

Neue Swissmedic Telefonnummern in Betrieb!

Swissmedic ist zusätzlich über 058er-Telefonnummern erreichbar.

→ Details s. letzte Seite

### Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW):

• **via Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS:** direkt oder durch Herunterladen einer xml-Datei.

Details:

[www.swissmedic.ch/elvis](http://www.swissmedic.ch/elvis)

• **via Link:** Das UAW-Meldeformular kann wie bisher auch elektronisch ausgefüllt werden:

[Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

### Inhalt

Editorial.....	1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit.....	3
Orale Antikoaganzien.....	3
Hydroxyethylstärke (HES).....	8
Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV).....	11
Regulatory .....	14
Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS.....	14
FAQ Allgemeine Pharmakovigilanz.....	17
Statistischer Rückblick 2013 .....	23
Humanarzneimittel-Vigilance .....	23
Vaccinovigilance .....	24
Haemovigilance .....	24
Tierarzneimittel-Vigilance.....	26
Informationen auf der Webseite von Swissmedic .....	27

## Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Täglich werden wir alle mit vielen Informationen versorgt. Dabei werden zahlreiche Medienkanäle, insbesondere auch elektronische wie E-Mail und Internet, stark genutzt. Die Mitarbeitenden der Abteilung Arzneimittelsicherheit der Swissmedic haben die Aufgabe, aus der Vielzahl an Informationen Erkenntnisse zu potentiellen Risiken von Arzneimitteln herauszufiltern, mit wissenschaftlichen Methoden kritisch zu bewerten und entsprechende Massnahmen einzuleiten.

## Impressum

### Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal,  
Helena Bill

### Autoren

Lorenz Amsler, Markus Jutzi,  
Guy Levy, Cedric Müntener,  
Thomas Schochat, Thomas Schwartz,  
Rudolf Stoller, Valeriu Toma

Wir danken allen KollegInnen, die zum  
Entstehen dieser Vigilance-News-Aus-  
gabe beigetragen haben.

### Kontakt

Wir bitten Sie, Kommentare, Fragen  
oder Vorschläge zu dieser Publikation  
an folgende Adresse zu richten:

[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch)

Im Sinne der Transparenz ist Swissmedic bemüht, den Fachpersonen und auch der Öffentlichkeit sicherheitsrelevante Informationen zeitnah zur Verfügung zu stellen. Publiziert werden nur wissenschaftlich belegbare Erkenntnisse, die auch mit Hilfe von Datenrecherchen gewonnen wurden. Gestützt darauf gilt es, das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels sowie dessen spezifische Anwendung abzuklären oder neu zu beurteilen. In diesem Newsletter finden Sie mehrere Signale, die dafür beispielhaft sind: die Problematik der Hydroxyethylstärke-haltigen Produkte, die Diskussion um die oralen Antikoagulantien oder der aktuelle Stand zu den HPV-Impfstoffen.

Nicht nur die Signale, sondern auch die Beobachtung der Risikoentwicklung über längere Zeiträume sind für die Evaluation eines Arzneimittels von zentraler Bedeutung. Diese beginnt bereits vor der Zulassung mittels klinischer Studien und einem *Risk Management Plan* und wird mit Einzelfallmeldungen und periodischen Berichten, wie *PSUR/PBRER*, nach der Zulassung laufend weiterverfolgt. Zur kontinuierlichen Verbesserung des Prozesses hat Swissmedic vor kurzem die aktualisierten Merkblätter zur Einreichung von *PSUR/PBRER* wie auch *RMP/ICH E2E* publiziert ([Risk Management \(PSURs, PV Planning\) - Swissmedic -](#)). Die häufig gestellten Fragen (*FAQ*) zur Pharmacovigilance können Sie als Beitrag unter der Rubrik «Regulatory» nachlesen.

Weitere Informationen finden Sie im Überblick zu den Jahresstatistiken der Vigilance bei Human- und Tierarzneimitteln, bei Impfstoffen und Blutprodukten.

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Vigilance-News nehmen wir gerne unter unserer neuen E-Mail-Adresse [news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch) entgegen und wünschen Ihnen eine interessante Lektüre.

Die Redaktion

## Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

### Orale Antikoagulanzen: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte für jeden Patienten abgewogen werden

Die Zulassung einer neuen Arzneimittelklasse, der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), hat das klassische Verabreichungsschema zur Prävention und/oder Behandlung thrombotischer und/oder embolischer Ereignisse grundlegend verändert und eine Diskussion über Nutzen und Risiken ausgelöst. Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die Studien zu geben, die für die Zulassung dieser Arzneimittel in der Indikation Hirnschlagprävention bei Vorhofflimmern durchgeführt wurden, sowie eine aktuelle Bilanz der unerwünschten Wirkungen in allen Indikationen zu erstellen, die bei Swissmedic im Rahmen des Pharmacovigilance-Systems gemeldet wurden.

#### Einführung

Orale Antikoagulanzen sind für die Prävention und Behandlung venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen zugelassen.

Während vieler Jahre wurden aufgrund fehlender Alternativen einzig Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – wie Acenocumarol (Sintrom®) und Phenprocoumon (Marcoumar®) eingesetzt – indirekte Antikoagulanzen, welche die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber hemmen. Eine solche Behandlung muss sorgfältig mit der regelmässigen Kontrolle der INR (*International Normalized Ratio*) überwacht werden, deren Wert zwischen 2 und 3 liegen sollte. Bei einem zu tiefen Wert verschwindet die präventive Wirkung, bei einem zu hohen Wert steigt das Risiko für Hämorrhagien (zerebrale und/oder gastrointestinale Blutungen) proportional. Die Wirkung von VKA kann durch die Gabe von Vitamin K (Phytomenadion oder Konaktion®) in der Regel innerhalb von 24 Stunden aufgehoben werden. Ist eine unmittelbare Aufhebung der Wirkung erforderlich, so können in Notfällen

Konzentrate von Gerinnungsfaktoren (PPSB) eingesetzt werden.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) sind in der Schweiz seit einigen Jahren zugelassen. Diese therapeutische Klasse umfasst einen Antithrombin- bzw. einen Faktor-IIa-Inhibitor (Dabigatran) und zwei Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban und Apixaban). Wir beschränken uns hier auf Rivaroxaban und Dabigatran. Zu Apixaban liegen uns nur vereinzelte Meldungen vor.

Die DOAK werden immer häufiger eingesetzt, erfordern aber eine Anpassung der Kriterien für die Überwachung des Patienten. Ihr wichtigster praktischer Vorteil ist, dass die biologische Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung überflüssig wurde. Als Nachteil kann das Fehlen eines Gegenmittels angesehen werden: Für alle DOAK sind Antidote in Entwicklung. Die generell kurze Halbwertszeit der DOAK von 5 h–14 h führt in Blutungssituationen zu einem relativ raschen Abklingen der Wirkung. Ist eine unmittelbare Aufhebung der Wirkung erforderlich, so empfehlen internationale Richtlinien in Notfällen wie unter VKA die Gabe von Gerinnungsfaktoren (PPSB).

#### Vergleichende Studien zwischen DOAK und VKA

##### A – ROCKET: Vergleichsstudie zwischen Rivaroxaban und Warfarin (1)

Diese multizentrische, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie mit zwei randomisierten Parallelgruppen umfasste 14'264 Patienten über 18 Jahre mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern oder nach erlittenem Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder systemischer Embolie. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Warfarin bei therapeutischer Dosis verglichen (d. h. bei einem INR-Zielwert von 2,5) mit jener von Rivaroxaban bei einer Dosis von 20 mg/Tag (15 mg/Tag bei Nierenfunktionsstörung). Das wichtigste Beurteilungskriterium war

die Häufigkeit eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Die Studie ergab eine relative Reduktion des Risikos von Schlaganfall und systemischer Embolie von 21 % im Vergleich mit Warfarin (*On Treatment Population*), bei reduziertem Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle. Des Weiteren war die Inzidenz aller schweren oder weniger schweren, aber bedeutenden hämorrhagischen Ereignisse im Vergleich zu Warfarin nicht erhöht, jedoch war ein Anstieg des Risikos für schwere gastrointestinale Blutungen zu beobachten.

Rivaroxaban hat somit einen therapeutischen Nutzen in der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

### **B – RE-LY: Vergleichsstudie zwischen Dabigatran und Warfarin (2)**

Diese Studie wurde mit drei randomisierten Parallelgruppen durchgeführt: Dabigatran (2-mal 110 bzw. 150 mg/Tag) und Warfarin bei therapeutischer Dosis (mit einem INR-Zielwert von 2,5). Eingeschlossen waren 18'113 Patienten über 18 Jahre mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfälle. Verglichen wurde die Wirksamkeit von Warfarin bzw. Dabigatran (bei den oben erwähnten Dosierungen), wobei das wichtigste Beurteilungskriterium die Häufigkeit eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie über einen Zeitraum von zwei Jahren war.

Dabigatran war bei beiden verwendeten Dosierungen der Anwendung von Warfarin nicht unterlegen. In der Gruppe, die 150 mg Dabigatran 2-mal täglich erhielt, war im Vergleich mit Warfarin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos von Schlaganfällen und systemischen Embolien von 35 %, bei reduziertem Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle, zu beobachten. Im Vergleich zu Warfarin war das Risiko für Blutungen unter 150 mg Dabigatran 2-mal täglich gleich hoch und unter 110 mg 2-mal täglich geringer.

Unter der höheren Dosis war jedoch das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöht.

Die amerikanische *FDA (Food and Drug Administration)* führte im Laufe der vergangenen Monate eine Beobachtungsstudie zur Anwendung in der Praxis durch; die Studie war Grundlage einer «*Safety communication*» (die detaillierten Resultate wurden vor kurzem in der Online-Ausgabe von «*Circulation*» vom 30. Oktober 2014 publiziert) (3). Sie schloss mehr als 130'000 Medicare-Patienten über 65 Jahre mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ein und verglich 150 mg Dabigatran 2-mal täglich mit Warfarin in therapeutischer Dosierung (d. h. bei einem INR-Zielwert von 2,5). Diese Studie hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dabigatran bestätigt: weniger Schlaganfälle, weniger Hirnblutungen, weniger Todesfälle, aber ein Anstieg des Risikos schwerer gastrointestinaler Blutungen.

### **Therapeutische Indikationen und Pharmacovigilance**

Pharmacovigilance-Daten müssen im Zusammenhang mit den therapeutischen Indikationen und der Exposition (Zeitraum seit Zulassung und Verwendungshäufigkeit) betrachtet werden. Bei der Interpretation von Pharmacovigilance-Daten ist deshalb Vorsicht geboten. Die Gründe dafür sind in der Diskussion unter Punkt D im Detail aufgeführt.

Dabei sollte in Betracht gezogen werden, dass derzeit Marcoumar® und Xarelto® jeweils mehr als 20-mal häufiger verkauft werden als Pradaxa® (4).

**A – Xarelto® (Rivaroxaban)** ist in der Schweiz seit dem 18. Dezember 2008 zugelassen.

**Therapeutische Indikationen: gleichzeitig präventive und therapeutische Verwendung**  
Zulassung 2008 in der Indikation «Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen».

**Ab 2012** weitere Indikationen (siehe Fachinformation auf <http://www.swissmedicinfo.ch>, Stand Februar 2014) (5):

- Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern.
- Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und von Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe einer rezidivierenden TVT und Lungenembolie (LE).

### Pharmacovigilance

Am 1. September 2014 enthielt die Pharmacovigilance-Datenbank der Swissmedic 569 Meldungen.

63 dieser 569 Meldungen wurden als nicht schwerwiegend eingeschätzt. In 506 Fällen wurden die UAW als schwerwiegend beurteilt, d. h. sie machten in 184 Fällen eine Hospitalisierung erforderlich und verliefen in 35 Fällen tödlich (bei 16 Fällen in Folge einer Hirnblutung, die in zwei Fällen nach einem Trauma und in 8 Fällen nach einer gastrointestinalen Blutung aufgetreten war).

**B – Pradaxa® (Dabigatran)** ist in der Schweiz seit dem 29. Mai 2012 zugelassen.

**Therapeutische Indikationen: präventive Verwendung** (siehe Fachinformation auf <http://www.swissmedicinfo.ch>, Stand August 2013) (5)

Vorbeugung gegen Schlaganfall und systemische Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:

- Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%
- Symptomatische Herzinsuffizienz,  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) Klasse 2
- Alter  $\geq$ 75 Jahre

- Alter  $\geq$ 65 Jahre mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie

In der von Swissmedic bei der Zulassung genehmigten Fachinformation sind ausserdem Vorsichtsmassnahmen bei erhöhtem Blutungsrisiko, die Möglichkeit einer biologischen Überwachung (Monitoring) und die Modalitäten für einen Abbruch oder eine Anpassung der Behandlung aufgeführt.

### Pharmacovigilance

Die Pharmacovigilance-Daten in der Schweiz sind noch limitiert.

Am 1. September 2014 umfasste die Datenbank der Swissmedic 38 Meldungen vermuteter UAW (2012: 6 / 2013: 25 / 2014: 7). Davon waren 11 nicht schwerwiegend. 27 Fälle wurden als schwerwiegend eingestuft: bei 13 Patienten war eine Hospitalisierung erforderlich und 7 Fälle verliefen tödlich (in 2 Fällen im Zusammenhang mit einer Aortendissektion).

**C – Marcoumar® (Phenprocoumon)** ist seit dem 13. August 1953 zugelassen.

**Therapeutische Indikationen: auch präventive, aber vor allem therapeutische Verwendung**

Thromboseprophylaxe, Thrombose, Embolie, Herzinfarkt (siehe Fachinformation auf <http://www.swissmedicinfo.ch>, Stand Oktober 2012) (5).

### Pharmacovigilance

Am 1. September 2014 enthielt die Pharmacovigilance-Datenbank der Swissmedic 492 Meldungen, die seit 2008 eingegangen sind.

Von diesen 492 Meldungen wurden 41 als nicht schwerwiegend eingeschätzt. In 451 Fällen waren die Folgen schwerwiegender und erforderten in 320 Fällen eine Hospitalisierung. 52 der 451

Meldungen betrafen Fälle mit tödlichem Ausgang, 48 davon nach einer Blutung (37 Hirnblutungen und 9 gastrointestinale Blutungen).

## D – Diskussion

Das Risiko von Blutungen stellt bei der ganzen Klasse oraler Antikoagulanzen (direkte OAK und VKA) zweifellos ein entscheidendes Risiko dar. Die Spontanmeldungen ergeben wichtige Hinweise auf die Risiken im Alltag, erlauben jedoch keinen zuverlässigen Vergleich zwischen den Medikamenten. Dazu müssen klinische und epidemiologische Studien herangezogen werden. Was die Pharmacovigilance-Daten angeht, erinnert Swissmedic an Folgendes:

- Es handelt sich um Spontanmeldungen: Swissmedic sammelt und interpretiert die eintreffenden Spontanmeldungen und leitet daraus Sicherheitssignale ab, d. h. neue Risiken oder neue Aspekte bekannter Arzneimittelrisiken. Swissmedic erhält dabei nur von einer begrenzten Anzahl UAW Kenntnis, und es ist deshalb nicht möglich, eine Inzidenzrate zu berechnen oder eine zuverlässige Beurteilung der Häufigkeit der UAW vorzunehmen.
- Die Melderate ist variabel: Bei neu zugelassenen Arzneimitteln ist sie höher als bei älteren Medikamenten.
- Es besteht lediglich ein Verdacht auf eine UAW: Eine Meldung erfolgt, sobald ein Arzneimittel verdächtigt wird, eine UAW ausgelöst zu haben.
- Absolute Zahlen von Spontanmeldungen sollten in Bezug zur Exposition gesetzt werden.
- Der Zeitpunkt, zu dem die UAW aufgetreten ist: Das in der Meldung angegebene Datum entspricht häufig dem Datum der Meldung und nicht dem Datum des Auftretens der UAW, was sich natürlich auf die Inzidenz auswirkt.

Bei der Interpretation von Spontanmeldungen sind weitere wichtige Parameter zu berücksichtigen:

- Arzneimittel werden normalerweise für verschiedene Indikationen verschrieben sowie an

verschiedene Patientengruppen, die auch in einem unterschiedlichen Alter sind und unterschiedliche Risikofaktoren aufweisen.

- Andere Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Faktoren können als Auslöser eine Rolle spielen (Interaktion).
- Die Schwere der Komplikationen/UAW muss ins richtige Verhältnis mit dem Nutzen des Arzneimittels gesetzt werden (z. B. Prävention von schweren Komplikationen wie im Fall von Hirnschlägen).

Spontanmeldungen bieten deshalb keine geeignete Grundlage, um Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen miteinander zu vergleichen. Vergleiche sind nur aufgrund von klinischen und epidemiologischen Studien möglich.

## Schlussfolgerungen

Angesichts der regelmässigen Berichte über tödlich verlaufene Fälle bei Patienten mit massiven, nicht kontrollierbaren Blutungen im Verdauungstrakt oder im Nervensystem und der stetig steigenden Zahl von Verschreibungen geht die Diskussion über die Stellung dieser neuen therapeutischen Klasse weiter (6; 7; 8; 9). Im Zentrum stehen dabei folgende Punkte:

- Ist das Risiko von Blutungen bei der Anwendung von DOAK in der Praxis potenziell höher als in der Zulassungsstudien?
  - Für Dabigatran, hat die amerikanische FDA eine breit angelegte Beobachtungsstudie mit 67'000 Patienten unter Dabigatran und 67'000 Patienten unter VKA (Warfarin) publiziert. Die Daten bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie (3). Aufgrund dieser Sachlage verneinte die FDA diese Frage für Dabigatran und bestätigte das positive Profil von Dabigatran in Sachen Wirksamkeit und Sicherheit. Das Arzneimittel senkt das Schlaganfallrisiko und die Anwendung ist im Vergleich zu Phenprocoumon mit einem geringeren Risiko von Hirnblutungen verbunden.
  - Für Rivaroxaban, hat das Dresdner NOAC Register das Blutungsmanagement unter Rivaroxaban in «real life» (10) publiziert.

Diese Studie verfolgt 1776 Patienten über 18 Jahre während eines Beobachtungszeitraums von mehr als 2 Jahren und kommt zum Ergebnis, dass die Anzahl schwerwiegender Blutungen unter Rivaroxaban tiefer ist als unter VKA.

- NACORA ist eine Vergleichsstudie zwischen DOAK und VKA, veröffentlicht von der französischen Arzneimittelbehörde (*Agence Nationale de Sécurité des Médicaments oder ANSM*) (11). Diese Kohortenstudie vergleicht insgesamt mehr als 10'000 Patienten über 18 Jahre, wobei eine Gruppe neu mit DOAK (Dabigatran 75/110 oder 150 mg 2-mal täglich und Rivaroxaban 10/15/20 mg täglich) bzw. die andere Gruppe mit VKA behandelt wurde. Im kurzen Beobachtungszeitraum (90 Tage) ergab die Studie bei der DOAK-Gruppe kein höheres Risiko für Blutungen oder arterielle Thrombosen.
- Müsste ein biologisches Monitoring (direkte oder indirekte Messung) der DOAK ins Leben gerufen werden, um die möglichen unerwünschten Wirkungen besser zu verfolgen und zu kontrollieren? Derzeit werden in der Schweiz für DOAK mehrere Arten von Tests verwendet, weil kein Referenztest existiert. Ausserdem fehlen noch allgemein verwendbare Gegenmittel oder spezifische Antidote im Falle massiver Blutungen.
- Schliesslich ist die langfristige Verträglichkeit dieser Arzneimittel noch nicht genau bekannt.

In der Zwischenzeit liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes:

- die geeignete Arzneimittelklasse zu verschreiben, je nach Risiko-Nutzen-Profil des einzelnen Patienten und unter Einhaltung der therapeutischen Indikationen, der Dosierungsschemata und der Kontraindikationen / Anwendungseinschränkungen (z. B. Niereninsuffizienz);
- den Patienten während der gesamten Behandlung sorgfältig zu überwachen und insbesondere auf mögliche Interaktionen mit Hemmern von CYP-3A4 (bei Rivaroxaban) und/oder P-gp (bei Rivaroxaban und Dabigatran) zu achten.

## Literatur

- <sup>1</sup> Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. In N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365: 883-91
- <sup>2</sup> Dabigatran versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. In N Engl J Med. 2009 Sep 17; 361:1139-51.
- <sup>3</sup> Graham J. et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. Circulation. 2014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061 Published online October 30, 2014.
- <sup>4</sup> IMS-Datenquelle: IMS APO/SD Index Schweiz; Counting Units; MAT Oktober 2014, Hersteller-Eigenanalyse Umrechnung in empfohlene Tagesdosis (Xarelto und Marcoumar: 1x täglich, Pradaxa: 2x täglich)
- <sup>5</sup> AIPS: <http://www.swissmedicinfo.ch/Show-Text.aspx?textType=FI&lang=DE&authNr=61385>.
- <sup>6</sup> Place des nouveaux anticoagulants oraux directs Pierard L, Sprynger M. In Rev. Med. Suisse 2014 August 24; 439: 1562-67
- <sup>7</sup> Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. In Lancet 2014 mar 15; 383:955-62
- <sup>8</sup> Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism. A systematic Review and Meta-analysis Castelluci LA, Cameron C, Le Gall G. et al. In JAMA 2014; 312: 1122-35
- <sup>9</sup> NOAC: No Anticoagulation without Consideration Bonetti NR, Lauber ES, Beer JH. In Cardiovascular Medicine 2014;17(7-8):2013-220
- <sup>10</sup> Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S and al. In Blood 2014 Aug 7; 124:955-962
- <sup>11</sup> Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux – Communiqué de l'ANSM du 02.07.2014 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-pressé/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communiqué>

## Hydroxyethylstärke (HES)

### Hintergrund

In der Anästhesie und Reanimation stehen für einen Volumenersatz bei Patienten mehrere Lösungen zur Verfügung. Zu den intravenös verabreichten Lösungen, die für den Volumenersatz eingesetzt werden, gehören seit Jahrzehnten die Hydroxyethylstärke-haltigen (HES) Lösungen. Als grossmolekularer Stoff versprach man sich von den HES-Molekülen, den kolloidosmotischen Druck in der Blutbahn aufrecht zu erhalten, den Flüssigkeitsverlust auszugleichen, und länger als kristalloide Infusionen im Gefässsystem zu verbleiben. Je nach Produkt besitzen die HES-Moleküle unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften und somit spezifische pharmakokinetische Merkmale. Die erste Generation von HES-Lösungen hatte noch eine hohe Molekülmasse und bedeutende unerwünschte Wirkungen, insbesondere auf die Koagulation. Deshalb wurden HES-Lösungen mit immer kleinerer Molekülmasse verwendet. Während die erste Generation noch eine durchschnittliche Molekülmasse von 450.000 Dalton und einen Substitutionsgrad von 0,7 aufwies, betrug in der zweiten Generation die Molekülmasse 200.000 Dalton und der Substitutionsgrad 0,5, in der dritten Generation dann 130 kDalton mit einem Substitutionsgrad von 0,4 (daher 130/0,4).

### Wissenschaftliche Diskussion

Zu den Komplikationen einer Anwendung von HES-Lösungen gehören Nierenfunktionsstörungen. Es gibt Berichte über auch spät auftretende Nierenschädigungen. Die Wahl der Volumensubstitution, sei es eine kristalloide, kolloidale oder NaCl-Lösung, wurde bereits seit längerem kontrovers diskutiert. 2012 erhielt diese Diskussion mit der Veröffentlichung zweier Studien neuen Auftrieb. In ihrer multizentrischen, randomisierten, im Juni 2012 veröffentlichten Studie

an 804 intensivmedizinisch betreuten Patienten (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock-Studie; «6S-Studie»<sup>1</sup>) zeigten Perner et al., dass durch die Anwendung einer 6%igen HES-Lösung (130/0,42) die Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock signifikant höher war als bei Patienten, die mit Ringer-Azetat-Lösung volumensubstituiert worden waren.

In einer weiteren multizentrischen Studie an 7000 randomisierten intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einer Sepsis (*The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial*; «CHEST-Studie»<sup>2</sup>), konnten Myburgh et al. keinen signifikanten Unterschied bei der 90-Tage-Sterblichkeit zwischen Patienten, die mit 6%iger HES-Lösung (130/0,4) und solchen, die mit Salzlösung reanimiert wurden, zeigen. Dagegen mussten Patienten, die zur Reanimation die HES-Lösung erhielten, häufiger mit einer Nierenersatztherapie behandelt werden.

Erwähnt sei, dass Swissmedic bereits 2011 ein Verfahren zur Überprüfung HES-haltiger Infusionslösungen eröffnet hatte. Auslöser waren damals neue Erkenntnisse zu gefälschten, nur auf dem Papier konzipierten, aber nie durchgeführten Studien. In diesem Überprüfungsverfahren hatte Swissmedic bereits auf erhebliche Sicherheitssignale wie Nierenschäden, Gerinnungsstörungen, Pruritus und Letalität bei Sepsis hingewiesen.

### Reaktion der Aufsichtsbehörden

Aufgrund der 6S- und der CHEST-Studie leiteten die Aufsichtsbehörden weltweit Massnahmen ein, die aufgrund der keineswegs widerspruchsfreien Ergebnisse der wissenschaftlichen Studien, bei unterschiedlichen untersuchten Populationen und Komparatoren, und unter Einbezug weiterer Literatur, Expertengremien und Anhörungen, differierten.

<sup>1</sup> Perner A. et al. Hydroxyethylstarch 130/0.42 versus Ringer's acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34. [Erratum, *N Engl J Med* 2012; 367:481.]

<sup>2</sup> Myburgh JA et al. Hydroxyethyl Starch or Saline Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.

Im November 2012 informierte Swissmedic, dass gemäss aktueller Publikationen die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen zu einer möglicherweise erhöhten Mortalität bei der Anwendung bei Sepsis und septischem Schock führen kann. Weiterhin erinnerte Swissmedic daran, dass die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei Patienten mit vorbekannten Nierenfunktionsstörungen besonderer Vorsicht bedarf.

Ebenfalls im November 2012 informierte das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* der *EMA (European Medicines Agency)* über den Start eines Europäischen Risikobewertungsverfahrens zur selben Thematik.

Im Juni 2013 erfolgten international einige Mitteilungen von Aufsichtsbehörden:

- Das BfArM empfahl, HES-haltige Infusionslösungen bei Patienten mit Sepsis bis zum Abschluss des laufenden Verfahrens nicht weiter anzuwenden.
- Die britische Behörde beschloss zu diesem Zeitpunkt, auf eben diesen Abschluss nicht zu warten und in Grossbritannien eine Marktrücknahme für HES-haltige Infusionslösungen anzuordnen.
- Das PRAC publizierte auf der Homepage der EMA das Ergebnis seines Risikobewertungsverfahrens und empfahl, die Marktzulassung von HES-haltigen Infusionslösungen zu sistieren.
- Die *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* beabsichtigte, HES-haltige Produkte unter erweiterten Sicherheitsauflagen auf dem Markt zu belassen. Sie publizierte eine Sicherheitswarnung mit der Empfehlung, HES-haltige Infusionslösungen nicht bei Intensivpatienten mit einer Sepsis einzusetzen. Vermieden werden sollte HES ebenfalls bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und bei Operationen am offenen Herzen.
- Health Canada publizierte eine Empfehlung, wonach HES-haltige Infusionslösungen bei Intensivpatienten mit einer Sepsis, einer schweren Lebererkrankung oder einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht eingesetzt werden

sollten. Patienten, die mit HES behandelt werden, hätten ein höheres Risiko eines Nierenversagens bzw. eines tödlichen Verlaufs.

- Swissmedic empfahl bis zum Abschluss der laufenden Prüfung eine weitergehende Einschränkung der Anwendung HES-haltiger Arzneimittel. Bei intensivmedizinischen Patienten sollen kristalloide Lösungen als Mittel der ersten Wahl verwendet, und bei erforderlicher Anwendung HES-haltiger Produkte sollte immer die niedrigste wirksame Dosis gegeben werden. Darüber hinaus sollten HES-haltige Infusionslösungen nicht eingesetzt werden bei Patienten mit einer Sepsis, einer Niereninsuffizienz oder einer schweren Lebererkrankung.

## Lösung

Am 11. Oktober 2013 publizierte das PRAC auf der Homepage der EMA die Schlussergebnisse seines Risikobewertungsverfahrens unter Einbezug neu verfügbarer Daten mit Schwerpunkt auf das Risiko für Mortalität und Nierenversagen. Dies schloss klinische Studien, Meta-Analysen klinischer Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung, von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichte und im Zuge mündlicher Erklärungen gegebene Antworten sowie die Einreichungen der Interessengruppen ein. Das PRAC schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Hydroxyethylstärke-haltiger Arzneimittel bei der Behandlung von Hypovolämie aufgrund von akutem Blutverlust, – wenn Kristalloide allein als nicht ausreichend erachtet werden – vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Massnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist. Mit *HPC (Healthcare Professional Communication)* der EMA vom 25. Oktober 2013 bestätigte die übergeordnete EU-Koordinierungsgruppe für die gegenseitige Anerkennung des dezentralisierten Verfahrens *CMDh* die Empfehlung des PRAC vom 11. Oktober 2013. Im November 2013 wurden von den betroffenen Firmen die Neuerungen in einem gemeinsamen Schreiben an die medizinischen Fachpersonen

kommuniziert. Die finale Entscheidung der *European Commission* wurde am 19. Dezember 2013 publiziert.

In der Schweiz konnte nach Prüfung aller zwischenzeitlich verfügbaren Unterlagen und Informationen sowie nach intensiver Diskussion mit den betroffenen Firmen, die ihrerseits ein Gesamtpaket mit erheblichen Anwendungsbeschränkungen vorlegten, eine Einigung erzielt werden. Im August 2014 wurde das Überprüfungsverfahren mit der Verfügung einer Anpassung der Arzneimittelinformation und dem Versand einer *DHPC (Direct Healthcare Professional Communication)* abgeschlossen. Zentrale Anpassungen der Fachinformationen und Aussagen der DHPC umfassen:

- HES-haltige Infusionslösungen sollen nur als Mittel zweiter Wahl bei nicht ausreichender Wirkung von kristalloiden Infusionslösungen angewendet werden.
- HES-haltige Infusionslösungen sollten in der niedrigsten wirksamen Dosis und so kurz wie möglich angewendet werden.

HES-haltige Infusionslösungen sind zusammenfassend **kontraindiziert** bei:

- Sepsis
- Brandverletzungen
- eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Nierenersatztherapie
- intrakranieller Blutung
- kritisch kranken Patienten (in der Regel auf der Intensivstation)
- Hyperhydratation, einschliesslich Patienten mit Lungenödem
- Dehydratation
- schwerer Gerinnungsstörung
- schweren Leberfunktionsstörungen

## Fazit

Seit vielen Jahren war die Verabreichung von HES-haltigen Lösungen als Volumenersatzmittel gängige Praxis. Das Konzept, als kolloidaler Volumenersatz länger im Gefässsystem zu verbleiben als kristalloide Lösungen, war nur allzu einleuchtend. Früh begann die intensive Diskussion über potentielle Risiken. Mit der Veröffentlichung zweier grosser, multizentrischer Studien im *New England Journal of Medicine* im Jahre 2012 verdichteten sich die Hinweise, dass aufgrund dieser neuen Erkenntnisse das Nutzen-Risiko-Profil nur noch für einen Teil der Patienten positiv ausfällt. Aufsichtsbehörden weltweit eröffneten daraufhin Verfahren zur Überprüfung des Risikos, darunter auch Swissmedic. Wie bereits das BfArM zu diesem Themenkomplex gefolgert hatte, lässt sich an diesem Beispiel zeigen, «*wie vielschichtig und aufwendig diese Verfahren nicht nur in wissenschaftlicher, sondern auch in verfahrenstechnischer Hinsicht sind.*»<sup>3</sup> An dem Beispiel lässt sich aber auch zeigen, dass es nicht nur notwendig, sondern auch möglich ist, gemeinsam mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen die nach aktuellem Stand der Wissenschaft gerechtfertigte, korrekte Anwendung zugelassener Arzneimittel neu zu definieren. Nachdem die wissenschaftlichen Erkenntnisse international Gültigkeit haben, ist es nur folgerichtig, dass die Überprüfung für die Schweiz, trotz im Vergleich zu Europa unterschiedlicher und eigenständiger Verfahren, zu vergleichbaren Ergebnissen kommt.

<sup>3</sup> Wittstock M., Thiele A. (BfArM): Möglichkeiten und Grenzen nationaler Einflussnahme bei Risikobewertungsverfahren am Beispiel Hydroxyethylstärke (HES). In: BfArM, PEI:

Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 4 – Dezember 2013, S. 16

## Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV): Aktueller Stand

Nutzen und Risiken der HPV-Impfstoffe werden in der Öffentlichkeit erneut diskutiert. Die beiden HPV-Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® sind namentlich zugelassen zur Vorbeugung von Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses (Cervixkarzinom), die in einem hohen Prozentsatz durch einige HPV verursacht werden.

Beide Präparate sind weltweit seit Jahren auf dem Markt. Swissmedic – zuständig für die Zulassung und die anschliessende Überwachung der Impfstoffe – sowie das Bundesamt für Gesundheit (BAG), zusammen mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) verantwortlich für die Impfeempfehlungen, bewerten das Nutzen-Risiko-Verhältnis beider Impfstoffe weiterhin als positiv.

### Infektion mit HPV und ihre Folgen

Ein grosser Teil der Bevölkerung (70–80 % der sexuell aktiven Männer und Frauen) infiziert sich im Laufe des Lebens mit HP-Viren, besonders betroffen sind die 16- bis 25-Jährigen. Die Infektion wird grösstenteils sexuell übertragen. Während sie in 90 % der Fälle folgenlos heilt, kann sie bei einem Teil der Infizierten bestehen bleiben und nach Jahren zu Gebärmutterhalskrebs und seltener zu anderen Tumoren der Genital-schleimhäute führen.

Die HPV Typ 16 und 18 werden für etwa 70 % der Erkrankungen an Gebärmutterhalskrebs verantwortlich gemacht. Gemäss Angaben der Schweizer Krebsliga wird geschätzt, dass in der Schweiz jährlich etwa 250 Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken und etwa 90 an der Krankheit sterben (Zahlen aus dem Zeitraum 2004 bis 2008). Mehr Informationen: [Bundesamt für Gesundheit \(BAG\) – Humane Papillomaviren \(HPV\)](#)

## Nutzen der HPV-Impfung

### Präparate

Als erster HPV-Impfstoff wurde Ende 2006 Gardasil® in der Schweiz und im gleichen Zeitraum auch international zugelassen. Er wirkt gegen die tumorerzeugenden HPV Typ 16 und 18 sowie gegen Typ 6 und 11, die zu Genitalwarzen führen. Das im Frühjahr 2010 zugelassene Cervarix® wirkt gegen HPV 16 und 18 und somit nur vorbeugend gegen Tumoren. Die Impfung sollte vor Beginn der sexuellen Aktivität abgeschlossen sein. Deshalb empfiehlt das BAG, die Impfung frühzeitig, im Alter zwischen 11 und 14 Jahren, durchzuführen. Gegen eine HPV-Infektion, die bereits vor der Impfung erfolgte, wirkt die Impfung nicht. Sie schützt aber immer noch vor den anderen HPV-Typen, welche durch den Impfstoff abgedeckt werden.

### Klinische Studien

Die Resultate grosser klinischer Studien, durchgeführt im Rahmen der Zulassung, belegten, dass die HPV-Impfstoffe wirksam vor der Infektion mit den entsprechenden HPV-Typen schützen und Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs vorbeugen<sup>1, 2, 3</sup>. Für Gardasil® ist ausserdem gezeigt, dass es vor Genitalwarzen schützt<sup>1</sup>.

### Studien nach der Markteinführung

Mittlerweile gibt es grosse bevölkerungsbasierte Studien, die nach der Einführung der HPV-Impfungen durchgeführt wurden. Diese Studien bestätigen die Wirksamkeit der HPV-Impfung unter Alltagsbedingungen. Sie stammen aus verschiedenen Ländern und den Kontinenten (Australien, USA, Europa).

Eine australische Studie zeigte eine progressive Abnahme hochgradiger Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs nach Einführung der HPV-Impfung bei Frauen unter 18 Jahren<sup>4</sup>. Langzeitbeobachtungen werden zeigen, wie sich die HPV-Impfung auf die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs selber auswirkt.

Eine grosse Studie aus Dänemark<sup>5</sup> bestätigt die Schutzwirkung von Gardasil® gegen Genitalwarzen: bei 0,01 % Geimpften traten innerhalb von

3,5 Jahren Genitalwarzen auf, im Vergleich zu 1,5 % bei Ungeimpften. Eine Reihe weiterer Studien zeigte eine rückläufige Häufigkeit von HPV-Infektionen und HPV-bedingten Erkrankungen nach HPV-Impfung<sup>6-12</sup>.

In der Schweiz hat zudem das BAG eine Studie lanciert, um die Auswirkungen der HPV-Impfstoffe auf Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in unserem Land zu untersuchen.

### Sicherheit der HPV-Impfstoffe

Die Risiken der HPV-Impfstoffe werden in der Schweiz und international, besonders auch von der Weltgesundheitsorganisation WHO, weiterhin engmaschig überwacht und nachverfolgt. Inzwischen besteht weltweit sehr grosse Erfahrung mit beiden Präparaten. In der Schweiz betrifft sie vor allem Gardasil®. Mit diesem Impfstoff wurden in unserem Land seit sieben Jahren schätzungsweise 200'000 Personen geimpft und weltweit wurden bereits über 175 Millionen Impfdosen verabreicht<sup>13</sup>.

Häufigere und gut bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schmerz oder Entzündungszeichen an der Injektionsstelle, Kopfweh, Fieber, Unwohlsein und grippeartige Symptome (z. B. Gliederschmerzen). Mit solchen Symptomen, die sich in aller Regel spontan erholen, ist grundsätzlich bei Impfungen zu rechnen.

### UAW-Meldungen aus der Schweiz

Zwischen 2007 bis heute (Stand der Datenbank 11. September 2014) hat Swissmedic insgesamt 167 Berichte vermuteter UAW der HPV-Impfstoffe aus unserem Land registriert. 164 davon betreffen Gardasil®, was durch dessen höheren Marktanteil erklärt sein dürfte. Die Zahl der Meldungen liegt seit 2010 zwischen 10 und 30 pro Jahr. Im Jahr 2009 erreichte sie mit 61 ein Maximum, da regional systematisch auch leichtere, nicht-meldepflichtige Ereignisse erfasst und weitergeleitet wurden.

Von den 167 Meldungen wurden 62 % als «nichtsicherwiegend» und 27 % als «medizinisch wichtig» eingestuft. Bei 11 % kam es zu schwereren Folgen, z. B. Spitaleinweisung. Keine der Meldungen betraf einen Todesfall.

Die Meldungen sprechen für ein günstiges Nebenwirkungsprofil und entsprechen den ausführlich in der Arzneimittelinformation aufgeführten Risiken der Impfstoffe. Wegen Berichten über plötzliche Ohnmacht unmittelbar nach der Impfung («vasovagale Synkopen») haben Swissmedic und BAG frühzeitig und erfolgreich neue Vorsichtsmassnahmen veranlasst: Die Mädchen sollen während und nach der Impfung sitzen oder liegen. Dabei handelt es sich um eine unerwünschte Wirkung, die allgemein bei Injektionen auftreten kann. Sie ist harmlos, wenn Stürze und dadurch ausgelöste Verletzungen vermieden werden.

### Studien zur Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung

Seltene UAW-Meldungen nach der Markteinführung betreffen schwerwiegende Ereignisse, die sorgfältig abgeklärt und als Sicherheitssignale weiter begutachtet wurden.

Auf internationaler Ebene zählen dazu Autoimmunkrankheiten, besonders auch multiple Sklerose und Entzündungen des zentralen Nervensystems. Zur weiteren Klärung sind in solchen Situationen epidemiologische Studien heranzuziehen. Heute liegen eine ganze Reihe solcher Untersuchungen vor. Erwähnt sei die grosse Studie in Dänemark und Schweden<sup>14</sup>, die fast 300'000 geimpfte und nahezu 700'000 nicht geimpfte junge Frauen verglich. Chao und Mitautoren<sup>15</sup> untersuchten das Auftreten von Autoimmunkrankheiten und Klein<sup>16</sup> wertete Behandlungen in Notfallstationen und Spitaleinweisungen bei fast 190'000 Frauen aus, die mindestens eine Impfdosis erhalten hatten. Sie haben ein erhöhtes Risiko für diese Krankheitsbilder nach HPV-Impfung, insbesondere für Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose, nicht bestätigt. Zum gleichen Schluss kam das «Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)» der WHO in Statements 2013<sup>13</sup> und 2014<sup>17</sup>.

Swissmedic – zuständig für die Zulassung und die anschliessende Überwachung der Impfstoffe – sowie das Bundesamt für Gesundheit (BAG), zusammen mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) verantwortlich für die Impfeempfehlungen, bewerten aktuell das Nutzen-Risiko-Verhältnis beider Impfstoffe weiterhin als positiv.

Swissmedic wie auch die Behörden des Auslands, die WHO und das BAG verfolgen neue Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der HPV-Impfstoffe laufend. Bei deren Begutachtung bezieht Swissmedic ihre externen Impfstoffexperten ein und sorgt dafür, dass die Arzneimittelinformationen (siehe <http://www.swissmedicinfo.ch>) auf den neusten Stand gebracht werden.

## Literatur

- 1 Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43
- 2 Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27
- 3 Paavonen J et al Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA):final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009;374:30-14
- 4 Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet* 2011;377:2085-92
- 5 Blomberg M et al. Strongly decreased risk of genitalwarts after vaccination against human papillomavirus: Nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:929-34
- 6 Tabrizi SN et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program 2012. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;206:1645-51
- 7 Donovan B et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39-44
- 8 Read TRH et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011;87:544
- 9 Markowitz LE et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, national health and nutrition examination surveys, 2003–2010. *J Infect Dis.* 2013;208:385-93
- 10 Crowe E et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014 Mar 4;348:g1458
- 11 Baldur-Felskov b et al. Early impact of human papilloma virus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young danish women *J Natl Cancer Inst* 2014;106: djt460
- 12 Bauer HM et al. Evidence of Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in Reducing Genital Warts: An Analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007–2010. *Am J Public Health* 2012;102:833–835
- 13 Global Advisory Committee on Vaccine Safety. [Safety Update on HPV vaccines Geneva, 17 December 2013.](#)
- 14 Arnheim-Dahlström L et al Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906
- 15 Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *JInternMed* 2012;271:193-203
- 16 Klein NP et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Dec;166(12):1140-8
- 17 Global Advisory Committee on Vaccine Safety. [Safety Update on HPV vaccines Geneva, 12 March 2014](#)

## Regulatory

### Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS

Medizinische Fachpersonen und pharmazeutische Firmen können Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab sofort direkt über das Internet melden. Nach erfolgreich abgeschlossener Pilotphase nahm Swissmedic Anfang Oktober 2014 das Online-Meldeportal «EIViS» (*Electronic Vigilance System*) in Betrieb.

Die Spontanerfassung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist in der Schweiz und international – besonders im Verbund des «*WHO Programme for International Drug Monitoring*» – weiterhin das wichtigste Instrument, um neue Arzneimittelrisiken nach der Markteinführung zu erkennen und mehr über die schon bekannten Risiken zu lernen. In der Schweiz gibt es eine gesetzliche UAW-Meldepflicht für medizinische Fachpersonen an die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) und für Pharmafirmen direkt an Swissmedic (Abbildung 1).

Die Zahl der Meldungen steigt weiterhin kontinuierlich an (Abbildung 2). Gemäss der aktuellen Statistik der WHO liegt die Schweiz in Europa nach Dänemark auf Rang 2, wenn man die Zahl der UAW-Meldungen pro Million Einwohner betrachtet (Abbildung 3).

Effiziente Meldesysteme sowie Meldungen in guter Qualität sind besonders wichtig, da trotz steigender Anzahl der Meldungen Risiken möglichst frühzeitig erkannt werden sollen. Ein Spontanmeldesystem kann als erfolgreiches Instrument zur Risikoabwehr nur funktionieren, wenn sich Ärzte, Apotheker und andere medizinische Fachpersonen intensiv daran beteiligen, da neue Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit vor allem auf einer detaillierten Aufarbeitung von gut dokumentierten Einzelfällen basieren. [1]

Nach erfolgreich abgeschlossener Pilotphase nahm Swissmedic Anfang Oktober 2014 das Online-Meldeportal EIViS (Electronic Vigilance System), mit dem Verdachtsfälle von UAW direkt über das Internet gemeldet werden können, in Betrieb.

Medizinische Fachpersonen, die bisher solche Verdachtsfälle per Meldeformular an die RPVZ berichtet haben, können dies nun bevorzugt online tun. Darüber hinaus können pharmazeutische Unternehmen, die keine direkte Übermittlungsoption (Gateway) zur Swissmedic-Datenbank haben bzw. deren Meldeaufkommen für die Gateway-Übermittlung zu gering ist (meist kleinere und mittlere Firmen), ihre Meldungen ebenfalls vorzugsweise elektronisch an Swissmedic richten.

Es ist keine spezielle Software notwendig, die einmalige Selbstregistrierung für Fachpersonen dauert nur wenige Minuten. Mit EIViS können zusätzlich auch fallbezogene Dokumente wie z. B. Labor- oder Austrittsberichte übermittelt werden. Für diese Anhänge werden alle Dateiformate akzeptiert.

Nach erfolgreichem Versand kann der Anwender die Meldung und die Eingangsbestätigung (als pdf und im E2B-Format) für seine eigene Dokumentation bei sich lokal speichern. Datenschutz und Datensicherheit entsprechen den höchsten Anforderungen. Die wesentlichen Eigenschaften von EIViS sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 1).

Das anwenderfreundliche Meldeportal erleichtert es Fachpersonen und der pharmazeutischen Industrie, ihre gesetzliche Meldepflicht zu erfüllen und Einzelfälle in verbesserter Qualität zeitnah zu melden. Swissmedic leistet damit einen weiteren wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittel- und Patientensicherheit in der Schweiz.

Abbildung 1

Organisation der Pharmacovigilance in der Schweiz

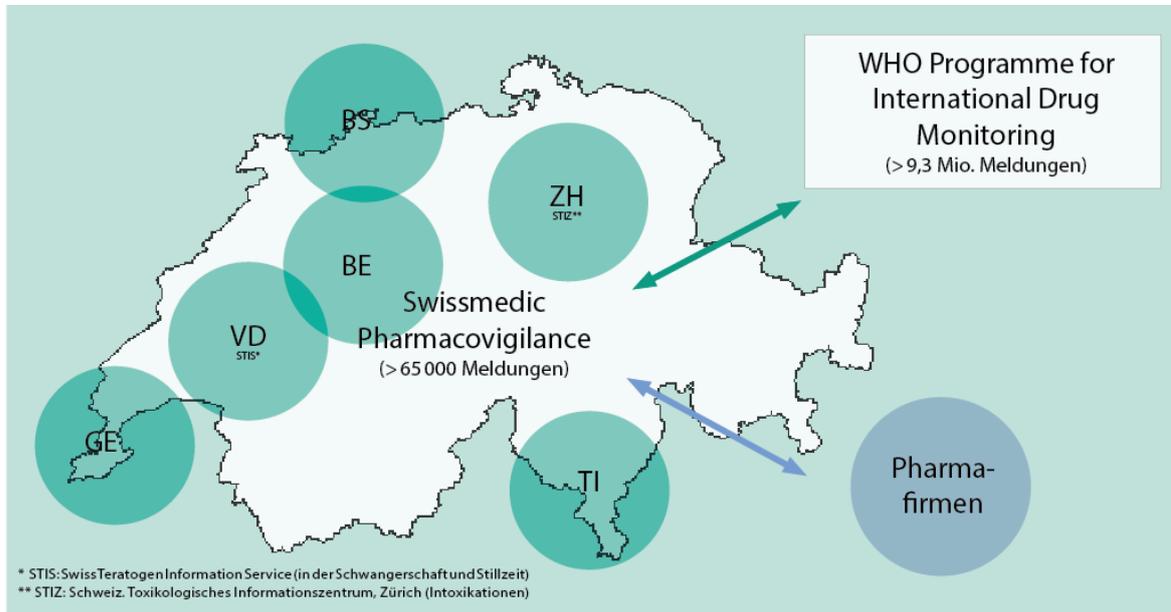


Abbildung 2

Anzahl der Spontanmeldungen in der Schweiz

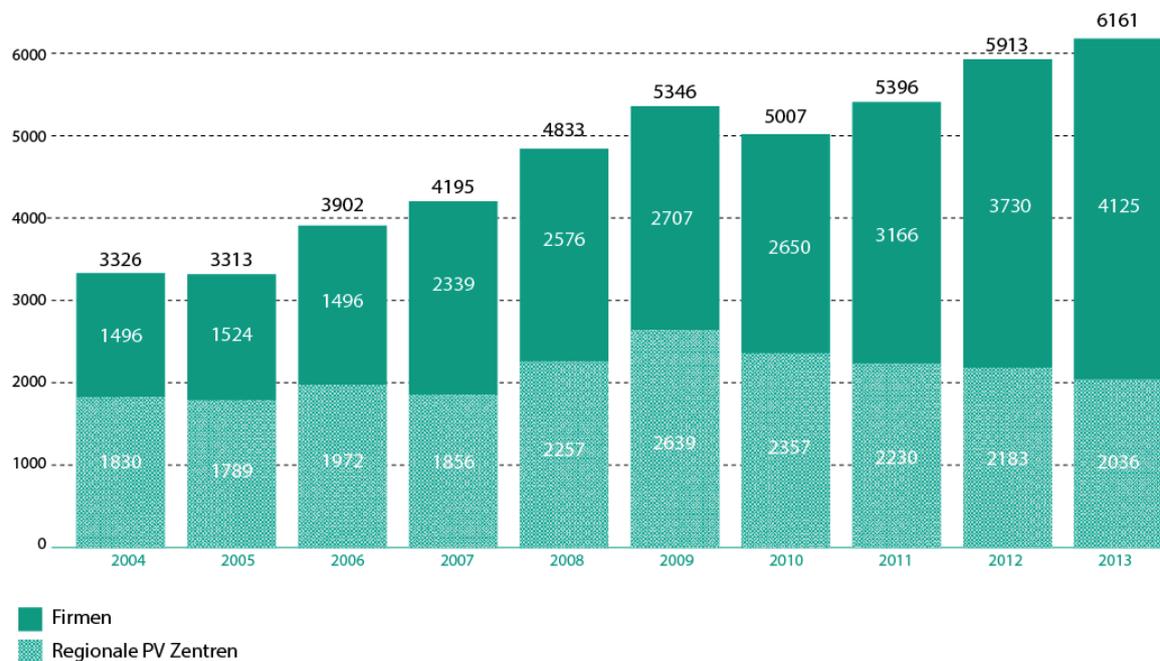


Abbildung 3

Anzahl der Einzelfallmeldungen in der globalen WHO-Datenbank pro Million Einwohner und Jahr (Zeitraum 2009–2014)

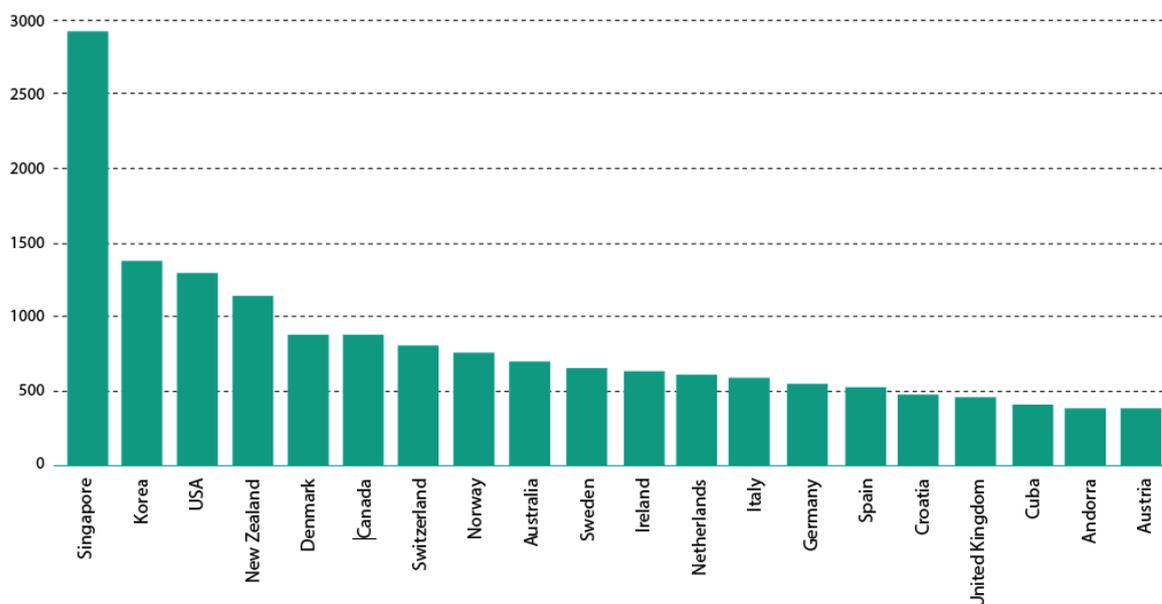


Tabelle 1

Wesentliche Eigenschaften von EIViS

	Nutzer: Fachpersonen	Nutzer: Pharmafirmen
<b>Browser</b>	Microsoft Explorer (mind. Vers. 9) oder Mozilla Firefox (mind. Vers. 24)	
<b>Registrierung</b>	Einmalige Selbstregistrierung	2 Administratoren pro Firma
<b>Meldungen</b>	Initial- und Follow-up Meldungen, einschliesslich Anhänge	
<b>Datenerfassung</b>	Direkteingabe oder Upload von E2B-Dateien	
<b>MedDRA-Codierung</b>	Nein	Notwendig
<b>Lokale Archivierung</b>	Notwendig	Notwendig
<b>Sprachen</b>	Deutsch, Französisch, Italienisch, Englisch	Englisch
<b>Schulung durch Swissmedic</b>	Nein (selbsterklärend)	Voraussetzung
<b>Informationen, Unterstützung</b>	<a href="http://www.swissmedic.ch/elvis">www.swissmedic.ch/elvis</a> EIViS-Hotline	

Referenz: [1] Stoller R, Mathys K, Schäublin M, Küng C,

«Was ist eine gute Pharmacovigilance Meldung?» pharmaJournal 20/10.2014 und SÄZ 2014;95: 38

## FAQ Allgemeine Pharmakovigilanz

### Welche Meldeverpflichtungen bestehen für Firmen in der Schweiz?

Link: [Drug Safety Reporting Duties in Switzerland](#)

### «Pharmakovigilanz-verantwortliche Person» in der Schweiz: was sind die Bedingungen?

Gemäss HMG Art. 59 muss die Herstellerin von Heilmitteln oder Vertreiberin von verwendungsfertigen Heilmitteln für ein Meldesystem sorgen. Dies beinhaltet unter anderem, dass die Zulassungsinhaberin oder die Herstellerin eine fachlich qualifizierte Person, die für die Erfüllung der Meldepflicht für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verantwortlich ist, bezeichnet und sie auf Verlangen Swissmedic benennt. Fachlich qualifiziert bedeutet, dass die PV-verantwortliche Person sehr gute Pharmakovigilanz-Kenntnisse besitzt und auf Verlangen die entsprechenden Nachweise / Zertifikate vorweisen kann. Diese Person muss nicht zwingend dem Unternehmen angehören, die Verantwortlichkeiten müssen jedoch schriftlich geregelt sein. Der Wohnort dieser PV-verantwortlichen Person muss sich nicht zwingend in der Schweiz befinden, Name und Adresse muss Swissmedic auf Anfrage mitgeteilt werden.

AMBV Art. 7 Abs. 3 Bst. f; VAM Art. 39 Abs. 3.

### Wie sind die Regelungen zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus Liechtenstein?

Der Zulassungsstatus eines Arzneimittels ist ausschlaggebend für die Meldeverpflichtung von UAW aus Liechtenstein.

Der liechtensteinische Markt ist im Rahmen des Zollvertrags in das schweizerische Überwachungsnetz von Swissmedic eingebunden. Die

UAW-Meldungen von Arzneimitteln, die in der Schweiz zugelassen sind und im Rahmen des Zollvertrags in Liechtenstein verkehrsfähig sind, sind an ein Regionales Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) in der Schweiz (medizinische Fachpersonen) bzw. an Swissmedic (Firmen) zu melden. Die im EWR zugelassenen Arzneimittel werden im europäischen Überwachungssystem erfasst. Unerwünschte Wirkungen und Qualitätsmängel der im Geltungsbereich des Abkommens mit Österreich zugelassenen Arzneimittel sind an das Amt für Gesundheit in Österreich zu melden.

<http://www.llv.li/#/11134/anzneimitteluberwachung>

<http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20006977>

### Wie sieht die Meldepflicht für ein in der Schweiz nicht zugelassenes Arzneimittel mit Sonderbewilligung für den Arzt im Einzelfall aus?

Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von in der Schweiz nicht zugelassenen Arzneimitteln mit Sonderbewilligung müssen gemäss HMG Art. 59 an Swissmedic, Abteilung Arzneimittelsicherheit, gemeldet werden. Es gelten dieselben Kriterien wie für zugelassene Arzneimittel: alle schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen und alle unbekanntenen, nicht schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen sind zu melden (Art. 35 VAM). Es sollen keine «adverse events» gemeldet werden, sondern nur «adverse drug reactions». Das heisst, dass der Arzt einen Kausalzusammenhang zwischen Ereignis und Einnahme des Arzneimittels vermutet.

Referenzdokument ist die «Summary of Product Characteristics» (SPC) bzw. die «Investigator's Brochure» (IB) (falls noch keine Zulassung weltweit besteht).

Die Meldepflicht besteht für den behandelnden Arzt (an ein Regionales Pharmacovigilance-

Zentrum RPVZ) sowie für die Firma, die von der UAW in Kenntnis gesetzt wird (an Swissmedic).

### **Wann ist «lack of efficacy / loss of drug effect / drug ineffective» als Einzelmeldung meldepflichtig?**

«Lack of efficacy» per se ist in der Schweiz nicht meldepflichtig. Swissmedic empfiehlt jedoch die Meldung aller Fälle von «lack of efficacy», insbesondere dann, wenn mit klinisch relevanten Folgeerscheinungen zu rechnen ist (z. B. bei Impfstoffen, Kontrazeptiva, Antibiotika oder Medikamenten zur Behandlung von lebensbedrohlichen Erkrankungen). Alle gemeldeten Fälle werden in die nationale Datenbank aufgenommen und anschliessend an die WHO Datenbank weitergeleitet.

Häufungen von «lack of efficacy» Fällen müssen gemäss HMG Art. 59 gemeldet werden.

### **Ist «off-label use» in der Schweiz meldepflichtig?**

«Off label use» per se ist nicht meldepflichtig. Werden diese Fälle an Swissmedic gemeldet, so werden sie jedoch in die nationale Datenbank aufgenommen. Tritt eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) auf, besteht die Meldepflicht gemäss HMG Art. 59.

### **Welche Arzneimittel müssen als verdächtig («suspect») gemeldet / angegeben werden?**

Eine Firma sollte nicht nur das eigene Arzneimittel als «suspect» angeben, sondern alle Arzneimittel, die der Primärmelder als verdächtig angegeben hat bzw. die von der Firma als verdächtig eingestuft werden.

### **Wann leitet Swissmedic Meldungen an Firmen weiter?**

Firmen erhalten in der Regel diejenigen Meldungen, die von Health Care Professionals (HCP)

und Konsumenten über die Regionalen Pharmacovigilance Zentren (RPVZ) an Swissmedic gemeldet werden und deren Arzneimittel als verdächtig («suspect») eingestuft werden. Ist nur der Wirkstoff der «suspect medication» bekannt, so wird der Fall in der Regel nur an die Firma mit der Erstzulassung gesandt.

Erhält Swissmedic eine Meldung einer Firma, in der auch das Arzneimittel einer anderen Firma als «co-suspect» eingestuft ist, so wird diese Meldung nicht durch Swissmedic an die Zweitfirma weitergeleitet.

### **Wann leitet Swissmedic Firmenrückfragen zu Meldungen aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) weiter?**

Swissmedic erhält zunehmend von den Firmen Rückfragen zu Einzelfallmeldungen aus den RPVZ. Meist stammen diese Rückfragen vom Stammhaus und werden durch die Schweizer Filiale ungefiltert an Swissmedic weitergeleitet. Viele dieser Rückfragen sind für die medizinische Fallbeurteilung irrelevant oder die Informationen sind bereits in der der Firma übermittelten Meldung enthalten. Diese Rückfragen werden von Swissmedic nicht beantwortet bzw. nicht weitergeleitet.

Berechtigte Rückfragen zu unklaren Angaben oder für die Fallbeurteilung benötigte Zusatzinformationen leitet Swissmedic im Einzelfall jedoch weiterhin an die RPVZ zur Bearbeitung bzw. Beantwortung weiter.

### **Wann leitet Swissmedic Fragebögen / Questionnaires / Informationsblätter der Firmen an die Primärmelder weiter?**

Fragebögen / Questionnaires / Informationsblätter der Firmen werden nur bei mit Swissmedic schriftlich festgehaltenen «Enhanced PV»-Verbindungen an die Regionalen Pharmacovigilance Zentren (RPVZ) zur weiteren Abklärung beim Primärmelder (medizinische Fachperson) und zur Vervollständigung weitergeleitet. Diese

Fragebögen müssen Swissmedic zur Begutachtung vorgelegt werden. Deren Bearbeitung durch die RPVZ / Swissmedic ist kostenpflichtig, die Gebühr wird in der schriftlichen Vereinbarung festgehalten.

Alle anderen Fragebögen werden in der Regel von Swissmedic nicht weitergeleitet (dies gilt auch für den Fall, dass ein «RMP (Risk Management Plan) commitment» der Firma ohne schriftliche «Enhanced PV»-Vereinbarung mit Swissmedic besteht).

- «RMP commitment» **mit** schriftlichen «Enhanced PV»-Vereinbarungen mit Swissmedic: Firma leitet Fragebögen an Primärmelder weiter, die an Firma gemeldet haben und Swissmedic leitet die Fragebögen an die RPVZ zur Beantwortung weiter.
- «RMP commitment» **ohne** schriftliche «Enhanced PV»-Vereinbarungen mit Swissmedic: Firma leitet Fragebögen an Primärmelder weiter, die an die Firma gemeldet haben.

**Merkblatt zu Meldungen von unerwünschten Ereignissen nach Impfungen (AEFI):** s. Seite 20 (nur Englisch verfügbar)

**Merkblatt zu Meldungen von «Drug exposure during pregnancy» und «Parent-Child reports»:** s. Seite 21 f (nur Englisch verfügbar)

## General instructions / recommendations for submission of adverse events following immunisation (AEFI)

Suspected «**serious**» and «**non-serious**»–«**unlabelled**» AEFI are to be reported to Swissmedic according to Swiss legal requirements.

Additionally, reporting of «**non-serious**» – «**labelled**» AEFI is **strongly recommended** by Swissmedic.

**Each AEFI report forwarded to SMC shall contain:**

### 1. In structured data reporting fields

- Dose number (if series) and dates of vaccinations
- Vaccine batch number (this information can be repeated in free-text)
- Most vaccines are a dose series. If an AEFI occurs for each dose in a series:
  1. Enter the vaccine each time as a suspected drug for each dose with different «StartDate/EndDate»
  2. If the AEFI is the same as with the earlier exposure to the vaccine, check «yes» under the field «Rechallenge» for the second vaccine dose.

### 2. Include in the Case Narrative free-text

- Side of administration: left or right
- Body site of administration (e.g. thigh muscle, deltoid muscle)
- Latency: time from exposure to onset of symptoms and signs
- Vaccination history if relevant or unusual (e.g. delayed schedule, missed childhood immunisations)
- Severity and course/outcome of AEFI
- Results of relevant laboratory, radiological, surgical, pathological, etc. investigations
- Batch Number: request always and if not available, state clearly in case narrative, e.g. «batch number requested but unavailable».

3. New identified **safety signals** (not in form of Individual Case Safety Reports (ICSR) but as concise, critical evaluation of the issue) identified on Swiss or international level:

**Not later than 15 calendar days** for a new potential risk identified by the **MAH** on Swiss or international level in relation with immunisation (e.g. new potential risk, vaccine use or prescribing problem, increase of abnormal outcomes frequency). This should be considered as an identified **safety signal** for which an **evaluation report** including available data, risk assessment and planned measures must be submitted.

## Drug exposure during pregnancy and «Parent-Child reports» from Switzerland – instructions / recommendations of Swissmedic

- In case a drug exposure during pregnancy is suspected, **but:**
  - **no** complication during pregnancy occurred, **and**
  - **no** harmful effect of the foetus/child at the time of the report is suspected,
    - ⇒ The Individual Case Safety Report (ICSR) should be reported as «non-serious» (within 60 days) or «serious/medically important» (within 15 days), «**standard**» (no parent/child) case
    - ⇒ Only the mother should be recorded as «patient»
    - ⇒ Coding options (MedDRA\_LLTs) e.g.:
      - ‘Drug exposure during pregnancy’
      - ‘Vaccine exposure during pregnancy’
      - ‘Exposure during pregnancy’
      - ‘Maternal exposure during pregnancy’
      - ‘Maternal exposure during pregnancy, first trimester’
      - ‘Maternal exposure during pregnancy, second trimester’
      - ‘Maternal exposure during pregnancy, third trimester’
  
- In following situations, pregnancy cases from Switzerland (ICSR) are to be **reported to Swissmedic expedited** (not later than 15 calendar days from receipt):
  - if a **serious** or **medically important** complication/harmful effect during pregnancy concerning the mother is suspected in association with a drug
  - if a **serious** or **medically important** complication/harmful effect during pregnancy concerning the **foetus** (e.g. foetal death, abortion, malformation) is suspected in association with a drug – medically important/serious case – **to be submitted as «Parent-Child report»**
    - ⇒ Coding options (MedDRA\_LLTs) e.g.:
      - ‘Foetal exposure during pregnancy’
      - ‘Foetal exposure during pregnancy, first trimester’
      - ‘Foetal exposure during pregnancy, second trimester’
      - ‘Foetal exposure during pregnancy, third trimester’
  - when a harmful effect for the **neonate** is suspected to be drug related–medically important/serious case – **to be submitted as «Parent-Child report»**

- for **any drug exposure during pregnancy** (even without suspected ADR or complication) with a **substance known to be noxious**, i.e. a substance which is contraindicated and should be avoided during pregnancy due to potential risk of adverse reactions for the foetus/child – **«standard» case report, serious (medically important)**.
  
- **Follow-up reports:**
  - New data/information to a case-report concerning **the mother only** should be submitted as **follow-up report of the existing standard** (no Parent-Child) **case**.
  
  - For new data/information concerning the **foetus/neonate** in relation to a previous standard (mother) case, a **new «Parent-Child report»** should be created and submitted. This new «Parent-Child report» will be **linked to the pre-existing standard case** concerning the mother.
  
- New **safety signals** concerning exposure during pregnancy (not in form of ICSR but as concise, critical evaluation of the issue) identified on Swiss or international level:
  - **Not later than 15 calendar days** for a new potential risk on Swiss or international level in relation with drug exposure during pregnancy (e.g. signal of possible teratogenic effect, new drug risk, drug use or prescribing problem, increase of abnormal outcomes frequency). This should be considered as a new identified **safety signal** for which an **evaluation report** including available data, risk assessment and planned measures must be submitted.

## Statistischer Rückblick 2013

### Humanarzneimittel-Vigilance

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

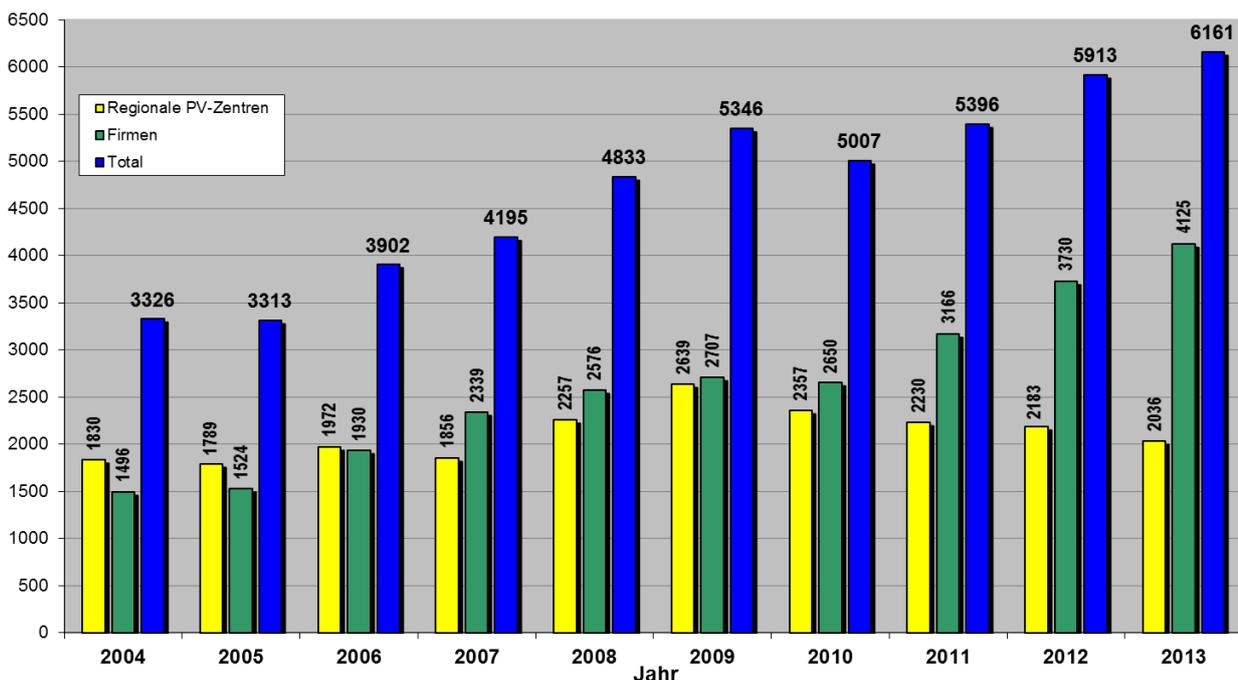
#### Aktivitäten

- Im Berichtsjahr hat Swissmedic 6161 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln, übermittelt von den sechs RPVZ und der Industrie, entgegen genommen und

ausgewertet. Die Zunahme um 4,2 % gegenüber dem Vorjahr beruht auf der steigenden Zahl von Firmenmeldungen, während sich bei den Berichten der RPVZ der Abwärtstrend fortsetzte.

- Mehr als 10 % der Firmenmeldungen erreichten Swissmedic elektronisch über den im Vorjahr eingerichteten Pharmacovigilance-Gateway.
- Anfang Jahr hat Dr. Martina Schäublin als Nachfolgerin von Dr. Pia Caduff die Leitung der Einheit Pharmacovigilance übernommen.
- Schwerpunkte der Arbeit waren die anhand der Spontanerfassung erkannten Sicherheitssignale und das Projekt FPE II. Dieses ermöglicht die elektronische Meldung unerwünschter Wirkungen durch die Fachleute (und kleinere Firmen) und wird in enger Zusammenarbeit mit Vertretern der Meldenden erarbeitet.

Meldefrequenz Pharmacovigilance-Zentrum Swissmedic



## Vaccinovigilance

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

Im Jahr 2013 gingen bei Swissmedic 138 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization, AEFI*) in der Schweiz ein. Im Vergleich zu 2012 hat die Zahl der Meldungen abgenommen, was auf einen Rückgang der Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Impfungen zurückzuführen sein könnte. Das kann man allerdings nicht direkt daraus schlussfolgern, da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2013 verabreichten Impfdosen zur Verfügung stehen. Ausserdem sollte berücksichtigt werden, dass die Melderate insgesamt etwas abnahm, da es (in der Schweiz und international) zu keinen grösseren neuen Sicherheitsproblemen mit Impfstoffen kam und diesem Thema im letzten Jahr deshalb weniger Aufmerksamkeit galt. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI. Seit 2010 werden wichtige Aspekte im Zusammenhang mit AEFI evaluiert und mit Expertinnen und Experten des Swissmedic Human Medicines Expert Committee begutachtet.

Link: [Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2013](#)

## Haemovigilance

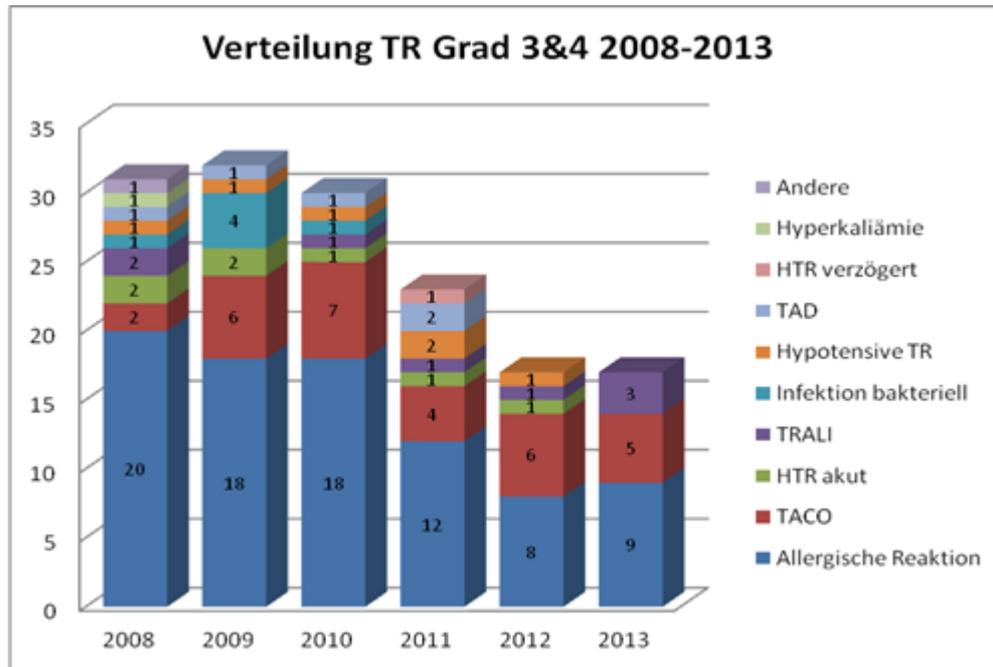
In der Schweiz ist der jährliche Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) und an Plasma zur Transfusion in den letzten Jahren kontinuierlich zurückgegangen. 2013 wurden ca. 280'000 EK und 45'000 Einheiten Plasma transfundiert. Die Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate (TK) hingegen hat im Durchschnitt um 10 % pro Jahr zugenommen. 2013 wurden ca. 35'000 TK verabreicht.

Im gleichen Zeitraum hat die Melderate weiter zugenommen und liegt aktuell bei 5,6 Haemovigilance-Meldungen pro 1000 ausgelieferte Blutkomponenten.

Weiterhin am häufigsten wurden febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen (FNHTR), Allo-Immunsierungen und allergische Transfusionsreaktionen (TR) beobachtet. Die am viert häufigsten gemeldete Transfusionsreaktion bleibt die transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (*transfusion associated circulatory overload, TACO*).

Während die ersten drei Arten von Ereignissen in der Regel nicht vermeidbar sind, lässt sich letzterer oft vorbeugen durch Anpassen der Transfusionsgeschwindigkeit oder durch die Verabreichung von Diuretika bei Patienten mit Hinweisen auf eine verminderte Volumentoleranz.

Die Grafik zeigt die Meldungen von lebensbedrohlichen oder tödlichen TR seit 2008.



Zusätzlich zur Erfassung der dargestellten Transfusionsrisiken gewinnt die Wirksamkeitsbeurteilung von präventiven Massnahmen und die gezielte Evaluation von potentiellen Signalen in der Haemovigilance zunehmend an Bedeutung.

Mit dem Ziel, die Häufigkeit der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) zu senken, wurde 2007 die «Male donor only»-Strategie eingeführt. Seither wird für Transfusionen nur noch Plasma von männlichen Spendern oder von Spenderinnen, welche nie schwanger waren bzw. negative Tests für HLA- und HNA-Antikörper aufweisen, verwendet. Diese Strategie hat zum Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu senken, dass im Plasma zur Transfusion HLA- oder HNA-Antikörper vorhanden sind, welche ein (immuno-genes) TRALI auslösen können. Ein Vergleich der Melderaten für TRALI im Zusammenhang mit der Transfusion von Plasma in den Zeiträumen 2002–2007 und 2008–2013 zeigt einen deutlichen Rückgang der Anzahl Fälle und in der Disproportionalitätsanalyse ein relatives Risiko von 0,21 mit statistischer Signifikanz.

Auch die Wirksamkeit der Einführung des Intercept-Verfahrens zur Pathogeninaktivierung aller

TK in der Schweiz im Jahre 2011 wurde evaluiert. Das Ziel der zuverlässigen Vermeidung klinisch relevanter transfusionsübertragener bakterieller Infektionen durch TK konnte erreicht werden. Die Anzahl Meldungen von lebensbedrohlich oder tödlich verlaufenden Reaktionen nach der Transfusion von TK ist dadurch statistisch signifikant gesunken.

Weitere Infos zur Haemovigilance: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Marktüberwachung → **Blutkomponenten**

## Tierarzneimittel-Vigilance

250 Meldungen wurden im Jahr 2013 zu Reaktionen nach Anwendung von zugelassenen Tierarzneimitteln eingereicht (2012: 197). Wie in früheren Jahren betrafen die Reaktionen vorwiegend die Anwendung von Antiparasitika (46,4 %) oder Antiinfektiva (12,4 %). In 8,4 % der Meldungen waren Umwidmungen involviert, vorwiegend bei Katzen. Betroffene Zieltierarten waren Kleintiere (144 Meldungen betrafen Hunde, 53 Katzen), gefolgt von Rindern und Kälbern (40 Meldungen). 46 zusätzliche Meldungen wurden vom

Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich im Rahmen seiner Beratungstätigkeit aufgenommen und weiterbearbeitet. Schwerwiegende Reaktionen nach Anwendung von Prostaglandinanaloga bei Kühen sowie Reaktionen zu einem neuen Antiparasitikum mit dem Wirkstoff Amitraz für Hunde werden speziell vorgestellt. Ergänzend gingen bei der Vaccinovigilance-Stelle des IVI 160 Meldungen zu Reaktionen nach Anwendungen von diversen Impfstoffen, vor allem bei Hunden und Katzen, ein.

Link: [Rückblick TAM-Vigilance 2013](#)

## Informationen auf der Webseite von Swissmedic

### Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit

- 22.12.2014  
DHPC Tecfidera (Dimethylfumarat)  
 Meldung über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) im Rahmen einer schweren prolongierten Lymphopenie.
- 06.12.2014  
DHPC - INOmax, Inhalationsgas
- 03.12.2014  
DHPC – Vectibix® (Panitumumab)  
 Wichtige sicherheitsrelevante Information bezüglich Einschränkung der Indikation und Auftreten seltener schwerer Hautreaktionen
- 12.11.2014  
DHPC Invirase® (Saquinavir)  
 Neue Empfehlung zur Dosierung und EKG Überwachung bei nicht-vorbehandelten Patienten von Invirase® (Saquinavir)
- 06.11.2014  
Xofigo, Injektionslösung (radium-223 dichloridum)  
 Die Firma Bayer (Schweiz) AG informiert, dass während einer Routinekontrolle von Xofigo, Injektionslösung kleine Faserpartikel in den Vials gefunden wurden.
- 30.10.2014  
Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV)  
 Aktualisierte Informationen und Hinweise zur Sicherheit
- 24.10.2014  
Taxotere, Infusionskonzentrat  
 Die Firma Sanofi-Aventis (Suisse) AG möchte auf einen möglichen Mangel bei der Blisterverpackung von Taxotere 20mg aufmerksam machen.
- 25.09.2014  
DHPC Reminyl® Prolonged Release (Galantamin-Hydrobromid)  
 Neuer Warnhinweis: schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulosis) für Reminyl und Generikum\* (Galantamin SR Helvepharm)
- 28.08.2014  
DHPC – HemoheS® (Hydroxyethylstärke), HyperHAES® (Hydroxyethylstärke), Tetraspan® 6% (Hydroxyethylstärke), Venofundin® (Hydroxyethylstärke), Voluven® (Hydroxyethylstärke), Voluven® 6% balanced (Hydroxyethylstärke)  
 Anwendungsbeschränkung für HES (Hydroxyethylstärke)-haltige Arzneimittel
- 16.07.2014  
HPC – Tresiba Penfill und Tresiba Flex Touch, Injektionslösungen (Insulin Degludec)  
 Kardiovaskuläre Sicherheit: Anpassung der Arzneimittelinformation

- 01.07.2014  
DHPC - ARZERRA® (Ofatumumab)  
Tödliche Infusionsreaktionen unter der Behandlung mit ARZERRA® (Ofatumumab)
- 20.06.2014  
DHPC – Inlyta® (Axitinib)  
Wichtige sicherheitsrelevante Information bezüglich kardiopulmonalen Ereignissen und Aufnahme von Herzversagen

## Allgemeine Mitteilungen

- 19.12.2014  
Treffen der ICH in Lissabon vom 8. bis 13. November 2014
- 10.12.2014  
Manipulierte klinische Studien der Firma GVK Bioscience – Schweiz kaum betroffen
- 09.12.2014  
Der Kampf gegen Designerdrogen geht weiter  
Im Kampf gegen neue Designerdrogen verbietet die Schweiz weitere 29 Einzelsubstanzen und zwei Substanzgruppen.
- 05.12.2014  
Bundesrat wählt zwei neue Mitglieder in den Institutsrat von Swissmedic
- 16.10.2014  
AIPS-Neuerungen mit Release 2014  
Es werden für die AIPS Zulassungsplattform- und Suchplattform diverse Neuerungen und Verbesserungen eingeführt.
- 06.10.2014  
Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS  
Medizinische Fachpersonen und Firmen können vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen ab sofort elektronisch melden
- 14.07.2014  
Massnahmen für höhere Patientensicherheit in der Herzchirurgie  
Medienmitteilung über Hypothermiegeräte  
Die Spitäler in der Schweiz, die Operationen am offenen Herzen vornehmen, haben Massnahmen zur Erhöhung der Patientensicherheit getroffen.
- 09.07.2014  
Treffen der ICH in Minneapolis – Swissmedic und Health Canada neu als Mitglieder aufgenommen

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

## Neue Swissmedic Telefonnummern in Betrieb

Per 1. März 2014 wurden die Telefonnummern der Bundesverwaltung umgestellt. Es handelt sich dabei um eine Massnahme im Hinblick auf die Erneuerung der Festnetz-Telefonanlagen des Bundes.

### Swissmedic ist daher ab sofort zusätzlich über 058er-Telefonnummern erreichbar.

Die alten Telefonnummern behalten bis mindestens im Frühjahr 2015 ihre Gültigkeit. Die Bundesverwaltung ist bis zum Frühjahr 2015 über die alte wie auch die neue Nummer erreichbar, damit die Kommunikationsmittel schrittweise angepasst werden können. Die bestehenden Mobiltelefonnummern sind von der Umnummerierung nicht betroffen.

Falls Sie wissen möchten, wie eine bestimmte Nummer der Bundesverwaltung neu lautet, können Sie diese auf der Website des Informatiksteuerungsorgans des Bundes (ISB) abfragen.

[Neue Telefonnummern in der Bundesverwaltung](#)

[Onlinetool zum Abfragen der neuen Telefonnummern](#)

Die meisten neuen Swissmedic Telefonnummern mit der Vorwahl 058 beginnen mit 46 (058 46x xx xx) und können somit eindeutig als Anrufe aus der Bundesverwaltung erkannt werden.