizer Arzneimittelinformation, welche im Gegensatz zu vielen anderen Ländern unter [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch) frei zugänglich ist. Abhängig vom klinischen Fall und der UAW werden Interaktionen mit Medikamenten (*drug-drug interactions*), Phytopharmaka (*drug-herb interactions*), mit Nahrungsmitteln (*drug-food interactions*) oder auch den Begleiterkrankungen (*drug-disease interactions*) ebenfalls diskutiert. Bei Nichterkennen drohen hier Verschreibungskaskaden. Risikofaktoren für die jeweilige UAW, wie z. B. hohes Alter, eingeschränkte

Compliance, Substanzen mit einer engen therapeutischen Breite, Polymorbidität, Leber-/Niereninsuffizienz und Polypharmazie werden analysiert. Diese Faktoren können mit einem erhöhten Risiko für eine veränderte Pharmakodynamik im Sinne von verstärktem Ansprechen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen, oder eingeschränkten Kompensationsmechanismen des Patienten assoziiert sein. Andere medizinische Ursachen, welche vielleicht noch nicht ausgeschlossen wurden, werden ebenfalls dargestellt neben einer fallbezogenen Evidenz und pathophysiologischer Plausibilität für die jeweilige Reaktion. Oft stellt sich auch die Frage, wie die Reaktion hätte vermieden werden können. Waren potentielle Fehlerquellen, wie systembedingte Risikofaktoren mit Übertragungsfehler, Verwechslungen, unsachgemässer Einnahme oder Mehrfachverschreibungen, vorhanden? Gibt es medizinische/pharmakologische Alternativen zum potentiell verursachendem Medikament?

Im Folgenden wird ein Beispiel einer solchen Fallbeschreibung mit nachfolgender Beurteilung gezeigt.

### **Der Klinische Fall: akute Hepatitis unter Amoxicillin/Clavulansäure**

Der 58-jährige Patient stellte sich mit stark juckendem Ikterus und allgemeiner Malaise im Spital vor. Er war nach vorausgegangener Gelbfieberimpfung (3 Monate zuvor) nach Tansania gereist und hatte dort vor 2 Wochen Schluckbeschwerden entwickelt. Dazu kamen eine verstopfte Nase und Ohrenschmerzen. Zur Therapie nahm er Triofan® (Carbocistein, Xylometazolin) Nasenspray, Mebucaine® f (Tyrothricin, Cetylpyridin, Oxybuprocain), Voltaren® Dolo liquid Caps 12.5mg (Diclofenac) und 2 Beutel NeoCitrin® (Phenylephrin, Pheniramin, Ascorbinsäure, Paracetamol) ein. Bei anhaltender Verschlechterung der Symptomatik reiste er nach wenigen Tagen vorzeitig ab und stellte

sich beim Arzt vor. Dort wurde ein Infekt der oberen Atemwege sowie eine beidseitige Otitis media diagnostiziert. Der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) betrug 48 mg/l (Norm <5 mg/l). Der Streptokokken-Schnelltest war negativ, in der EBV-Serologie fand sich kein Hinweis auf einen akuten Infekt. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Co-Amoxi Mepha® (Amoxicillin/Clavulansäure) 2x täglich 1g eingeleitet. Zusätzlich nahm er Spiricort® (Prednisolon) 5mg, Nasenspray Neo Spirig® HC (Xylometazolin) und Olfen® 50mg (Diclofenac) zum Abschwellen. Unter der Antibiotika-Therapie, welche der Patient bis vor einer Woche fortgeführt hatte, kam

es zu einer Besserung der Beschwerden. Jedoch trat nach ein paar Tagen erstmals ein bierfarbiger Urin auf, der Patient schlief schlecht. Zwei Tage vor Vorstellung im Spital verspürte der Patient erstmals einen Juckreiz. Am nächsten Morgen war er zunehmend schlapp und hatte nur einen verminderten Appetit. Innerhalb der vergangenen Woche hatte er trotz normaler Ernährung 2 kg Körpergewicht verloren.

Bei Eintritt ins Spital hatte der Patient dann erstmals weisslichen Stuhl. Im Labor fiel eine Erhöhung der Leberwerte auf:

	Referenz	Aufnahme	+4 Tage	+8 Tage	+15 Tage	+26 Tage
ALT	<50 U/l	395	253	330	81	22
AST	<50 U/l	120	120	137	25	22
GGT	<61 U/l	494	360	246	126	65
ALP	40-129 U/l	403	488	329	170	98
Bilirubin total	<21µmol/l	72	37,5	19,4	14,1	13,8

**Tabelle 1:** Verlauf der Leberfunktionsparameter in Abhängigkeit vom Tag der Aufnahme. ALT Alanin Aminotransferase, AST Aspartat Aminotransferase, GGT γ-Glutamyltransferase, ALP Alkalische Phosphatase

Die Hepatitis-Serologien wie auch HIV, CMV, HSV, EBV, Lues-Screening und Malaria-Schnelltest waren negativ. Der INR-Wert lag bei 1,2, Albumin war normwertig, die eGFR betrug 79ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Im Ultraschall des Abdomens zeigte sich die Leber unauffällig bis auf ein bekanntes Hämangiom im linken Leberlappen. Aufgrund des Labors und der Symptomatik wurde eine akute Hepatitis diagnostiziert (**Tabelle 1**). Bereits am fünften Tag nach Aufnahme und damit 11 Tage nach Absetzen des Antibiotikums ging der Pruritus etwas zurück, der Stuhl war weniger weisslich gefärbt. Der

Urin des Patienten war allerdings noch dunkel. Die Leberwerte zeigten sich in weiterer Folge auch regredient, 32 Tage nach Absetzen des Antibiotikums waren die Transaminasen wie auch Bilirubin und ALP wieder im Referenzbereich.

Bei dem Patienten war es bereits vor 3 Jahren zu einer akuten cholestatischen Hepatitis gekommen. Als Ätiologie wurde damals eine Cefuroxim-induzierte Ursache vermutet. Die Mutter des Patienten hatte in der Vergangenheit Gelbsucht.

## Klinische pharmakologische bzw. toxikologische Beurteilung

Medikamentöse Leberschädigungen (*Drug-induced liver injury, DILI*) sind vorwiegend idiosynkratisch ohne Dosisabhängigkeit der eingesetzten Substanzen – vergleichbar mit einer Überempfindlichkeitsreaktion z. B. mit einer interstitiellen Nephritis. Dosisabhängige Ausnahmen für DILI stellt eine hepatotoxische Wirkung durch den Paracetamol-Metaboliten NAPQI dar. Derzeit ist DILI noch eine Ausschlussdiagnose, da bislang keine spezifischen Biomarker klinisch verfügbar sind (Weiler et al. 2015).

Es werden drei Kategorien, hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigungen, unterschieden. Das Schädigungsmuster lässt sich anhand des R-Wertes [ $R = \text{ALT/ULN\_ALT/ALP/ULN\_ALP}$ ] entsprechend der Enzymkonstellation aus Alanin-Aminotransferase und alkalischer Phosphatase bestimmen. Ein R-Wert  $\geq 5$  ist hinweisend auf eine hepatozelluläre Schädigung, oft vorkommend bei Paracetamol-Intoxikationen, unter Antiinfektiva wie Ciprofloxacin, Isoniazid, antihypertensiven Wirkstoffen wie Lisinopril, sowie auch Statinen. Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin, Steroide, oralen Kontrazeptiva, Clopidogrel, Irbesartan und trizyklische Antidepressiva führen häufig zu einem cholestatischen Muster (R-Wert  $\leq 2$ ). Gemischte Formen der hepatischen Schädigung (R-Wert  $>2$  und  $<5$ ) findet man z. B. unter Therapie mit Nitrofurantoin, anabolen Steroiden, Verapamil, Enalapril, Carbamazepin und Phenytoin, aber auch Erythromycin oder Amoxicillin/Clavulansäure. Im vorliegenden Fall zeigte sich bei Aufnahme ein gemischtes Muster (bei Aufnahme  $R=2,5$ ) mit erhöhtem Bilirubin-Wert. Differentialdiagnostisch zeigten Serologien und Ultraschall keine Hinweise auf andere mögliche Ursachen im vorliegenden Fall.

In der Schweizer Fachinformation sind für Amoxicillin/Clavulansäure folgende relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschrieben:

«Co-Amoxi® Mepha:

*Gelegentlich: Ein mässiger Anstieg des AST- und/oder ALT-Spiegels, vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischer Phosphatasen.*

*Selten: Hepatitis und cholestatischer Ikterus.»*

Unter Therapie mit Diclofenac und Paracetamol kommt es in der Regel zu einem rein hepatozellulären Zellschaden, während Betalactamantibiotika wie Amoxicillin/Clavulansäure ein vorwiegend gemischt bis cholestatisches Muster aufweisen (Hussaini et al. 2014).

Die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkung unter Amoxicillin/Clavulansäure ist ca. 5-mal höher als unter Amoxicillin alleine und wird auf ca. 1 zu 2'500 Verschreibungen geschätzt. Gemäss *Livertox du National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK Livertox)* ist die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure zurzeit die häufigste medikamentöse Ursache für DILI in den meisten grossen Fallserien in Europa und den USA. Der symptomatische Beginn ist typischerweise durch das Auftreten von Fatigue, leichtgradigem Fieber, Nausea und abdominalen Schmerzen, gefolgt von Pruritus und Ikterus gekennzeichnet. Die Latenzzeit rangiert zwischen einigen wenigen Tagen und bis zu 8 Wochen nach Beginn der Therapie, meist also erst nach Abschluss der Antibiotika-Therapie. Der Mechanismus der Leberschädigung ist nicht bekannt, wobei eine immunoallergische Genese vermutet wird. Begleitend sind Fieber, Arthralgien, Hautausschlag und Eosinophilie beschrieben. Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter  $\geq 65$  Jahren und bei Männern

leicht erhöht. Eine HLA Assoziation wird vermutet (DRB1\*15:01-DRB5\*01:01-DQB1\*06:02). Die Symptome und Befunde (v. a. Erhöhungen der ALP, GGT) sind üblicherweise reversibel – wie im oben beschriebenen Fall ca. 1 Monat nach Absetzen des Antibiotikums.

Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Triofan®, Mebucain® f, Voltaren® Dolo, NeoCitran®, Spiricort®, Neo Spirig® HC und Olfen® ist formal ebenfalls gegeben. Gut zwei Jahre zuvor hatte der Patient jedoch bereits eine cholestatische Hepatitis, als deren Ursache Cefuroxim vermutet wurde. Cefuroxim als Cephalosporin ist wie das Breitspektrum-Penicillin Amoxicillin/Clavulansäure auch ein Beta-Laktam-Antibiotikum mit ähnlicher Struktur (Weiler, Corti 2014). Köklü und Kollegen beschrieben einen 23-jährigen Patienten, bei dem nach Gabe von Cefuroxim eine cholestatische Hepatitis auftrat. Zuvor war bei demselben Patienten unter Ampicillin bereits eine cholestatische Hepatitis aufgetreten. Es wurde eine Kreuzreaktivität einer idiosynkratischen Reaktion durch toxische Metabolite bei diesem Fall vermutet.

Bei gegebenem zeitlichen Zusammenhang, typischem Bild einer Leberschädigung, sehr guter Dokumentation in der Literatur und vorhergehender Hepatitis unter dem Beta-Laktam Cefuroxim wurde die Kausalität zwischen der akuten Hepatitis und Amoxicillin/Clavulansäure gemäss CIOMS/WHO Kriterien formal mit wahrscheinlich bewertet.

Die Ausstellung eines Allergieausweises für Beta-Laktame, den alternativen Einsatz von anderen Antibiotikagruppen ohne Strukturähnlichkeit wie Makroliden oder Flurochinolonen, bzw. die Verabreichung von Beta-Laktamen lediglich bei vitaler Bedrohung, wurde empfohlen.

### **The Swiss RPVC Approach: Lehren für die Zukunft**

Das Schweizer Spontanmeldesystem zur Postmarketing-Sicherheitsüberwachung erlaubt es medizinischen Fachpersonen, verdächtige UAW an Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Solche Systeme ermöglichen das direkte Engagement von Ärzten und Apothekern in das Sicherheitsüberwachungssystem und können sie in ihrer Meldepflicht gemäss Schweizer Heilmittelgesetz unterstützen. Dabei können detaillierte Informationen zu relevanten Symptomen, diagnostischen Ergebnissen, anamnestische Details, Begleitmedikation und zum weiteren klinischen Verlauf der UAW berichtet werden. Gerade für UAW, welche schwerwiegend sind oder sehr selten vorkommen, sind diese detaillierten Angaben direkt vom medizinischen Fachpersonal wichtig und essentielle Elemente des «postmarketing» Pharmacovigilance-Systems. Das Aufgabefeld ist sehr breit gefächert und umfasst alle Medikamente, welche in der gesamten Bevölkerung angewendet werden (Tabelle 2).

UAW	Medikament(e)	Referenz	URL
Panzytopenie	Methotrexat	Schweiz Med Forum 2017;17(2829):594-596	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03013/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03013/</a>
Thrombozytopenie Typ II	Heparin	Schweiz Med Forum 2017;17(33):676-677	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03036/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03036/</a>
Duodenalulkusperforation	Naproxen	Schweiz Med Forum 2017;17(36):756-759	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03053/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03053/</a>
Überdosierung nach Anwendungsfehler	Buprenorphin	Schweiz Med Forum 2017;17(38):806-807	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03055/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2017.03055/</a>
Beidseitige Achillodynie	Ciprofloxacin	Schweiz Med Forum 2018;18(06):123-124	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03201/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03201/</a>
Hemiballismus	Cinnarizin	Schweiz Med Forum 2018;18(07):145-146	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03198/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03198/</a>
Unruhe, Unwohlsein und Zittern bei Opioidentzugssyndrom	Nalmefen	Schweiz Med Forum 2018;18(1314):295-296	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03206/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03206/</a>
Palpitationen	Xylometazolin	Schweiz Med Forum 2018;18(1920):415-416	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03255/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03255/</a>
Extrapyramidale Symptome	Metoclopramid	Schweiz Med Forum 2018;18(10):220-221	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03204/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03204/</a>
Schwäche, Bradykardie, Sehstörung, Hyperkaliämie	Digoxin	Schweiz Med Forum 2018;18(22):460-462	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03200/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03200/</a>
Blutungen bei Vitamin-K-Mangel	Orlistat	Swiss Med Forum. 2018;18(23):479-481	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03293/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03293/</a>
Akutes Leberversagen	Wiederholt Paracetamol	Schweiz Med Forum 2018;18(21):437-439	<a href="https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03257/">https://medicalforum.ch/de/article/doi/smf.2018.03257/</a>

**Tabelle 2:** Beispiele von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit entsprechenden Medikamenten

Auch in Zukunft wird trotz Fortschritten auf dem Gebiet der Biomarker oder Pharmakogenetik und -genomik auf eine eingehende Anamneseerhebung auf vorangegangene Unverträglichkeiten sicherlich nicht verzichtet werden können. Daher müssen hier auch die richtigen Fragen gestellt werden, auch wenn spezifische Tests und Biomarker zum Nachweis von unerwünschten Wirkungen zu Verfügung stehen.

Mit dem Wissenstransfer vom Experten zum verschreibenden Arzt mit pharmakologischen Hintergründen betreffend Nebenwirkungen soll das System gestärkt werden und das Wissen aus dem klinischen Alltag vermehrt wieder zur Signaldetektion beitra-

gen. Die Zukunft wird zeigen, wie die Entwicklung der verschiedensten Kommunikationsmittel zu Optimierung der Medikamenten- und Patientensicherheit und der Nutzen-Risiko-Abwägung beim Einzelnen, aber auch grösseren Bevölkerungsteilen, beitragen kann.

#### Literatur

- Arzneimittelinformation der Swissmedic [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- [Swissmedic Homepage: Pharmacovigilance](#)
- Schäublin M. Pharmakovigilanz – Das Spontanmeldesystem in der Schweiz. Ther Umschau 2015; 72: 743-748.

- Weiler S, Taegtmeyer AB, Müller S, Rollason Gumprecht V, Livio F, Ceschi A, Kullak-Ublick GA. Ausgewählte Fälle der Arzneimittelsicherheit der Regionalen Pharmacovigilance Zentren in der Schweiz. Swiss Medical Forum 2016; 37: 757-763.
- Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A. Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelinteraktionen: Tipps für die Praxis. SMF Swiss Medical Forum 2015, 07: 152-156.
- Uppsala Monitoring Centre (2010). The use of the WHO-UMC system for standardised care causality assessment. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf)
- World Health Organization (2002). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Geneva: WHO.
- Weiler, Merz, Kullak-Ublick: "Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers?" F1000Prime Reports 2015, 7:34.
- Weiler, Corti: "Antibiotic therapy: impact and resistance". Med Klin Intensivmed Notfmed. 2014;109(3):167-74.
- Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview." Expert Opin Drug Saf. 2014 Jan;13(1):67-81.
- Köklü S, Yüksel O, Yolcu OF, Arhan M, Altıparmak E. Cholestatic attack due to ampicillin and cross-reactivity to Cefuroxime. Ann Pharmacother. 2004 Sep;38(9):1539-40.
- NIDDK Livertox [www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov)
- Hostettler S, Kraft E. FMH-Ärztstatistik 2017 –aktuelle Zahlen. SCHWEIZERISCHE ÄRZTEZEITUNG – BULLETIN DES MÉDECINS SUISSES – BOLLETTINO DEI MEDICI SVIZZERI 2018;99(13–14):408–413.

#### Autorenhinweis

Der Autor ist auch Mitglied des *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA. Die dargestellten Aspekte und Ansichten geben die Meinung des Autors wieder und können nicht so verstanden oder zitiert werden, dass sie im Namen des PRAC gemacht werden oder die Position des PRAC widerspiegeln. Der Autor erklärt, dass kein Interessenskonflikt besteht.

#### Korrespondenz

PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
UniversitätsSpital Zürich &  
Tox Info Suisse, Assoziiertes Institut der Universität  
Zürich  
CH-8091 Zürich  
Stefan.Weiler[at]usz.ch

## Konsum, Off-Label-Use und verschreibende Personen von Quetiapin in Tessiner Altersheimen

L. Müller (1), R. Bertoli (1), M. Bissig (2), A. Ceschi (1)

(1) Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale

(2) Servizio Centrale di Farmacia Ospedaliera, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale

### Einleitung

In den vergangenen Jahren hat der Einsatz von Neuroleptika der zweiten Generation, die auch als atypische Neuroleptika bezeichnet werden, in den westlichen Ländern stetig zugenommen, auch im Rahmen von Off-Label-Verschreibungen – d. h. ausserhalb der offiziell zugelassenen Indikationen (Behandlung von Schizophrenie und manisch-depressiven Episoden in Zusammenhang mit bipolaren Störungen), insbesondere zur Behandlung von Agitation, Demenz, Schlaflosigkeit, Persönlichkeitsstörungen, generalisierten Angststörungen, Zwangstörungen, Essstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Substanzmissbrauch. In diesem Anwendungsbereich gehört Quetiapin zu den am häufigsten Off-Label-verschriebenen atypischen Neuroleptika, insbesondere in niedrigen Dosierungen (1–6). Relevant ist dies insbesondere bei älteren Menschen, da bei diesen aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten und der damit einhergehenden Mehrfachmedikationen das Risiko grösser ist, dass sie ein ungeeignetes Arzneimittel erhalten. Solche Fälle wurden insbesondere bei älteren Menschen in Altersheimen beobachtet (2–3, 5, 7–11).

Quetiapin ist kein Arzneimittel ohne Nebenwirkungen, und die Anwendung bei älteren Menschen geht auch in niedrigen Dosen mit zahlreichen schweren unerwünschten Wirkungen einher, unter anderem mit Hüftfrak-

turen, orthostatischer Hypotonie oder Pneumonien (2–3, 5–8, 12). Ausserdem besteht die Gefahr von Arzneimittelinteraktionen aufgrund der bei diesen Patienten häufigen Mehrfachmedikation (7, 11, 13). Verschiedene Studien zeigen eine um 1–2 % erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit Demenz, die mit Neuroleptika behandelt werden, auch bei niedrigen Dosierungen, was die US-Gesundheitsbehörde (*Food and Drug Administration, FDA*) bereits 2005 veranlasst hatte, eine Warnung auszusprechen (2–5, 7–8). Überdies existieren zu den verschiedenen Off-Label-Indikationen von Quetiapin kaum Nachweise, welche die Wirksamkeit belegen. Beispielsweise haben diverse Studien nicht nur gezeigt, dass Quetiapin bei älteren Menschen mit Demenz bei der Behandlung von Agitation oder Psychosen gegenüber Placebo statistisch und klinisch nicht überlegen ist (15–20), sondern auch, dass die langfristige Anwendung von Quetiapin bei dementen älteren Menschen gegenüber Vergleichsgruppen, die nicht mit Quetiapin behandelt wurden, mit signifikanten kognitiven und funktionalen Einbussen einhergeht (15–17).

Die Problematik der zu häufigen Verschreibung von Quetiapin und des Off-Label-Einsatzes wird nicht nur auf internationaler Ebene ausführlich diskutiert, sondern ist auch auf lokaler Ebene von Bedeutung: Ein 2011 zum Gesundheitszustand von älteren Menschen in Tessiner Altersheimen erstellter Bericht hatte nämlich gezeigt, dass Neuroleptika im Tessin wesentlich häufiger verschrieben werden als im nationalen Durchschnitt (14). Der weitverbreitete Off-Label-Einsatz des Arzneimittels in unserem Kanton bestätigte sich überdies auch für die Spitäler: Ein 2016 durchgeführtes Projekt an den grösseren Standorten des kantonalen Spitalverbunds Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) ergab, dass 54,6 % der untersuchten Verschreibungen von Quetiapin nicht offiziell zugelassene Indikationen betrafen.

## Ziel

Ziel dieses Projekts ist es, die Situation hinsichtlich der Verwendung von Quetiapin in den Tessiner Altersheimen zu bestimmen, indem Daten zum Konsum und insbesondere zu den Indikationen und den verschreibenden Personen analysiert werden.

## Methode

Die gesammelten, vollständig anonymisierten Daten wurden von den Apothekern von 15 Altersheimen im Tessin bereitgestellt. Erhoben wurden die Behandlungen mit Quetiapin im Verhältnis zur Gesamtzahl der Altersheimbewohner, die verschriebene Dosierung und Posologie (Basis und/oder als Reserve), die Indikation, die verschreibende Person sowie demografische Daten.

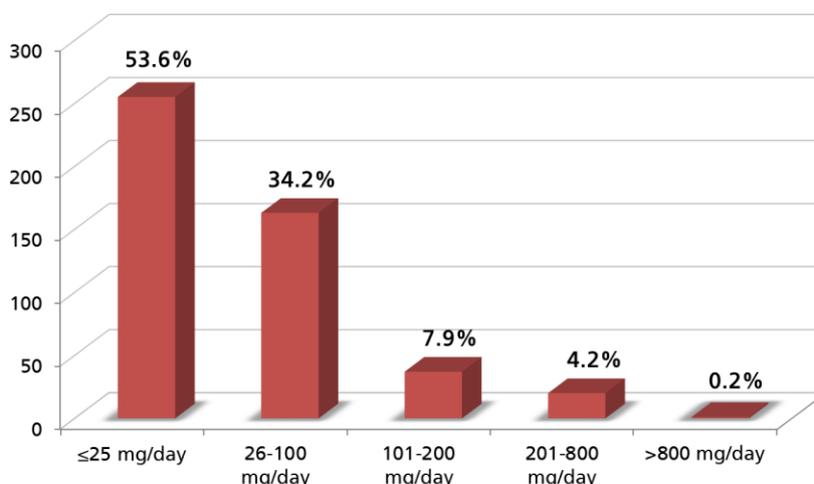
Die Studie erstreckte sich über den Zeitraum von September bis November 2016 und schloss alle Bewohner der Altersheime am Stichtag der Datenerhebung ein, die eine Basis- und/oder eine Reserve-Behandlung mit Quetiapin erhielten. Die statistische Analyse zur Häufigkeit der Off-Label-Behandlungen von Quetiapin nach verschreibender Person (Allgemein- bzw. Facharzt) erfolgte

mit einer 2x2-Kontingenztafel mit Berechnung der Odds-Ratio und einem Vertrauensintervall von 95 % sowie p-Wert-Bestimmung mittels Exaktem Fisher-Test.

## Ergebnisse

Analysiert wurden die Daten von 1173 Altersheimbewohnern. 379 (32,3 %) von ihnen wurden mit Quetiapin behandelt, insgesamt lagen 476 Verschreibungen vor (Basis und/oder Reserve). 73,4 % (n=278) der mit Quetiapin behandelten Patienten waren Frauen, und das Durchschnittsalter betrug 85,8 Jahre. 58,8 % (n=223) der Altersheimbewohner erhielten Quetiapin als Basisbehandlung, 15,6 % (n=59) nur als Reserve und 25,6 % (n=97) sowohl als Basis- als auch als Reservemedikament.

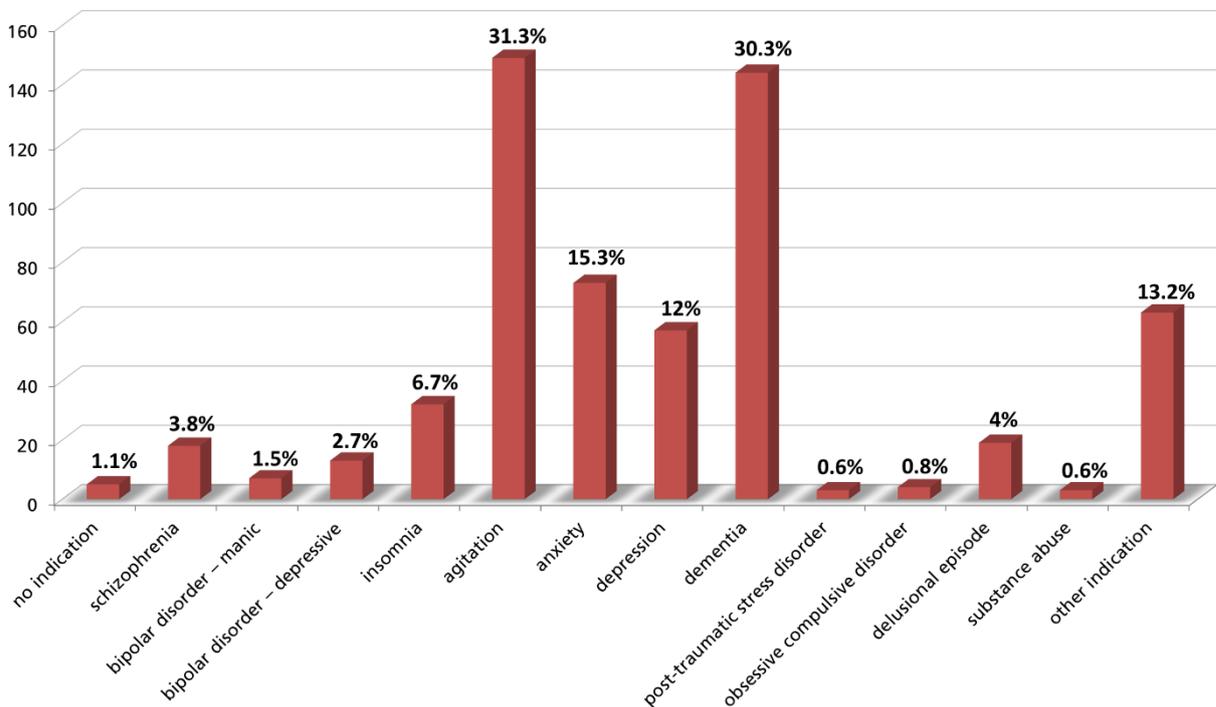
Bei der Mehrheit der Verschreibungen (87,8 %, n=418) betrug die Dosierung von Quetiapin weniger als 100 mg/die; am häufigsten waren Dosierungsverschreibungen von unter 25 mg/die (53,6 %, n=255). Dosierungen von über 200 mg/die, wie sie in den offiziell von Swissmedic anerkannten Indikationen empfohlen sind, hatten einen Anteil von 4,4 % (n=21) der Verschreibungen (siehe Grafik 1).



**Grafik 1:** Verschriebene Tagesdosis für Quetiapin (N<sub>tot</sub>=476), Reserve und Basis

Was die Indikationen betrifft, wurde Quetiapin für offiziell zugelassene Indikationen (In-Label) in 4,8 % (n=23) der Fälle verschrieben, während es sich bei 94,3 % (n=449) der Fälle um eine Off-Label-Indikation handelte, insbesondere zur Behandlung von Agitation (31,3 %, n=149), Demenz (30,3 %, n=144), Angstzuständen (15,3 %, n=73), Depression (12 %, n=57), Schlaflosigkeit

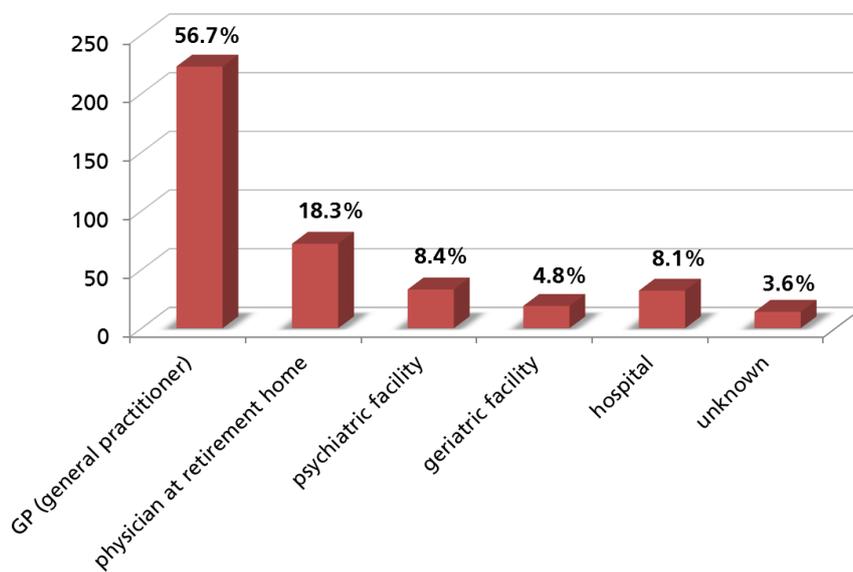
(6,7 %, n=32) und Episoden von Delirium (4 %, n=19). Kleinere Anteile resultierten für weitere Indikationen wie Substanzmissbrauch, posttraumatische Belastungsstörungen oder Zwangsstörungen (siehe Grafik 2).



**Grafik 2:** Indikationen für Quetiapin (N<sub>tot</sub>=476)

Was die verschreibende Person betrifft, wurde Quetiapin in 75 % (n=295) der Fälle von Allgemeinärzten (Hausärzte oder verantwortliche Ärzte der Altersheime) verschrieben und in 13,2 % (n=52) von Fachärzten (Geriatric oder Psychiatric). In 11,7 % (n=46) der Fälle war es nicht möglich, die verschreibende Person zu bestimmen, weil die entsprechenden Daten fehlten oder weil

es sich um eine Verschreibung im Rahmen einer früheren Hospitalisierung handelte (siehe Grafik 3). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Off-Label-Verschreibung von Quetiapin und der Verschreibung durch Allgemeinärzte (OR 3,01; 95 % CI, 1,09 – 8,31; p=0.039).



**Grafik 3:** Verschreibende Person von Quetiapin (N<sub>tot</sub>=476)

### Schlussfolgerung

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Anwendung von Quetiapin in den Tessiner Altersheimen weit verbreitet ist: Ein Drittel der Bewohnerinnen und Bewohner werden mit diesem Arzneimittel behandelt. Quetiapin wurde hauptsächlich in niedrigen Dosierungen für eine Off-Label-Indikation verabreicht, insbesondere zur Behandlung von Agitation und Demenz.

Ausserdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Off-Label-Verschreibung von Quetiapin und der Verschreibung durch Allgemeinärzte im Vergleich zu Fachärzten.

Aktionen zur Sensibilisierung der Allgemeinärzte über die Off-Label-Anwendung von Quetiapin sowie ein allfälliger stärkerer Einbezug von Fachärzten bei der Verschreibung von Arzneimitteln in Altersheimen könnten dazu beitragen, dass dieses Arzneimittel weniger häufig in ungeeigneten Fällen verschrieben und damit die Betreuung der älteren Menschen verbessert wird.

### Literatur

- (1) Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):177-84
- (2) McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015 Jan;8(1):5-7.
- (3) McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs.* 2012 May 1;26(5):383-90.
- (4) Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep.
- (5) Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr.* 2015 Jun;38(3):95-7.
- (6) Pharmaceutical Care Research Group ([www.imail-offizin.ch](http://www.imail-offizin.ch)), Les indications off-label de la quétiapine, 2015.
- (7) El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Feb;41(1):7-18.

- (8) Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DP. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open*. 2014 Dec 18;4(12):e006135.
- (9) Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Sep 1;17(9):862.e1-9.
- (10) Brekke M, Rognstad S, Straand J, Furu K, Gjelstad S, Bjørner T, Dalen I. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care*. 2008;26(2):80-5.
- (11) Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A, Denormandie P, Ankri J. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 May;73(5):601-608.
- (12) Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):718-22.
- (13) Voigt K, Gottschall M, Köberlein-Neu J, Schübel J, Quint N, Bergmann A. Why do family doctors prescribe potentially inappropriate medication to elderly patients? *BMC Fam Pract*. 2016 Jul 22;17:93.
- (14) Tomada A, Quaglia J, Casabianca A. Lo stato di salute delle persone anziane in istituzioni in Ticino (seconda parte). *Dati, statistiche e società*. 2011.
- (15) Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1356-63.
- (16) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005 Apr 16;330(7496):874.
- (17) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
- (18) Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Sep 28;306(12):1359-69.
- (19) Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia. *J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;56(9):1048-57.
- (20) Koenig AM, Arnold SE, Streim JE. Agitation and Irritability in Alzheimer's Disease: Evidenced-Based Treatments and the Black-Box Warning. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Jan;18(1):3.

## Regulatory

### Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis – Eine Einführung mit Beispielen

#### Einleitung

Die Qualitätssicherung im Rahmen von Bluttransfusionen ist zentral, um Patienten bestmöglich zu behandeln, Transfusionsfehler zu vermeiden und einer Schädigung von Patienten vorzubeugen. Deshalb wurde 2015 die *Schweizerische Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Anwendung von Blutprodukten* gegründet. Sie hat im Juni 2017 den *Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis* erstveröffentlicht.

#### Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe hat sich aus Vertretern der Kantonsärzte, der Kantonsapotheker, Haemovigilance-Verantwortlichen und Experten von Swissmedic zusammengesetzt. Der finale Leitfaden wurde schliesslich von den für die Überwachung von Transfusionsaktivitäten zuständigen Gremien verabschiedet: Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte, Kantonsapothekervereinigung, Swissmedic und Schweizerische Vereinigung für Transfusionsmedizin (SVTM).

#### Verbindlichkeit des Leitfadens

Der Leitfaden berücksichtigt den Stand der Gesetzgebung und des Wissens zum Zeitpunkt der Veröffentlichung und soll den transfundierenden Institutionen (Anwender) zum Aufbau oder zur Überprüfung des gesetzlich geforderten QS-Systems dienen. Die Anwender können von diesen Empfehlungen abweichende Vorgehensweisen umsetzen, wenn aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zuverlässig davon ausgegangen

werden kann, dass dadurch die in diesem Leitfaden angestrebten Qualitäts- und Sicherheitsziele gleichwertig erreicht oder übertroffen werden.

#### Einordnung und Abgrenzung

In der nationalen Arzneimittelverordnung (VAM) hält Artikel 39, Absatz 4, die Vorgaben an die Anwender fest:

*«Institutionen, die labile Blutprodukte anwenden, richten ein System der Qualitätssicherung für die Anwendung von labilen Blutprodukten nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik ein. Sie bezeichnen eine Person, die für die Erfüllung der Meldepflichten verantwortlich ist.»*

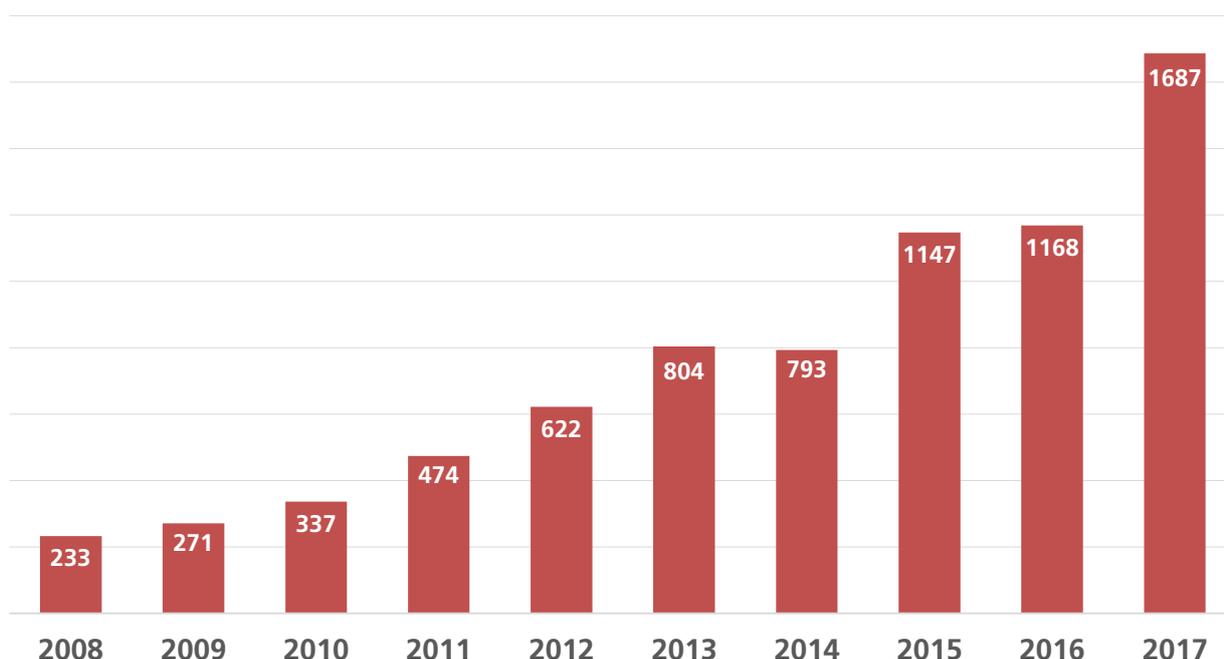
Der vorliegende Leitfaden legt in Form eines Kriterienkataloges Minimalanforderungen an diese Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis dar. Er ergänzt weitere Vorgaben und Empfehlungen. Speziell zu erwähnen sind dabei die [Transfusionsmedizinischen Laboruntersuchungen an Patientenproben](#), Empfehlungen der SVTM und der Blutspende Schweiz SRK für Fachpersonen, Laboratorien und medizinische Institutionen zu immunhämatologischen und molekularen Untersuchungen an Patientenblutproben. Diese Empfehlungen und der Leitfaden ergänzen sich weitgehend und decken alle Prozesse der Transfusionskette seitens des Anwenders ab.

#### Haemovigilance-Daten

Die Schwerpunkte und Inhalte des Leitfadens wurden – neben internationalen Daten und Leitlinien – ausgehend von den Schweizer Haemovigilance-Daten festgelegt. Dabei handelt es sich um Meldungen aus den Spitälern, welche neben Transfusionsreaktionen auch Meldungen von Fehltransfusionen und sogenannten *Near Miss* betreffen. Near Miss sind

Fehler oder Abweichungen von Vorschriften oder Richtlinien, die vor Beginn einer Transfusion entdeckt werden und zu einer Fehltransfusion oder einer Transfusionsreaktion bei einem Empfänger hätten führen können,

wenn der Fehler/die Abweichung nicht entdeckt und korrigiert worden wäre.



**Grafik 1:** Near Miss-Fälle 2008–2017 in der Schweiz

**Grafik 1** zeigt die seit 2008 gemeldeten Near Miss-Fälle:

Bei etwa 15 % der Fälle handelt es sich um Grad 3 Near-Miss, das heisst, sie sind potenziell lebensbedrohlich (in absoluten Zahlen: 2015: 147; 2016: 150; 2017: 272).

Bei den meisten Grad 3 Near Miss handelt es sich um sogenannte *Wrong Blood in Tube (WBIT)*-Fälle, das heisst es gab Verwechslungen von Patienten oder Proben bei der prätransfusionellen Blutentnahme (1).

Diese Verwechslungen können zu ABO-inkompatiblen Fehltransfusionen führen, wenn der Fehler nicht vor der Transfusion entdeckt wird.

Aufgrund von Untererfassung ist somit davon auszugehen, dass in der Schweiz jährlich mehrere hundert solcher Verwechslungen vorkommen und Patienten gefährden. Deshalb sind Qualitätssicherungsmaßnahmen unverzichtbar.

**Beispiel 1: Doppelte Blutgruppen(BG)-Bestimmungen**

ABO-inkompatible Fehltransfusionen sind lebensgefährlich, auch wenn dank besserer Überwachung während der Transfusion die frühere Letalitätsrate von ca. 10 % nicht mehr gelten dürfte (2). Die heutige Rate ist wegen

der Seltenheit der Ereignisse nicht exakt bestimmbar. Eine der wichtigsten Massnahmen zur Vermeidung der Fehltransfusionen in der Schweiz ist die doppelte BG-Bestimmung. Somit wird das grösste Risiko, nämlich die Verwechslung von Proben oder Patienten bei der Probenentnahme massiv eingeschränkt. In der Schweiz wird – im Gegensatz zu beispielsweise in Deutschland – die BG-Kontrolle am Patientenbett (*Bedside-Test*) nur selten eingesetzt.

Zitat aus dem Leitfaden:

«Für jede Transfusion von labilen Blutprodukten braucht es mindestens zwei Blutgruppenbestimmungen, um allfällige Verwechslungen aufzudecken. Falls die Blutgruppe noch nicht bekannt ist, sollen je eine vollständige Blutgruppenbestimmung an zwei unabhängig voneinander entnommenen Blutproben mit jeweils unabhängiger Patientenidentifikation durchgeführt werden.

Das QS-System regelt, welche auswärtigen Dokumente als BG-Bestimmungen akzeptiert werden (z. B. BG-Ausweise) und welche nicht....»

### Beispiel 2: Kontrollen beim Anhängen der Transfusion

Die oben dargestellten WBIT-Fehler sind die am häufigsten gemeldeten Near Miss Grad 3. Bei den effektiv stattgefundenen Fehltransfusionen steht jedoch eine andere Ursache im Vordergrund: Basierend auf Schweizer Haemovigilancedaten haben mehr als die Hälfte der ABO-Fehltransfusionen (ABO-Inkompatibel oder nur zufällig kompatibel) ihren Ursprung bei der mangelnden Patientenidentifikation beim Anhängen der Transfusion (1).

Zitat aus dem Leitfaden:

«Die Kontrollen vor der Verabreichung der Transfusion sollen durch zwei diplomierte Pflegefachpersonen (FH/HF) durchgeführt werden. Diese wurden für diese Tätigkeit ausgebildet und sind dazu berechtigt, wobei eine der beiden noch in Ausbildung sein kann. Beide Personen sollen unabhängig voneinander kontrollieren; eine diplomierte Pflegefachperson (FH/HF) wird die Transfusion durchführen [...]

Die Kontrollen der Patientenidentifikation und der Blutgruppe (auf Beutel und auf Dokumentation) erfolgt

am Patientenbett und unmittelbar vor der Transfusion, in der Regel im 4-Augen-Prinzip:

- Identifikation des Patienten durch seine aktive Wiedergabe (falls möglich)
- Überprüfung der Blutgruppenverträglichkeit von Produkt und Patient
- Überprüfung der Übereinstimmung der Patientendaten (Name, Vorname, vollständiges Geburtsdatum) zwischen dem aktuellem Blutgruppenausweis oder Laborbefund, dem Blutkonservenbegleitschein und den Angaben auf dem Blutprodukt
- Überprüfung der Gültigkeit der Prätransfusionstests.

Ein elektronisches Patienten-Identifikationssystem kann als unabhängige Kontrolle vor der Verabreichung am Patientenbett eine der beiden Kontrollpersonen ersetzen. Die diplomierte Pflegefachperson (FH/HF) muss dabei zusätzlich zur elektronischen Kontrolle den Namen des Patienten aktiv erfragen.»

### Link zum Leitfaden

[Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis](#) (Link zum PDF)

Der Leitfaden ist auch auf den Internetseiten der folgenden, für die Überwachung von Transfusionsaktivitäten zuständigen Gremien, aufgeschaltet:

- Kantonsapothekervereinigung
- Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte der Schweiz
- Swissmedic
- Schweizerische Vereinigung für Transfusionsmedizin

### Literatur

- 1) Haemovigilance [Workshop 2017](#): Präsentationen
- 2) Davenport DD. Hemolytic Transfusion Reactions. In: Popovsky M. (Ed.). Transfusion Reactions. Fourth Edition. AABB Press 2012
- 3) [Haemovigilance Jahresbericht 2016](#)

## Periodic Safety Update Reports (PSUR) – Wichtiges Standbein der Arzneimittelsicherheit

Seit vielen Jahren besteht ein Teil der Marktüberwachung eines zugelassenen Arzneimittels darin, dass die Zulassungsinhaberin regelmässig einen PSUR als Zulassungsaufgabe an Swissmedic einreichen muss. Dies betrifft sowohl Human- als auch Tierarzneimittel. Dieser Beitrag behandelt jedoch nur Humanarzneimittel.

Das Einreichungsprozedere bei Swissmedic hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. In früheren Jahren wurden PSUR beginnend ab dem Tag der Zulassung in der Schweiz halbjährlich mit einer Berichtsperiode von jeweils sechs Monaten eingereicht. Später ging Swissmedic zur jährlichen Einreichung über, mit jeweils zwei PSUR à sechs Monate. Die Dauer der PSUR-Pflicht betrug in der Regel fünf Jahre. Bei einer relevanten Indikationserweiterung, z. B. von einer Anwendung von Erwachsenen auch auf Kinder, wurde die PSUR-Pflicht ab dem Tag der Verfügung für die Indikationserweiterung neu auf fünf Jahre verlängert. Swissmedic hat zudem die Möglichkeit, die PSUR-Pflicht im Rahmen eines Überprüfungsverfahrens oder einer Signalabklärung zu verlängern, bzw. bei bereits abgelaufener PSUR-Pflicht neu anzusetzen.

Die Struktur eines PSUR ist von der *International Conference on Harmonisation (ICH)* festgelegt. Für Details wird auf ICH E2C(R2) vom 17. Dezember 2012 verwiesen. Punkte, welche direkt oder indirekt mit der Arzneimittelsicherheit zu tun haben, sind abgeschlossene klinische Studien, Langzeit-Follow-up, Sicherheitsdaten aus Kombinationstherapien (*New Safety Data Related to Combination Therapies*), sowie Signale.

Bei Signalen ist der Autor des PSUR gehalten, klar und umfassend die Gründe für oder gegen einen Kausalzusammenhang zum Präparat darzulegen und zur Bewertung von einer

der drei folgenden Möglichkeiten zu kommen:

- Das Signal wird verneint, da die vorhandene Evidenz gegen einen Kausalzusammenhang spricht.
- Das Signal wird zum identifizierten Risiko erklärt, da die Evidenz für eine Assoziation mit dem Präparat ausreicht.
- Das Signal wird zum potentiellen Risiko erklärt. Es gibt Gründe, um einen Zusammenhang zu vermuten, dieser lässt sich jedoch noch nicht bestätigen/beweisen.

Ein wichtiger obligatorischer Punkt eines PSUR ist «*Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons*». Die darzulegenden Massnahmen, die aus Sicherheitsgründen während der Berichtsperiode ergriffen wurden, beziehen sich auf den MAH (*Marketing Authorisation Holder*), den Sponsor einer klinischen Studie, Data Monitoring Committees, Ethikkomitees und selbstverständlich auf Behörden. Die Massnahmen umfassen sowohl den regulären Markteinsatz als auch neue Therapiefelder (*investigational use*).

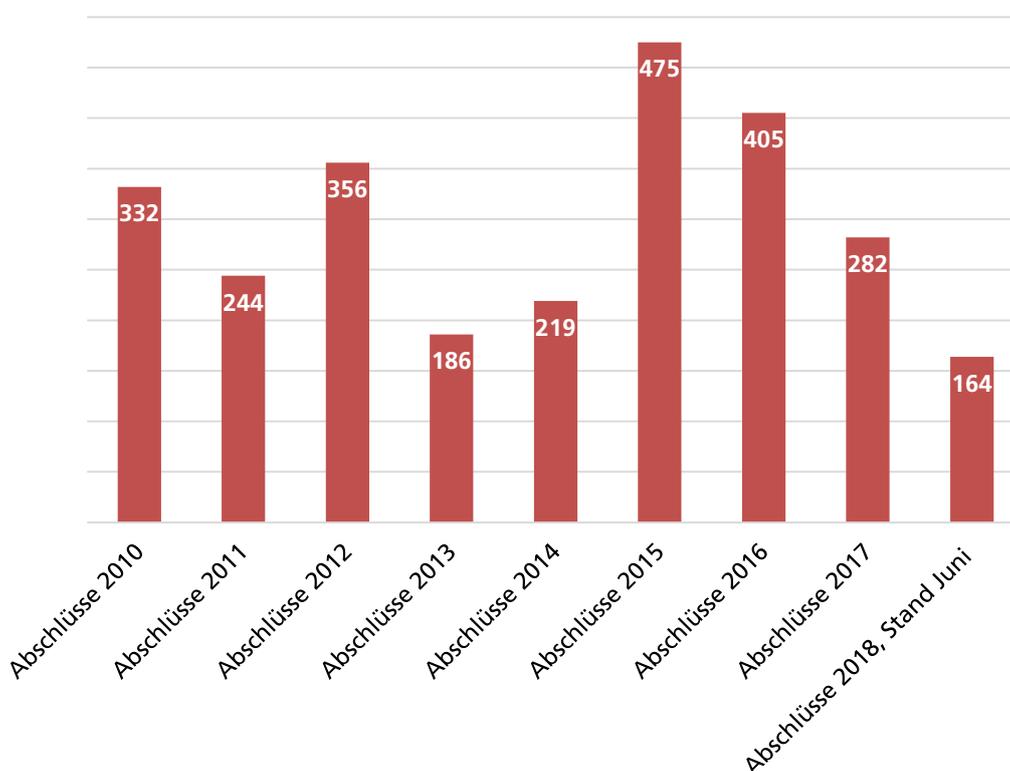
Die ICH-Guideline gesteht im Abschnitt «*Level of Detail Within PBRE*» dem Verfasser einen Spielraum bezüglich Umfang und Tiefe der Darstellung zu. Es ist einleuchtend, dass man für die Vielzahl der PSUR-pflichtigen Präparate keinen Einheitsmassstab anlegen kann. Andererseits liegt damit die Verantwortung der richtigen Ausgestaltung dieses Spielraums beim Verfasser. Zum einen ist nicht nur die Beschreibung gefordert, sondern vor allem die medizinische Bewertung. Hierbei gilt es, aus der Fokussierung auf das eigene Präparat auszubrechen.

Der Blick auf ähnliche Präparate, andere Therapiemöglichkeiten, Neuigkeiten in der Diagnose oder Behandlung, sowie Möglichkeiten der Prävention, sollten je nach Risiko, Auswirkung auf den Patienten, Möglichkeiten für den Arzt sowie Lebenszyklus des Präparates gewissenhaft einfließen.

Zudem ist es wünschenswert, an den Adressaten, also die bearbeitenden Personen in der Behörde, zu denken. Die gute Optik von Text und Tabellen, die Verwendung von sinnvollen Abbildungen helfen den Clinical Reviewern, möglicherweise aber auch der Zulassungsinhaberin selbst. Zumindest hinterlässt es einen guten Eindruck, wenn ein PSUR bei einem «schwierigen» Präparat eine gute Darstellung aufweist.

Auf der ICH-Versammlung in Kobe/Japan vom 1.–7. Juni 2018 tagte neben anderen Arbeitsgruppen auch die E19 EWG zu *Optimization of Safety Data Collection*. Hier soll erreicht werden, bei der Datensammlung die «Spreu vom Weizen» zu trennen, d. h. unter Wahrung des Risiko-basierten Ansatzes (*risk-based approach*) nur die relevanten Sicherheitsdaten zu erfassen.

### Übersicht über die Entwicklung der PSUR-Abschlüsse von 2012 bis Juni 2018

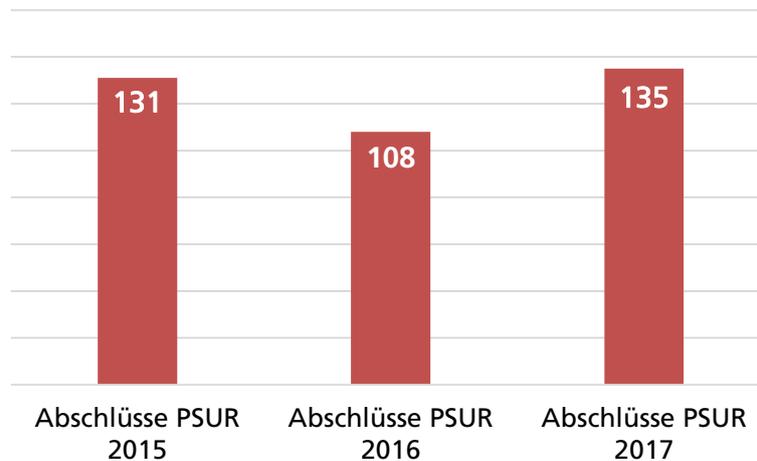


Durch die erweiterte IT-Unterstützung und interne Optimierung bei Swissmedic konnte in den letzten Jahren eine deutliche Verkürzung der **Bearbeitungszeit** erreicht werden. Sie liegt aktuell im Durchschnitt bei sechs Wochen (42 Kalendertage).

Seit einigen Jahren wird bei Swissmedic zusammen mit der PSUR-Einreichung auch eine

neue Version eines Risk Management Plans (RMP), ein sogenanntes RMP-Update, eingereicht. Die zeitgleiche Einreichung ist nicht nur für die bearbeitende Fachperson eine Vereinfachung, sondern erhöht auch die Effizienz der Bewertung und damit letztendlich die Arzneimittelsicherheit.

## Übersicht der PSUR-Abschlüsse mit RMP-Updates in den letzten Jahren



Bei einem neuen RMP-Update werden nicht nur die Änderungen zur Vorversion und ihre Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil geprüft, sondern auch, ob es Änderungen für die RMP-Summary zu berücksichtigen gibt, welche die Zulassungsinhaberinnen Swissmedic zur Aufschaltung auf der Homepage des Instituts zur Verfügung stellen.

Ein RMP hat als einen wesentlichen Baustein die „*Summary of Safety Concerns*“. Hier werden die wichtigen identifizierten Risiken (*important identified risks*), die wichtigen möglichen Risiken (*important potential risks*) und die noch fehlenden Informationen (*missing information*) in einer Tabelle dargestellt und beschreibend zusammengefasst. Der Zusammenhang zum PSUR besteht darin, dass alle Punkte der Safety Concerns in jedem PSUR neu behandelt und bewertet werden müssen. Es kann also kein Risiko in dem oft sehr umfangreichen PSUR «versteckt» werden.

Die Firmen sollen nur relevante RMP-Updates einreichen. Dabei hilft die Konkretisierung im obligatorischen PSUR-Formular von Swissmedic und auch der Begleitbrief (*cover*

*letter*) kann mit einem hilfreichen Hinweis dazu genutzt werden.

### Was ist das Ziel der PSUR-Einreichungen? Was resultiert daraus für die Arzneimittelsicherheit?

- Die Zulassungsinhaberin stellt bei der Erstellung des PSUR fest, dass bezüglich einer unerwünschten Wirkung die Arzneimittelinformation in der Schweiz zu modifizieren ist.
- Swissmedic stellt bei der Auswertung des PSUR fest, dass bezüglich einer unerwünschten Wirkung ein sofortiger Handlungsbedarf besteht oder dass im nächsten PSUR bestimmte Punkte geklärt werden müssen, z. B. durch zusätzliche Auswertungen, detailliertere Beschreibung (auch grafisch) und tiefergehende Bewertung durch die Firma.
- Swissmedic stellt beim Abgleich der Safety Concerns von RMP und PSUR fest, dass die von der Firma im RMP beschriebenen risikominimierenden Massnahmen nicht zum erwünschten Ziel führen.

- Die Wirksamkeit (*effectiveness*) eines Präparates unter Marktbedingungen liefert andere Ergebnisse als die klinischen Studien, die zur Zulassung geführt haben.
- Bei *Orphan Drugs* ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Datenbasis sehr limitiert und beginnt erst mit der Markteinführung zu wachsen. Die wachsende Erfahrung schlägt sich im PSUR nieder.

Es ist aus mehreren Gründen unangebracht, über die zählbaren bzw. für Dritte sichtbaren Resultate, das sogenannte *Outcome* der Arzneimittelsicherheit, eine Statistik zu veröffentlichen. Gründe sind inhaltliche Überschneidungen mit Zulassungsprozessen oder auch die schwer zu quantifizierende Wirkung einer Veröffentlichung einer *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*.

Mit dem neuen Heilmittelgesetz HMG 2 wird die PSUR-Pflicht in der Schweiz für neu zugelassene Präparate von regulär fünf Jahre auf

vier Jahre verkürzt. Swissmedic ist der Meinung, dass dieser Beschluss nicht zu Einbußen bei der Arzneimittelsicherheit führen wird.

Ein Grund ist die umfassendere und verbesserte Pharmacovigilance durch:

- gestiegene Meldefrequenzen in den letzten Jahren,
- Meldungen von unerwünschten Wirkungen auch durch Patienten,
- die Meldung von Signalen von Zulassungsinhaberinnen, die unabhängig von der PSUR-Pflicht erfolgt,
- eine intensive internationale Zusammenarbeit.

**Fazit:** PSUR bleiben eine intellektuelle und ethische Herausforderung für diejenigen, die sie erstellen, wie auch für diejenigen, die sie evaluieren.

## Statistischer Rückblick 2017

### Humanarzneimittel-Vigilance

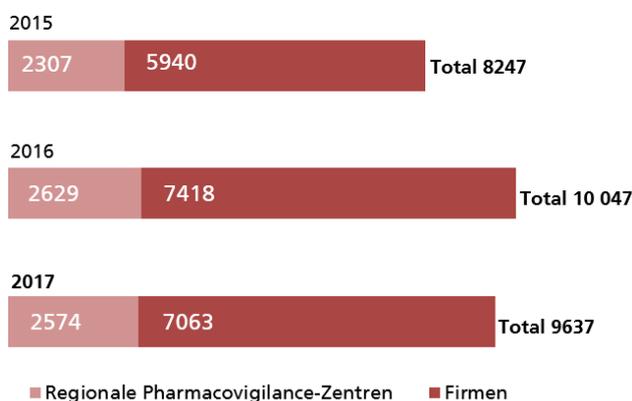
Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Direktmeldungen von Fachleuten und Patienten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Auftrag von Swissmedic in sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst. Die meldenden Fachleute erhalten eine entsprechende Rückmeldung. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

#### Aktivitäten

- Im Berichtsjahr hat Swissmedic 9'637 Initialmeldungen zu vermuteten unerwünschten Wirkungen (UAW) von Arzneimitteln erhalten, beurteilt und in der nationalen Datenbank VigiFlow erfasst. Von den regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) wurden 2'574 Meldungen und von der Pharmaindustrie 7'063 Meldungen übermittelt. Zusätzlich wurden 4'207 Follow-up Meldungen bearbeitet und evaluiert.
- Der Anteil der Firmenmeldungen, die elektronisch übermittelt werden, konnte auf knapp 100 % gesteigert werden. 90 % der Meldungen erreichen Swissmedic über den Pharmacovigilance-Gateway (25 Firmen), die restlichen Meldungen wurden über das Online-Meldeportal ELViS (Electronic Vigilance System) von den Firmen an Swissmedic übermittelt.

- Die Vorbereitungen für die Einführung einer neuen, modernen Pharmacovigilance-Datenbank im Jahr 2018 parallel zum Tagesgeschäft waren eine spezielle Herausforderung und haben den Arbeitsalltag im Berichtsjahr geprägt.

**Grafik 1: Unerwünschte Wirkungen von Humanarzneimitteln: Anzahl Initialmeldungen von**



---

## Vaccinovigilance

---

### Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen

Im Jahr 2017 gingen bei Swissmedic 232 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (adverse events following immunization, AEFI) in der Schweiz ein. Das waren mehr Fälle als 2016 (209 Meldungen), aber weniger als 2015 (278 Meldungen). 80 der im Jahr 2015 gemeldeten 278 Fälle hatten allerdings Fälle aus früheren Jahren betroffen, die nachträglich gemeldet wurden. 2017 gab es keine nachträglichen Meldungen, womit alle gemeldeten 232 Fälle kürzlich aufgetretene AEFI betreffen. Da keine genauen Daten zur Gesamtzahl der 2017 verabreichten Impfstoffe und -dosen vorliegen, sind keine eindeutigen Schlussfolgerungen zur Melderate möglich. 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 – auch potenzielle Risiken – im Zusammenhang mit Impfungen von Expertinnen und Experten des *Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC)* diskutiert und evaluiert.

Eine erhöhte AEFI-Melderate mit anschließender wissenschaftlicher Evaluation relevanter Fälle kann zu neuen risikomindernden Massnahmen führen, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

Bericht in kompletter Länge:

[Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2017](#)

---

## Informationen auf der Webseite von Swissmedic

---

### Healthcare Professional Communication

---

22.09.2018

[DHPC – Litak® 10 \(Cladribin\)](#)

Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

19.09.2018

[DHPC – Spinraza® \(Nusinersen\)](#)

Berichte über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, der nicht mit einer Meningitis oder Blutung in Verbindung steht

07.09.2018

[DHPC – Remodulin \(Treprostinil\) Infusionslösung](#)

Anpassung der Arzneimittelinformation

06.09.2018

[HPC – Condrosulf® \(Chondroitinsulfat\), Structum® \(Chondroitinsulfat\)](#)

Abschluss der Überprüfung Chondroitinsulfathaltiger Arzneimittel – Anpassung der Indikation

24.08.2018

[DHPC – Esmya® \(Ulipristalacetat\)](#)

Indikationseinschränkung, neue Kontraindikation und Notwendigkeit zur Durchführung von Leberfunktionstests bei der Anwendung von Ulipristalacetat, Esmya® 5 mg Tabletten

22.08.2018

[DHPC – Thiopental Inresa](#)

Die Anwendung von Thiopental Inresa soll vorsorglich bis auf weiteres nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen

14.08.2018

[DHPC – ZINBRYTA® \(Daclizumab beta\)](#)

Berichte über immunvermittelte Enzephalitis, einschliesslich Anti-NMDA-rezeptorvermittelte Enzephalitis, mehrere Monate nach Absetzen

08.08.2018

[DHPC – Cinryze® 500 IU, Pulver und Lösungsmittel](#)

Shire Switzerland GmbH informiert über die eingeschränkte Verfügbarkeit

13.06.2018

[DHPC – Perenterol 250 \(Saccharomyces boulardii\) Kapseln und Beutel](#)

Neue Kontraindikation von Saccharomyces boulardii bei schwerkranken Patienten

13.06.2018

[DHPC – XGEVA \(Denosumab\)](#)

Risiko multipler vertebraler Frakturen (MVf) im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach Absetzen / Risiko für neue primäre maligne Erkrankungen (NPM)

08.06.2018

[DHPC - Tivicay® \(Dolutegravir\) /Triumeq® \(Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin\)](#)

Dolutegravir: Neuralrohrdefekte (Neural Tube Defect, NTD) bei Neugeborenen von Frauen, die zur Zeit der Konzeption im Rahmen der Tsepamo-Studie mit Dolutegravir behandelt wurden

---

### Allgemeine Mitteilungen

---

05.11.2018

[Valsartan: Fertigarzneimittel mit Sartanen auf dem Schweizer Markt sind bezüglich NDMA unbedenklich](#)

Analyseresultate bisher geprüfter Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen, Valsartan, Losartan, Olmesartan, Candesartan und Irbesartan

05.11.2018

[NDMA-Analyseresultate von Arzneimitteln mit Sartanen](#)

Untersuchte Präparate mit Irbesartan enthalten – wie bereits die früher analysierten Arzneimittel mit den Wirkstoffen Valsartan, Losartan, Olmesartan und Candesartan – keine erhöhten NDMA-Werte.

05.11.2018

[Aktueller Stand bei Zulassungen von homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln ohne Indikation](#)

01.11.2018

[Neue Gesuchsformulare für Betriebsbewilligungen](#)

01.11.2018

[Aktualisierung von eCTD- und eDok-Vorgabedokumenten](#)

Die Dokumente sind ab sofort gültig.

24.10.2018

[Bundesrat genehmigt strategische Ziele 2019-2022 von Swissmedic](#)

Swissmedic garantiert eine leistungsfähige und unabhängige Heilmittelkontrolle.

23.10.2018

[Aktion «PANGEA XI»: Schweiz beteiligt sich an internationaler Aktionswoche gegen illegalen Heilmittelhandel](#)

Erfolgreiche Operation gegen illegale Online-Angebote

01.10.2018

[Valsartan: Ausweitung der Untersuchungen – bisher geprüfte Produkte auf dem Schweizer Markt sind unbedenklich](#)

Untersuchte Präparate mit Losartan, Olmesartan und Candesartan enthalten – wie bereits die früher analysierten Produkte mit Valsartan – keine erhöhten NDMA-Werte.

30.09.2018

[Vorgehensweise zur Einreichung von Gesuchen nach HMV4 vor dem 01.01.2019](#)

Swissmedic wird ab 01.12.2018 Einreichungen mit den nach HMV4 aktualisierten Dokumenten akzeptieren

30.09.2018

[Aktualisierung verschiedener Vorgabedokumente im Zusammenhang mit HMV4](#)

Verschiedene eDok- und eCTD-Vorgabedokumente aktualisiert

30.09.2018

[Revision des Heilmittelgesetzes \(HMG\): Publikation der angepassten Vorgabedokumente und Formulare zu Zulassungsgesuchen](#)

Als Folge der Revision des HMG und der zugehörigen Ausführungsverordnungen (Heilmittelverordnungspaket IV) hat Swissmedic die Vorgabedokumente und Formulare für Zulassungsgesuche angepasst.

25.09.2018

[Neuer Prozess GMP/GDP-Zertifikate](#)

Ab 1. Januar 2019 neue Struktur der GMP/GDP-Zertifikate sowie Bestellungen von Zertifikaten ausschliesslich via eGov Service GMP-GDP

21.09.2018

[Heilmittelverordnungspaket IV: Publikation der Verordnungen](#)

Der Bundesrat verabschiedet das Heilmittelverordnungspaket IV. Swissmedic und BAG publizieren die angepassten Dokumente zur Vorabinformation

18.09.2018

[Publikumswerbung für zugelassene Komplementärarzneimittel ohne Indikation](#)

Regulierende Massnahmen von Swissmedic

14.09.2018

[Neue Gesuchsformulare für Betriebsbewilligungen verfügbar ab November 2018](#)

14.09.2018

[Swissmedic und ihre niederländische Partnerbehörde vereinbaren engere Zusammenarbeit im Heilmittelbereich](#)

Memorandum of Understanding (MoU) zwischen Swissmedic und dem holländischen Medicines Evaluation Board (MEB) unterzeichnet

13.09.2018

[Unerwünschte Ereignisse nach Impfungen – Jahresbericht Vaccinovigilance](#)

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2017

07.09.2018

[F&A Umteilung Abgabekategorien](#)

06.09.2018

[Swiss eCTD: Aktualisierung Modul 1 ab Januar 2019](#)

Änderungen der Spezifikationen (Ordnerstruktur) im Modul 1 der Swiss eCTD als Folge der Revision der Heilmittelverordnungen

01.09.2018

[Anpassung der „Merkblätter Swissmedic eGov-Portal - Standard-Funktionen“](#)

OS000\_00\_001d\_MB / OS000\_00\_002dMB

31.08.2018

[Swissmedic eGov-Services: Neues Kundenportal](#)

Systemoptimierungen und neuer eGov Service ab September 2018

27.08.2018

[Abteilung Betäubungsmittel Info & News 2018](#)

Swissmedic Veranstaltung

24.08.2018

[Arzneimittel mit Valsartan: Erste Analyseergebnisse](#)

Präparate mit Valsartan, die in der Schweiz aktuell auf dem Markt sind, entsprechen den Anforderungen

17.08.2018

[Überprüfung von Arzneimitteln mit Valsartan wegen verunreinigten Wirkstoffen – Update](#)

Rückrufe weiterer Chargen in Europa – aktuell keine Präparate in der Schweiz betroffen

15.08.2018

[Revision des Heilmittelgesetzes \(HMG\)](#)

Informationsveranstaltung 2018

09.08.2018

[Spontanmeldungen aus der Schweiz zu hormonalen Kontrazeptiva und venösen Thromboembolien](#)

aktualisierte Zahlen mit Stand 30.06.2018

07.08.2018

[Individuelle Erkennungsmerkmale und Sicherheitsvorrichtungen auf der Verpackung von Arzneimitteln](#)

zweidimensionaler Barcodes (Datenmatrix)

03.08.2018

[\(BIA-ALCL\)-Anaplastische grosszellige Lymphome in Zusammenhang mit Brustimplantaten – aktualisierte Informationen](#)

Betroffene Produkte: Brustimplantate, alle Typen, Arten und Modelle aller Hersteller

03.08.2018

[Sicherheitsmitteilung: Rückruf latexfreier Kondome der Sorten Durex Natural Feeling \(Packung mit 10 Kondomen\), Durex Love Collection \(Packung mit 31 Kondomen\) und Durex Natural Feeling Easy Glide \(Packung mit 12 Kondomen\) der Firma Reckitt Benckiser Healthcare \(UK\) Limited](#)

18.07.2018

[Anpassung der Wegleitung „Fristen Zulassungsgesuche“ per sofort](#)

ZL000\_00\_006d\_WL

12.07.2018

[Liste Präparate mit dem Wirkstoff Valsartan](#)

Liste der vom Rückruf betroffenen Präparate und Chargen

10.07.2018

[Änderungen der Liste der dokumentierten traditionellen asiatischen Stoffe](#)

Liste TAS gemäss Anhang 6 Art. 29 Abs.1 (KPAV; SR 812.212.24) und des Vorworts zur Liste TAS

10.07.2018

[Anpassung der Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche](#)

Die Anpassungen der Wegleitung treten per sofort in Kraft.

06.07.2018

[Verunreinigungen in Valsartanpräparaten: Risiko-Abklärungen sind im Gang](#)

Präparate mit dem Wirkstoff Valsartan eines chinesischen Herstellers werden in Europa teilweise zurückgerufen

04.07.2018

[Treffen der ICH in Kobe, Japan vom 2. bis 7. Juni 2018](#)

ICH weitet seine Mitgliedschaft erneut aus und treibt die Harmonisierung bei elektronischen Standards sowie pharmazeutischer Qualität weiter voran

01.07.2018

[Nachtrag 9.5 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft](#)

Der Institutsrat hat den Nachtrag 9.5 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. Juli 2018 in Kraft gesetzt.

29.06.2018

[Warnung vor Augenkontakt mit dem Tierarzneimittel Osrurnia® ad us.vet.](#)

Das Ohrenigel für Hunde kann bei Menschen und Hunden Augenreizungen, Augenrötungen sowie in sehr seltenen Fällen Hornhautgeschwüre zur Folge haben

18.06.2018

[HIV-Selbsttests sind nun auch in der Schweiz erhältlich](#)

Medienmitteilung

04.06.2018

[Swissmedic Geschäftsbericht 2017: Erfolgsfaktor Zusammenarbeit](#)

«Das Institut erfüllt seinen Auftrag zuverlässig und professionell»

Die komplette Liste finden Sie unter [www.swissmedic.ch/updates](http://www.swissmedic.ch/updates)