

# Vigilance-News

Edition 18 – Mai 2017

---

## In dieser Ausgabe

---

- Cockayne-Syndrom und systemisch angewendetes Metronidazol: Risiko schwerer Hepatotoxizität
- Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM)
- «Big Data» in der Pharmacovigilance
- Back reporting von Swissmedic Meldungen

## Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

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

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

---

## Impressum

---

### Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill, Joy Diggelmann

### Autoren

Véronique Ditesheim, Dirk Essers, Eva Eyal, Christine Lucas, Thomas Schwartz, Valeriu Toma, Stefan Weiler

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit</b>	<b>4</b>
Cockayne-Syndrom und systemisch angewendetes Metronidazol: Risiko schwerer Hepatotoxizität	4
Die Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM)	7
Husten- und Erkältungsmittel mit Codein bzw. Dihydrocodein: Anpassungen der Arzneimittelinformationen	14
<b>«Big Data» in der Pharmacovigilance</b>	<b>17</b>
<b>Regulatory</b>	<b>22</b>
Pharmazeutische Industrie: Back reporting von Swissmedic Meldungen	22
ELViS-Schulungen	22
<b>Informationen auf der Webseite von Swissmedic</b>	<b>23</b>
Mitteilungen zur Heilmittelsicherheit	23
Allgemeine Mitteilungen	23

---

## Editorial

---

Liebe Leserin, lieber Leser

Diese mittlerweile 18. Edition der Swissmedic Vigilance-News erscheint in einem neuen Layout: Der Dokumentenaufbau wurde vereinfacht, die Kontraste verstärkt. Diese typografischen und strukturellen Änderungen verbessern die Zugänglichkeit und sind ein Schritt zu einer barrierefreien Kommunikation über Arzneimittelrisiken.

Die Barrierefreiheit soll Menschen mit Beeinträchtigung (z. B. Sehbehinderungen, Hörbehinderungen sowie motorischen oder kognitiven Behinderungen) sowie älteren Menschen mit altersbedingten Einschränkungen ermöglichen, Informationen im Internet ohne zusätzliche Hilfen zu erhalten.

Im Umgang mit Arzneimitteln ist es besonders wichtig, dass sowohl medizinische Fachpersonen als auch Patientinnen und Patienten Informationen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis und potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen betroffener Medikamente zeitnah nutzen können – unabhängig von einer Behinderung. Swissmedic wird den hindernisfreien Zugang zu Webseiten und elektronischen Dokumenten laufend weiterentwickeln.

Die Bedeutung von vielfältigen Daten in der Pharmacovigilance zeigt sich immer mehr. Eine Übersicht dazu finden Sie im Artikel «Big Data in der Pharmacovigilance».

Ausserdem berichten wir im Signal-Flash über die systemische Anwendung von Metronidazol bei Patienten mit Cockayne-Syndrom, neue Kontraindikationen bei Codein- bzw. Dihydrocodein-haltigen Arzneimitteln sowie über die Statin-assoziierte immun-mediierte nekrotisierende Myopathie.

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

Die Redaktion

## Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

### Cockayne-Syndrom und systemisch angewendetes Metronidazol: Risiko schwerer Hepatotoxizität

Swissmedic hält es für angebracht, im Rahmen dieser Mitteilung betroffene medizinische Fachpersonen über das Risiko schwerer hepatotoxischer Reaktionen zu informieren, die bald nach Beginn einer systemischen Behandlung mit Metronidazol bei Patienten mit dem Cockayne-Syndrom auftraten. Bei diesen Patienten darf Metronidazol nur nach einer sorgfältigen Evaluation des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und nur dann angewendet werden, wenn keine alternative Behandlung zur Verfügung steht.

#### Cockayne-Syndrom (CS): Prävalenz, Ätiologie, Klinik, Prognose, Behandlung

Das Cockayne-Syndrom (CS) ist eine seltene Krankheit, deren Prävalenz in Europa bei schätzungsweise einem Betroffenen pro 200'000 Geburten liegt.

Es handelt sich um eine Erbkrankheit, deren Ursache eine Mutation des ERCC6-Gens (auf Chromosom 10) oder des ERCC8-Gens (auf Chromosom 5) ist, die eine Anomalie des DNA-Reparatursystems und der «DNA-Dekodierung» (Transkription) zur Folge hat. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt und kann sowohl bei Knaben als auch bei Mädchen auftreten.

Das Cockayne-Syndrom zeigt sich klinisch durch Wachstumsstörungen, ein unterschiedlich ausgeprägtes intellektuelles Defizit, motorische Schwierigkeiten (neurologische Störungen) und eine Beeinträchtigung des Seh- und Hörvermögens. Die Kinder haben ein Gesicht, das vorzeitig gealtert scheint und sind auffallend mager (Kachexie).

Die Symptome sind verschieden stark ausgeprägt und können in unterschiedlichem Alter auftreten.

Die häufigste Form des CS, die sogenannte klassische Form (Typ I), tritt während des ersten Lebensjahres mit Wachstumsverzögerung und neurologischen Störungen in Erscheinung, dann mit einer Verschlechterung des Seh- und Hörvermögens. Es gibt auch Fälle mit früherem Beginn und schwererem Verlauf (Typ II), wobei Augenanomalien und neurologische Störungen bereits ab Geburt auftreten. Schliesslich gibt es auch Fälle mit später auftretenden und weniger stark ausgeprägten Symptomen (Typ III).

Das COFS-Syndrom (Zerebro-okulo-fazio-skelettales Syndrom) gehört zur bereits pränatal auftretenden klinischen Extremform des CS und ist durch sehr starke Missbildungen des Gehirns (Mikrozephalie), der Augen (Mikrophthalmie und Katarakt) und der Gelenke (Arthrogryposis multiplex congenita) gekennzeichnet.

Bei einer weiteren Form des Cockayne-Syndroms treten alle Symptome des Syndroms zusammen mit Xeroderma pigmentosum und einer extremen Empfindlichkeit der Haut und der Augen gegenüber ultravioletter Strahlung (UV) auf, die mit starken Hautläsionen und einem erhöhten Hautkrebsrisiko verbunden sind.

Die Prognose ist je nach CS-Typ unterschiedlich. Die Lebenserwartung ist beschränkt und nur wenige Betroffene mit der klassischen Form des Syndroms (Typ I) erreichen das zwanzigste Lebensjahr. Noch schlechter ist die Prognose für Kinder mit CS des Typs II. Dagegen leben Personen mit CS des Typs III bis ins Erwachsenenalter.

Es gibt derzeit keine Behandlung, mit der die Krankheit geheilt werden kann. Die Betreuung der Patienten beschränkt sich auf die Behandlung der Symptome.

### **Systemische Anwendung von Metronidazol**

Metronidazol ist ein synthetisches Derivat aus der Gruppe der Nitroimidazole. Es wirkt gegen die meisten strikt anaeroben Bakterien sowie gegen Protozoen. Die antibakterielle und antiparasitäre Wirkung von Metronidazol beruht auf einer Hemmung der Synthese von Nukleinsäuren bei einer dafür empfindlichen Gruppe von Bakterien und Protozoen.

Die systemische Anwendung von Metronidazol ist bei der Behandlung von Infektionen indiziert, falls der Verdacht oder der Nachweis für anaerobe Bakterien besteht, wobei das Wirkungsspektrum von Metronidazol zu berücksichtigen ist.

Metronidazol kann zudem bei einer Amöbeninfektion (von Darm oder Leber), Trichomonas-Infektionen der Harnwege, Infektionen mit *Gardnerella vaginalis* und Giardiasis angewendet werden.

### **Risiko schwerer Hepatotoxizität**

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass es bei Patienten mit dem Cockayne-Syndrom rasch nach Beginn einer systemischen Verabreichung von Metronidazol zu Fällen schwerer Hepatotoxizität/akuter Leberinsuffizienz – auch mit tödlichem Verlauf – gekommen ist. Bei dieser Patientengruppe darf Metronidazol nur nach einer sorgfältigen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und nur dann angewendet werden, wenn keine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Bei diesen Patienten sind vor, während und nach der Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen, bis die normalen Leberfunktionen wiederhergestellt oder die Zielwerte erreicht sind. Falls sich während der Behandlung deutlich erhöhte Leberwerte ergeben, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten mit dem Cockayne-Syndrom sind darauf hinzuweisen, dass sie ihrem behandelnden Arzt jegliche Anzeichen einer beeinträchtigten Leberfunktion unverzüglich melden müssen. Dazu gehören Bauchschmerzen, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Unwohlsein, Erschöpfung, Gelbsucht, dunkler Urin, entfärbter Stuhl oder Juckreiz. Die Metronidazol-Behandlung ist in diesem Fall abzubrechen.

Im Gegensatz dazu sind bei Patienten, die nicht an Cockayne-Syndrom leiden, unter Metronidazol Leberschädigungen aller Schweregrade nur sehr selten beschrieben.

### **Schlussfolgerung**

Swissmedic möchte die medizinischen Fachpersonen, die Patienten mit dem Cockayne-Syndrom behandeln, darauf aufmerksam machen, dass diese ein hohes Risiko aufweisen, auf eine systemische Behandlung mit Metronidazol mit schweren Leberschädigungen zu reagieren. Bei diesen Patienten darf Metronidazol nur angewendet werden, nachdem das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen wurde und falls keine alternative Behandlung zur Verfügung steht.

Es ist ausserdem vorgesehen, die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» der Fachinformation der systemisch angewendeten Metronidazol-Präparate in Bezug auf das beschriebene Risiko einer Hepatotoxizität anzupassen.

### **Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung**

Für die Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) empfiehlt Swissmedic den medizinischen Fachpersonen, das zu diesem Zweck entwickelte Meldeportal zu nutzen. UAW können direkt auf dem Elektronischen Vigilance-Meldeportal (Electronic Vigilance System – ElViS) erfasst werden. Alle dazu erforderlichen Informationen finden Sie



unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Marktüberwachung > Pharmacovigilance. Meldung unerwünschter Wirkungen.

Aktuellste Informationen über Arzneimittel stehen auf der Website von Swissmedic zur Verfügung: [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

#### Literatur

- (1) B. T. Wilson et al., Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series, Pediatrics Volume 136, number 3, September 2015
- (2) B. T. Wilson et al., The Cockayne Syndrome natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care, Genetics in medicine, Volume 13, Number 5, May 2016

## Die Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

### Allgemein

Der grosse medizinische Stellenwert einer Statin-Therapie ist evident. Die internationalen Gesellschaften empfehlen in ihren entsprechenden Leitlinien diese Wirkstoffklasse als hochwirksame First-Line-Medikamente für die Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen (1).

**Tabelle 1** gibt einen Überblick über die in der Schweiz zugelassenen Statine. Die Einnahme eines Statins kann mit unerwünschten Wirkungen einhergehen, welche unter Umständen auch das Absetzen der jeweiligen Substanz erfordern. In diesem Kontext ist vor allem an ein breites Spektrum von potentiell auftretenden muskulären unerwünschten Arzneimittelwirkungen dieser Substanzklasse zu denken.

Diese reichen von schwach ausgeprägten Muskelschmerzen, mit oder ohne Laborwertveränderungen, bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen wie beispielsweise das Auftreten einer Rhabdomyolyse mit einem akuten Nierenversagen. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Statin-assoziierte Myopathie selbstlimitierend und endet mit dem Absetzen der Medikation (2). Jedoch kann es schätzungsweise bei 2 bis 3 von 100'000 mit Statinen behandelten Patienten zu einer sogenannten nekrotisierenden autoimmunvermittelten Myopathie (IMNM) kommen (3).

## Epidemiologie der nekrotisierenden autoimmunvermittelten Myopathie (IMNM)

Der erforderliche «Expositionszeitraum» gegenüber einer Statin-Medikation für die Entwicklung einer IMNM wird in der Literatur durchschnittlich mit 2–3 Jahren beziffert (4), kann individuell jedoch stark variieren. Die IMNM zählt gemeinsam mit der Polymyositis, der Dermatomyositis, der Einschlusskörpermyositis und dem Antisynthetase-Syndrom zu einer Untergruppe der idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM) (5). Auch wenn es einige Fälle von IMNM bei Kindern gibt, sind hauptsächlich Erwachsene von dieser Erkrankung betroffen. Grundsätzlich erkranken Frauen an IIM schätzungsweise doppelt so häufig wie Männer. Dies gilt jedoch nicht für die Statin-assoziierte IMNM. Bis zum 50. Lebensjahr erkranken Frauen etwas häufiger als Männer. Für Patienten jenseits dieser Altersgrenze bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz dieser Erkrankung (6, 7).

### Autoantikörper bei der IMNM

Spezifische Autoantikörper weisen zwei Drittel der IMNM-Patienten auf (8). Bereits länger bekannt sind in diesem Zusammenhang Antikörper gegen das Signalerkennungspartikel (signal recognition particle, SRP) (9). Erst deutlich später wurde die Existenz von Autoantikörpern gegen 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A Reduktase (HMGCR) bekannt, welche in der Regel, aber nicht zwangsläufig bei Patienten mit einer Statin-assoziierten IMNM nachweisbar sind. Man geht davon aus, dass bis zu 30 - 40 % der IMNM-Patienten keine Autoantikörper aufweisen (8).

**Tabelle 1: In der Schweiz zugelassene Statine (1)**

WIRKSTOFF/ Handelsnamen in der Schweiz (Auswahl)	Orale Tagesdosis (mg)	Art der Anwendung	Bioverfügbarkeit (%)	EHWZ (h)	Ø LDL <sub>L</sub> (%) bei max. Tagesdosis/ Potenz (2)	Metabolisierung	Eigenschaft: lipophil (L)/ hydrophil (H)	Kontraindikation
<b>ATORVASTATIN</b> Sortis® Atorvastax®	10–80	jederzeit, nahrungs- unabhängig	12	14	61 hoch	CYP3A4	L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Cholestase</li> <li>• Myopathien</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>
<b>FLUVASTATIN</b> Lescol®	20–80	<b>retardierte Form:</b> jederzeit, nahrungsunabhängig <b>nicht retardierte Form:</b> abends, nahrungsunabhängig	20– 30	<3	34 (nach 24 W) moderat	CYP2C9	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte, persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>
<b>ROSUVASTATIN</b> Crestor® Crestastatin®	5–40	jederzeit, nahrungsunabhängig	20	19	63 (nach 4 W) hoch	nur zu 10 % meist in N-Desmeth- thyl-Derivat	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Schwere Nierenfunktionsstörung (&lt;30 ml/min)</li> <li>• Myopathien</li> <li>• Gleichzeitige Gabe von Ciclosporin</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>
<b>PRAVASTATIN</b> Mevalotin® Pravastax® Selipran®	10–40	jederzeit, nahrungsunabhängig	17	3	34 (nach 8 W) niedrig	Hepatisch via Isomerisation und Hydro- xylierung	H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte, persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>
<b>SIMVASTATIN</b> Zocor® Sicora® Simvasin®	20–80	abends, nahrungsunabhängig	<5	1,5	53 moderat	CYP3A4	L Prodrug	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Inhib, Gemfibrozil, Cyclosporin oder Danazol</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>
<b>PITAVASTATIN</b> Livazo®	2–4	jederzeit, nahrungsunabhängig	51	12	46,5 (nach 12 W) moderat	UGT1A3 UGT2B7	L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte persistierende Erhöhung der Transaminasen</li> <li>• Myopathie</li> <li>• Gleichzeitige Gabe von Ciclosporin</li> <li>• Schwangerschaft/Stillzeit</li> </ul>

**Legende: niedrig** = weniger als 30 % LDL-Cholesterin Senkung; **moderat** = 30–49 % LDL-Cholesterin Senkung; **hoch** = 50 % oder mehr LDL-Cholesterin Senkung; **W** = Wochen

## Referenzen

- (1) Schweizer Arzneimittelinformation [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch) (abgerufen 21.04.2017)  
Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (25 Suppl 2):S1-45.
- (2) Micromedex® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com) (abgerufen 21.04.2017).



### Pathophysiologie der IMNM

Die Pathophysiologie der Statin-assoziierten IMNM ist nicht sicher geklärt. Anti-HMGCR-Autoantikörper sind gegen die katalytische Domäne von HMGCR, einem Protein, welches sich in der Membran des endoplasmatischen Retikulums befindet, gerichtet. Bemerkenswerterweise ist HMGCR in die Cholesterin-Biosynthese involviert und wird durch Statine inhibiert (10). Man geht davon aus, dass Statine die Entstehung einer IMNM durch eine Hochregulierung der HMGCR-Expression triggern können.

Hierdurch, so vermutet man, wird im Gegenzug eine Autoimmunantwort in Abhängigkeit von bestimmten immunogenetischen Voraussetzungen ausgelöst. So konnte man in 70 % der Patienten das Klasse II HLA Allel DRB1\*11:01 nachweisen, welches man bei nur 10 % der Normalbevölkerung antrifft. Sich regenerierende Muskelfasern exprimieren grosse Mengen HMGCR. Dieser Umstand in Kombination mit einer Statin-Exposition sorgt für eine anhaltend hohe Konzentration dieses Proteins sowie eine nicht mehr vorhandene Balance zwischen Zellerfall und -reparatur. Als ein weiterer für eine IMNM prädisponierender Faktor wird ein Vitamin-D-Mangel diskutiert (11).

### Histologische Diagnostik der IMNM

Die IMNM ist histologisch durch eine prominente Muskelfasernekrose mit simultaner Muskelfaserregeneration gekennzeichnet.

Histologische Entzündungszeichen sind nur schwach ausgeprägt oder fehlen gänzlich (12). Ferner wurde im Rahmen von Muskelbiopsien eine gesteigerte MHC-I-Expression auf nekrotischen und nicht-nekrotischen Muskelfasern und eine abnorme Morphologie der Kapillaren nachgewiesen (13). Im Rahmen von klinischen Studien zeigten sich bei Anti-HMGCR-positiven Patienten Makrophagen, welche histologisch den Muskel infiltrieren,

als vorherrschender Typ von Entzündungszellen. Ausserdem sind einige CD4 und CD8 positive Zellen sowie plasmazitoide dendritische Zellen zum Teil in perivaskulärem und endomyasialem Gewebe anzutreffen. Eine perifaszikuläre Atrophie und auffallend viele B-Zellen – wie sie bei der Dermatomyositis per se anzutreffen sind – fehlen hier im Gegensatz (6). Im Vergleich zu anderen muskulären Erkrankungen werden Autoantikörper gegen HMG-CoA Reduktase vorwiegend im Biopsiematerial von Patienten mit IMNM vorgefunden.

### Klinik der IMNM

Klinisch manifestiert sich die IMNM durch eine symmetrische, proximale Muskelschwäche an Armen und Beinen als Zeichen der Muskelatrophie/Myopathie. Die Krankheitsaktivität korreliert mit dem Ausmass der individuell messbaren und objektivierbaren Muskelkraft. Der Krankheitsbeginn kann akut (Tage bis Wochen) oder subakut (Monate) sein. Laborwerte können eine um ein Vielfaches erhöhte Kreatinkinase (CK) bis zu 13'000 U/l (normal bis 170 bei Frauen und 190 bei Männern abhängig von der Labormethode) anzeigen (14).

Die CK kann bereits mehrere Monate (deutlich) erhöht sein, ohne dass die Patienten subjektiv muskuläre Beschwerden verspüren (15). Die CK ist insofern nur bedingt als Verlaufsparemeter der Erkrankung verwendbar, als eine Korrelation mit der Muskelstärke im Rahmen der IMNM noch nicht nachgewiesen werden konnte (15). Die Elektromyographie (EMG) der betroffenen Patienten zeigt spontane elektrische Entladungen (Fibrillationspotential) und steil ansteigende Wellen (13). In der MRI-Bildgebung zeigte sich bei betroffenen Patienten ein Muskelödem des Oberschenkels, im Sinne einer ausgeprägten, aktiven Inflammation – dies teilweise im Gegensatz zur Biopsie (8, 16).

Im Rahmen einer IMNM muss nicht immer nur die Skelettmuskulatur der Extremitäten betroffen sein. So wurden vereinzelte Fälle von Dyspnoe durch eine Einschränkung der Atemmuskulatur beschrieben (17). Ferner wurde über Patienten mit einer bulbären Muskelschwäche mit symptomatischer Dysphagie berichtet (18).

### **Komplikationen der IMNM**

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Statin-assoziierte IMNM mit einem erhöhten Malignitätsrisiko einhergehen kann (13). In verschiedenen Ländern wurden diesbezüglich erste Studien durchgeführt. Eine Studie in Frankreich verglich ferner das Malignitätsrisiko zwischen Patienten, die an einer Anti-HMGCR-positiven Myopathie erkrankt waren, mit dem Risiko jener Patienten, die an einer Anti-SRP-positiven Myopathie litten.

Ein Trend zeigte ein erhöhtes Risiko für IMNM-Patienten an Krebs zu erkranken. Dies scheint vor allem für jene Patienten mit nachgewiesenen HMGCR-Autoantikörpern zu gelten (23).

### **Differentialdiagnosen der IMNM und extramuskuläre Manifestationen**

Das wahrscheinlich wichtigste Unterscheidungsmerkmal der Statin-assoziierten IMNM zu einer herkömmlichen Statin-Myopathie ist die Progression der klinischen Symptomatik auch nach Absetzen des Statins. Im Gegensatz zu anderen Formen der IIM – insbesondere der Dermatomyositis und dem Antisynthetase-Syndrom – treten bei der IMNM eher selten extramuskuläre Symptome in den Vordergrund (6).

In der MedDRA-Terminologie (Medical Dictionary for Regulatory Activities) sind die muskulären Autoimmunerkrankungen entsprechend **Tabelle 2** klassifiziert.

Dennoch werden auch bei IMNM-Patienten in der Literatur extramuskuläre Symptome beschrieben: In Einzelfällen traten Arthralgien und ein Raynaud-Phänomen auf (19). Ferner kann bei IMNM-Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung auftreten. Dies gilt jedoch eher für die Patienten mit Anti-SRP-Antikörper-positiven IMNM. Bei Patienten mit einer Anti-HMGCR-Antikörper-assoziierten Krankheitsvariante wurde eine interstitielle Lungenerkrankung bisher nur selten beobachtet (13, 16).

**Tabelle 2: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Classes (SOC)**

**High Level Term (HLT) "Muskuläre Autoimmunerkrankungen" mit den zugehörigen Preferred Terms (PT) und Lowest Level Terms (LLT)**

<b>Muskuläre Autoimmunerkrankungen (HLT)</b>
» <b>Immun-medierte nekrotisierende Myopathie (PT)</b>
» <b>Immun-medierte nekrotisierende Myopathie (LLT)</b>
» <b>Immun-medierte nekrotisierende Myopathie (LLT)</b>
» <b>Einschlusskörpermyositis (PT)</b>
» <b>Einschlusskörpermyositis (LLT)</b>
» <b>Sporadische Einschlusskörpermyositis (LLT)</b>
» <b>Juvenile Polymyositis (PT)</b>
» <b>Juvenile Polymyositis (LLT)</b>
» <b>Morvan Syndrom (PT)</b>
» <b>Morvan Syndrom (LLT)</b>
» <b>Morvan's Fibrilläre Chorea (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis (PT)</b>
» <b>Myasthenia gravis (LLT)</b>
» <b>Verschlimmerung der Myasthenia gravis (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis paralytica (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis Krise (PT)</b>
» <b>Myasthenia gravis Krise (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis neonatal (PT)</b>
» <b>Myasthenia gravis neonatal (LLT)</b>
» <b>Neonatale myasthenia gravis (LLT)</b>
» <b>Myasthenie Syndrom (PT)</b>
» <b>Medikamenten Induziertes Myasthenie Syndrom (LLT)</b>
» <b>Lambert-Eaton Syndrom (LLT)</b>
» <b>Lambert-Eaton Myasthenie Syndrom (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis-ähnliche Paralysis (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis-ähnliche Reaktion (LLT)</b>
» <b>Myasthenia gravis-ähnliches Syndrom (LLT)</b>
» <b>Myasthenie Syndrom (LLT)</b>
» <b>Reaktion Myasthenia gravis-ähnlich (LLT)</b>
» <b>Neuromyotonie (PT)</b>
» <b>Isaac's Syndrom (LLT)</b>
» <b>Isaacs Syndrom (LLT)</b>
» <b>Neuromyotonie (LLT)</b>
» <b>Okulare Myasthenie (PT)</b>
» <b>Okulare Myasthenie (LLT)</b>
» <b>Polymyalgia Rheumatica (PT)</b>
» <b>Polymyalgia Rheumatica (LLT)</b>
» <b>Verschlimmerung der Polymyalgia Rheumatica (LLT)</b>
» <b>Rhizomelische Pseudopolyarthrit (LLT)</b>
» <b>Polymyositis (PT)</b>
» <b>Polymyositis (LLT)</b>
» <b>Hämorrhagische Polymyositis (LLT)</b>
» <b>Hemorrhagische Polymyositis (LLT)</b>

## Therapie der IMNM

Für die Therapie der IMNM existieren aktuell noch keine internationalen Leitlinien. Bei einigen Patienten mit Statin-getriggelter Autoimmunmyopathie und anti-HMG-CoA-Reduktase-Autoantikörper kam es zu Spontanremissionen nach Beendigung der Statintherapie ohne weitere Massnahmen. Dies legt nahe, dass bei Patienten mit milder Symptomatik auch ein Absetzen der Statine mit klinischer Überwachung der Beschwerden und Abwarten einer immunsuppressiven Therapie abhängig von Verlauf und Ausprägung eine Therapieoption sein kann. Bei der Mehrzahl der Patienten ist jedoch neben Absetzen der Statintherapie eine Immunsuppression in Analogie zu anderen Formen von autoimmunen Muskelerkrankungen notwendig. Als grundsätzliche Therapieoptionen, häufig in Kombination verordnet, stehen den Patienten Corticosteroide z. B. orales Prednison 1mg/kg Körpergewicht, mit anderen immunsuppressiven Substanzen (z. B. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat, Cyclosporin, Tacrolimus) sowie Immunglobuline (IVIg) in Abhängigkeit des Schweregrades zur Verfügung (20). Immunglobuline erwiesen sich in Studien auch als Monotherapie insbesondere für die Statin-assoziierte IMNM als wirksam (21).

Es wurde von Patienten berichtet, welche zunächst unter keiner immunsuppressiven Therapie Fortschritte zeigten, dann aber von einer IVIG-Gabe deutlich profitieren konnten (22). Daher können Immunglobuline sogar bei selektionierten Patienten, z. B. mit Diabetes mellitus, auch in der ersten Linie berücksichtigt werden. Es finden sich Hinweise darauf, dass viele Anti-HMGCR-positive Patienten initial nach Prednisongabe eine nur geringe Besserung zeigen und deshalb eine Kombinationstherapie mit in der Regel zwei Immunsuppressiva benötigen, bis eine Verbesserung der Muskelkraft und eine Normalisierung der CK-Werte eintritt (8).

Bei Ausschleichen der Behandlung mit Immunsuppressiva nach Besserung der Krankheitssymptomatik besteht jedoch eine Rezidivneigung (12).

Eine zusätzliche Gabe von Rituximab kann sich ebenfalls positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken. Dies gilt besonders für die Anti-SRP-assoziierte IMNM, aber auch für die Statin-assoziierte Form der Erkrankung. Ferner wird in der Literatur als Add-on-Therapie die Durchführung einer Plasmapherese empfohlen (6, 18, 23).

Leider wurden bisher keine kontrollierten klinischen Studien zur Therapie der IMNM durchgeführt. Die bisherigen Daten gründen lediglich auf klinischen Erfahrungen und Fallberichten. Bislang wurden zu dieser speziellen Form der Myopathie nur wenige Fallberichte publiziert. Unter anderem wurde von einem betroffenen 59-jährigen Patienten aus der Schweiz berichtet (24).

Untersuchungen von Fallserien, Kohortenstudien oder gar grösseren klinischen Studien waren aufgrund der Fallzahl nicht möglich. In einer kürzlich durchgeführten systematischen Aufarbeitung wurden 100 IMNM-Fälle aus 16 englischsprachigen Publikationen nach einer Suche in vier Literaturdatenbanken identifiziert. Die Patienten waren durchschnittlich 65 Jahre alt und wiesen vor allem proximale Muskelschwäche mit überwiegend symmetrischer Verteilung (in 83 % der Fälle) auf, mit einer mittleren CK-Erhöhung von 6'800 U/l. Die Mehrheit der Patienten erhielt nach Diagnosestellung zwei oder mehr Immunsuppressiva (25).

In einer Kooperation von Swissmedic mit dem Regionalen Pharmacovigilance-Zentrum Zürich wird aktuell die grösste Fallserie zur IMNM anhand der WHO Pharmacovigilance-Datenbank untersucht. Ziel dieser Analyse ist es, diese selten unter einer Statin-Therapie auftretende Erkrankung detaillierter zu beschreiben.

Kürzlich informierte Swissmedic die Fachkreise über das neu bekannt gewordene Risiko einer Statin-Einnahme (26). Wünschenswert ist eine verschärfte Wachsamkeit der behandelnden Ärzte, insbesondere bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr mit muskulären Beschwerden unter Statin-Therapie. Hier sollte nicht nur an eine herkömmliche selbstlimitierende Statin-assoziierte Myopathie gedacht werden, sondern bei fortdauernden Muskelschmerzen trotz Absetzen der HMG-CoA-Reduktasehemmer eine autoimmune Genese berücksichtigt werden. In allen unklaren Fällen sollte ein Test auf HMGCR-Autoantikörper durchgeführt werden (6). Dieser Test wird in speziellen Labors im Rahmen von Myositis-Screenings angeboten.



## Literatur

- (1) Megson, IL et al. Lipids and cardiovascular disease: where does dietary intervention sit alongside statin therapy? *Food Funct.* 2016;7(6):2603-14
- (2) Mammen, AL & Mohasel, P. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies: a review: *Muscle Nerve* 2013;48:477-83
- (3) Mammen, AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016;374(7):664-9
- (4) Salort-Campana et al. Necrotizing myopathies: From genetic to acquired forms. *La revue de médecine interne* 2014;35:430-436
- (5) Dalakas MC Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734-1747
- (6) Mammen, AL Autoimmune Myopathies. *Continuum* 2016;22(6):1852-1870
- (7) Liang, WC et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology* 2017;56(2):287-293
- (8) Christopher-Stine, L et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2757-2766
- (9) Reeves, WH et al. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9507-9511
- (10) Mammen AL et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713-721
- (11) Taylor BA, Thompson PD, Muscle-related side-effects of statins: From mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:221-7
- (12) Allenbach, Y & Benveniste, O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:554-560
- (13) Basharat, P & Christopher Stine, L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(12):72
- (14) Laccarino, L et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase. *Auto Immun Highlights* 2014;5(3):87-94
- (15) Allenbach Y et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150-157
- (16) Bergua, C et al. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z Rheumatol* 2016; 75:151-156
- (17) Liu, X et al. Statin induced Necrotizing Myopathy: A rare cause of Respiratory Failure. *San Diego Convention Centre* 2015; D48 Case Vignettes in Critical Care II
- (18) Ong, D & Ding, J. Patient with statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy presenting with subcutaneous edema, persistent bulbar weakness and absent Anti-HMGCR. *Int. Journal of Rheumatic Diseases* 2015. doi: 10.1111/1756-185X.12814
- (19) Albayda, J. Identifying statin-associated autoimmune necrotizing myopathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2014;81:(12):736-741
- (20) Kassardjian, CD et al. Clinical features and treatment outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol* 2015;72(9):996-1003
- (21) Mammen, A. Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2015;373(17):1680-1682
- (22) Mammen, AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:679-83
- (23) Mammen, AL & Tiniakou, E. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: A comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017;52:20-33
- (24) Kipfer, S et al. Immune-mediated necrotizing myopathy linked to statin use. *Lancet* 2015;386(10005):1707-1794
- (25) Nazir, S et al. Statin-associated autoimmune myopathy. A systematic review of 100 cases. *Journal of Clinical Rheumatology* 2017;23: 149-154
- (26) <https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03016/index.html?lang=de>



## Husten- und Erkältungsmittel mit Codein bzw. Dihydrocodein: Anpassungen der Arzneimittelinformationen

Wie mit Swissmedic vereinbart, haben die Zulassungsinhaberinnen von Codein- bzw. Dihydrocodein-haltigen Husten- und Erkältungsmitteln Änderungen bei den Kontraindikationen, Indikationseinschränkungen und weitere Anpassungen der Fach- und Patienteninformationen umgesetzt:

**Husten- und Erkältungsmittel mit Codein oder Dihydrocodein dürfen nicht angewendet werden**

- bei Kindern unter 12 Jahren;
- bei Patienten jeglichen Alters, die bekanntermassen «ultraschnelle Metabolisierer» sind;
- bei stillenden Frauen.

Bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit Störungen der Atemfunktion werden Codein- bzw. Dihydrocodein-haltige Husten- und Erkältungsmittel nicht empfohlen.

### Hintergrund

#### Codein

Nach Einnahme wird Codein durch die hepatischen Isoenzyme CYP2D6 in den aktiven Metaboliten Morphin umgewandelt, von dem mehrere genetische Polymorphismen existieren.

Bei einigen Menschen wird das Codein schneller zu Morphin umgewandelt als das normal der Fall ist (sog. «ultraschnelle Metabolisierer»).

Diese Patienten mit einem «ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierer»-Phänotyp haben eine hohe CYP2D6-Aktivität, so dass toxische Serumspiegel des Morphins auch bei geringen Dosen entstehen und schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen können. Deren wichtigste ist die Atemdepression.

Weitere Symptome der Überdosierung sind Schwindel, tiefe Sedierung, langsame oder flache Atmung, Übelkeit und Erbrechen, bis hin zu einem Atem- und Herzstillstand.

Obwohl diese schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten aller Altersgruppen auftreten können, liegt bei Kindern unter 12 Jahren ein besonderes Risiko vor, da die Umwandlung von Codein in Morphin variabler und schlechter vorhersehbar ist.

Bei stillenden Müttern, die «ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer» sind und eine Codein-Therapie erhalten, besteht die Gefahr von Überdosierung und Tod des Neugeborenen, da es durch die Muttermilch eine sehr hohe Morphin-Menge erhält.

Bei Anzeichen einer Opioid-Toxizität ist eine engmaschige Überwachung der Patienten von enormer Bedeutung.

**Deswegen dürfen Codein-haltige Husten- und Erkältungsmittel nicht mehr bei Kindern unter 12 Jahren, bei Patienten jeglichen Alters, die bekanntermassen «ultraschnelle Metabolisierer» sind, und auch nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.**

Zusätzlich wird Codein bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit eingeschränkter Atemfunktion nicht empfohlen, da es zu Symptomen der Opioid-Überdosierung kommen kann. Falls ein Codein-haltiges Husten- und Erkältungsmittel dennoch eingesetzt wird, ist besonders auf Symptome der Atemdepression zu achten.

#### Dihydrocodein-haltige Husten- und Erkältungsmittel

Die für Codein genannten Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen werden auch bei Husten- und Erkältungsmitteln mit Dihydrocodein umgesetzt. Für diese Medikamente gelten vergleichbare Sicherheitsbedenken und bei den erwähnten Risikogruppen liegen ungenügende Erfahrungen vor.

### **Empfehlungen für Fachpersonen/Patienten**

Folgende Symptome sollten bei der Einnahme von Codein- und Dihydrocodein-haltigen Husten- und Erkältungsmitteln beachtet werden: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, enge Pupillen, Übelkeit oder Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit. In diesem Fall ist die Einnahme des Arzneimittels zu beenden und sofort ärztlicher Rat einzuholen.

Die Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformationen) der Codein- und Dihydrocodein-haltigen Husten- und Erkältungsmitteln werden angepasst. Die jeweils aktuelle Arzneimittelinformation wird auf der Website von Swissmedic aufgeschaltet unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

### **Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden

Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter [www.swissmedic.ch/elvis](http://www.swissmedic.ch/elvis).

**Liste der Codein-haltigen bzw. Dihydrocodein-haltigen Husten- und Erkältungsmittel, die in der Schweiz zugelassen sind** (Status Mai 2017)

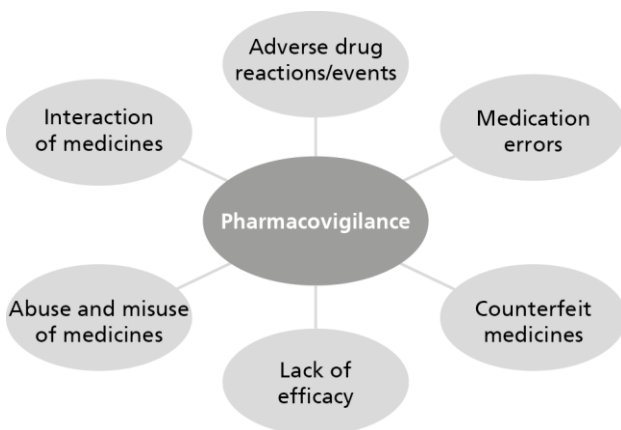
Firma	Präparat	Darreichungsform
BGP Products GmbH	Codein Knoll®	Tabletten
DR. BÄHLER DROPA AG	Dr. Bähler Bronchialpastillen mit Codein	Lutschpastillen
Coop Vitality Health Care GmbH	Coop Vitality Bronchialpastillen mit Codein	Lutschpastillen
FARMACEUTICA TEOFARMA SUISSE SA	Paracodin®	Tropfen
GEBRO PHARMA AG	Makatussin Comp., Hustensirup Makatussin, Hustentropfen	Sirup Tropfen
GSK Consumer Healthcare	Resyl® plus Tossamin® plus	Tropfen, Sirup Kapseln für den Tag/für die Nacht
Hänseler AG	Husten- und Bronchialsirup «S» mit Zucker	Sirup
Interdelta SA	Néo-Codion® N	Filmtabletten
Iromedica AG	Bronchialpastillen VA mit Codein GEM Bronchialpastillen mit Codein Iropect® Bronchialpastillen MAKU Bronchialpastillen mit Codein Pharmacieplus Bronchialpastillen mit Codein Rotpunkt Apotheke Bronchialpastillen mit Codein Swidro Bronchialpastillen mit Codein Zürcher Bahnhof Apotheke Bronchialpastillen mit Codein	Lutschpastillen Lutschpastillen Lutschpastillen Lutschpastillen Lutschpastillen Lutschpastillen Lutschpastillen
Janssen-Cilag AG	Benylin® mit Codein N	Sirup
Streuli Pharma AG	Escotussin	Tropfen
Vifor Consumer Health SA	Pectocalmine® N, Sirup Pectocalmine® N ohne Zucker, Sirup	Sirup Sirup
Dr. Heinz Welti AG, Fabrikation chemisch-pharmazeutischer Produkte	Codicalm® Sano-Tuss N Sanotussin	Sirup Sirup Filmtabletten

## «Big Data» in der Pharmacovigilance – eine Übersicht

### Einführung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Pharmacovigilance als «Wissenschaft und Aktivitäten zur Identifikation, Bewertung, Verständnis und Prävention von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen im Zusammenhang mit Arzneimitteln» (1).

Die Ziele der Pharmacovigilance sind komplex und betreffen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Ereignisse, Verschreibungsfehler, gefälschte oder minderwertige Arzneimittel, fehlende Wirksamkeit, falsche und/oder missbräuchliche Anwendung sowie Arzneimittelinteraktionen (siehe Grafik) (2).



Die Pharmacovigilance stützt sich stark auf spontane Meldungen, wobei vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von medizinischen Fachpersonen, von den Zulassungsinhaberinnen oder direkt von den Patienten gemeldet werden. Spontanmeldesysteme (*Spontaneous Reporting System, SRS*) umfassen das grösste Volumen an Informationen zur Patientensicherheit sowohl im Zusammenhang mit den Produkten als auch mit deren Anwendung. Die wichtigste Funktion von SRS ist das frühe Erkennen von Sicherheitssignalen (3).

Ein Signal ist gemäss WHO definiert als «Information über einen möglichen Kausalzusammenhang zwischen einer unerwünschten Wirkung und einem Arzneimittel, wobei dieser Zusammenhang bisher unbekannt oder unvollständig dokumentiert war».

Zwar sind SRS grundlegende und wichtige Komponenten der Pharmacovigilance, sie können aber nie ein vollständiges Bild zur Patientensicherheit zeichnen, unter anderem aus folgenden Gründen (4):

- Die Zahl der eingegangenen Meldungen kann nicht als Grundlage für die Bestimmung der Inzidenz einer unerwünschten Wirkung herangezogen werden, da weder die Gesamtzahl dieser Wirkungen in der Population noch die Anzahl der Patienten, welche das Arzneimittel angewendet haben, bekannt ist.
- Die gesammelten Daten umfassen oft nur beschränkte Informationen zu den Patienten hinsichtlich Krankengeschichte, gleichzeitige Behandlungen, vorbestehende Beschwerden, Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses, usw.
- Die Zahl der gemeldeten unerwünschten Wirkungen ist sowohl bei freiwilligen als auch bei obligatorischen Meldesystemen unvollständig und die Melderaten können je nach Arzneimittel und je nach dem gesetzlichen Rahmen stark variieren.
- Auf der Grundlage der Daten in den *Line-Listings* sind keine Zahlenvergleiche zwischen den unerwünschten Wirkungen verschiedener Arzneimittel möglich.
- Die gemeldeten Daten stellen nicht die Gesamtheit der bekannten Sicherheitsinformationen zum verdächtigten Arzneimittel dar und können nicht isoliert verwendet werden, um Entscheidungen zu einem individuellen Behandlungsschema zu treffen.

fen. Dazu sind weitere Informationsquellen, unter anderem die Fachinformation des Präparates, zu konsultieren.

Aufgrund dieser Unzulänglichkeiten sehen sich die Zulassungsbehörden gezwungen, neue Wege zu finden, um die Qualität und Quantität der Meldungen von UAW zu verbessern, auch mit Hilfe von «Big Data» in der Pharmacovigilance.

## Was sind «Big Data» und deren Analyse?

### «Big Data» in der Pharmacovigilance

Unter «Big Data» ist eine enorme Sammlung strukturierter und unstrukturierter Daten zu verstehen, die in der Grössenordnung mehrerer Milliarden Gigabytes liegen kann. Im Rahmen der Sicherheitsüberwachung nach der Markteinführung (Post-Market-Surveillance) umfassen die strukturierten Daten gemeldete UAW, *Electronic Health Records (EHR)*, *Electronic Medical Records (EMR)*, administrative Gesundheitsdaten (*Administrative Health Data, AHD*), Register usw. Unstrukturierte Daten können Daten aus den sozialen Netzwerken wie Twitter, Facebook, Patientenforen, Schilderungen klinischer Geschichten in EMR, usw., beinhalten. Zurzeit gibt es noch keine Definition für «Big Data» in der Post-Market-Surveillance, die EMA bezieht sich auf «Big Data» als «Überbegriff, der umfangreiche Datensätze aus beliebigen Quellen beschreibt».

Einige Zulassungsbehörden wie die US-amerikanische FDA (United States Food and Drug Administration) (5) und die europäische EMA (European Medicines Agency) (6) haben AHD und EMR bereits in ihrem Post-Market-Surveillance-System berücksichtigt. Für den Nachweis des Nutzens unstrukturierter Daten für die Post-Market-Surveillance sind aber weitere Forschungsarbeiten notwendig.

Während der Nutzen von «Big Data» für die Post-Market-Surveillance immer mehr anerkannt wird, sind zusätzlich klar definierte

Ziele, Pläne und finanzielle Ressourcen für deren Integration und Anwendung im zur Zeit bestehenden Rahmen der Post-Market-Surveillance erforderlich.

## Relevante Datenquellen

### Spontane Meldungen

SRS sind konzipiert, um Einzelfallmeldungen (*Individual Case Safety Reports, ICSR*) bei Verdacht auf UAW zu sammeln, die von einer Vielzahl verschiedener Quellen stammen, wie Kliniker, Apotheker, andere Fachpersonen des Gesundheitswesens, pharmazeutische Unternehmen, medizinische Fachliteratur, Patienten und allgemeine Öffentlichkeit. SRS sind weiterhin der Eckstein der Pharmacovigilance: Sie decken alle Arten von Arzneimitteln ab, die in einer beliebigen Situation angewendet werden. Ihre Funktion ist es, potenzielle Sicherheitsprobleme so früh wie möglich zu identifizieren und diese zu überwachen sowie im Zusammenhang mit gemeldeten UAW zu evaluieren.

Dank der grösseren Zahl von in den SRS erfassten Meldungen (*ICSR*) lassen sich nun Verfahren des *Data Mining* und statistische Methoden der Signalerkennung anwenden. Geschmälert wird der Erfolg der SRS für die Signalerkennung jedoch durch das Konzept freiwilliger Meldungen und insbesondere durch Faktoren, welche die Melderate und die Qualität der Daten beeinflussen, durch die mangelnde Quantifizierung der Ereignishäufigkeit oder die fehlende Bestimmung möglicher Risikofaktoren für deren Auftreten sowie durch fehlende Nenner (Denominatoren). Um einige dieser Beschränkungen zu beseitigen, haben die FDA (7) und die EMA weitere Quellen von Datenbanken aufgenommen, einschliesslich EMR und AHD (8).



## Datenbanken des Gesundheitswesens

Datenbanken des Gesundheitssystems können folgende Sammlungen umfassen:

- **EHR (*Electronic Health Record*):** Elektronische Aufzeichnung gesundheitsrelevanter Informationen über eine Person. Die Daten müssen die national anerkannten Interoperabilitätsnormen erfüllen und können von autorisierten Klinikern und Personal von mehr als einer Gesundheitseinrichtung erzeugt, verwaltet und konsultiert werden. Es handelt sich um vollständige Gesundheitsdatensätze in der Verwahrung eines Leistungserbringers, der während des gesamten Lebens einer Person alle gesundheitsrelevanten Informationen über diese Person sammelt.

Diese Datensätze werden oft als personen-zentrierte Gesundheitsdatensätze beschrieben, die von mehreren autorisierten Leistungserbringern oder Gesundheitseinrichtungen genutzt werden können (9). Ein EHR kann alle Gesundheitsinformationen einer bestimmten Person enthalten, die von Leistungserbringern im Laufe des Lebens einer Person elektronisch eingegeben und erfasst werden. Es geht über akute Situationen mit stationärer Betreuung hinaus und beinhaltet auch die ambulante Versorgung (10).

- **EMR (*Electronic Medical Record*):** Elektronische Aufzeichnung gesundheitsrelevanter Informationen über eine Person, die von autorisierten Klinikern und Personal in einer bestimmten Gesundheitseinrichtung erzeugt, verwaltet und konsultiert werden können. Es handelt sich um unvollständige Gesundheitsdatensätze in der Verwahrung eines Leistungserbringers, der einen Teil der gesundheitsrelevanten Informationen einer Person über deren Leben sammelt. Diese Datensätze werden oft als auf Gesundheitsversorger oder Gesundheitseinrichtungen ausgerichtete Gesundheitsdatensätze zu Personen beschrieben.

EMR-Systeme umfassen Patientendaten wie soziodemographische Merkmale, Krankengeschichte und verwendete Arzneimittel, Diagnosen mit allfälligen Laborergebnissen, Behandlungen und Ausgang (*Outcome*) (11).

- **AHD (*Administrative Health Data*):** Diese Daten werden bei der routinemässigen Verwaltung von Gesundheitsprogrammen erzeugt. Solche Datenbanken enthalten Merkmale der einzelnen Mitglieder, grundlegende demographische Daten, therapeutische Verfahren, Behandlungen und Ausgang (*Outcome*), Diagnosen bei Spitaleintritten, rückvergütete Verschreibungen von Arzneimitteln, usw.
- **Register:** Enthalten standardisierte Daten über Patientengruppen mit den gleichen Erkrankungen oder Erfahrungen.

Obwohl diese Datenbanken in erster Linie für die routinemässige klinische Betreuung konzipiert sind, werden sie regelmässig für Beobachtungsstudien eingesetzt. Da sie repräsentativ für die routinemässige klinische Betreuung sind, lassen sich daraus Sicherheitsdaten, Wirksamkeit und Verschreibungspraxis unter realen Bedingungen bestimmen. Ausserdem werden diese Datenbanken in der Pharmacovigilance breit genutzt, um Signale aus SRS auf einer Ad-hoc-Basis zu bestätigen (12).

Solche Datenbanken sind auch eine wichtige Datenquelle für den Nachweis von UAW. Zur Identifikation von Signalen in diesen Datenbanken sind jedoch spezifische Methoden erforderlich, welche die besonderen Schwierigkeiten berücksichtigen, die sich bei der Arbeit mit Nicht-ICSR-Daten ergeben.

## Nicht-konventionelle Datenquellen

Nicht-konventionelle Datenquellen sind in erster Linie strukturierte Daten, die verwendet werden können, um bestehende SRS zu ergänzen. Zu den nicht-konventionellen Datenquellen gehören biomedizinische Literatur (auch Artikel für die breite Öffentlichkeit), Soziale Netzwerke (wie Twitter, Facebook, Patientenforen) und Suchbegriffe bei Internetsuchdiensten. Dass solche Daten nützlich sind, um Signale im Rahmen der Post-Market-Surveillance zu finden, ist mit weiteren Forschungsergebnissen zu belegen.

## Möglichkeiten der Anwendung von «Big Data» in der Pharmacovigilance

Das Interesse an der Analyse von «Big Data» für die Pharmacovigilance wächst aufgrund des Potentials dieser Daten, traditionelle Spontanmeldesysteme auf folgende Arten zu ergänzen:

- Kosteneffiziente (Wieder-)Verwendung bestehender Verwaltungsdaten für die aktive Überwachung.
- Schnellere Erkennung von Signalen als bei traditionellen Spontanmeldesystemen.
- Potentielle Ergänzung traditioneller Systeme (wie klinische Versuche oder SRS) mit Daten aus der realen Welt und Verwendung epidemiologischer Methoden, um die Inzidenz (Häufigkeit) unerwünschter Wirkungen in der Bevölkerung zu schätzen.
- Bessere Möglichkeit, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einer unerwünschten Wirkung über eine längere Latenzzeit zu finden und zu untersuchen (der bei Spontanmeldungen übersehen werden könnte).
- Bessere Möglichkeit, Signale in verschiedenen Subpopulationen zu untersuchen und mögliche *Confounders* zu überprüfen.

## Herausforderungen

Während der potentielle Nutzen von «Big Data» für die Post-Market-Surveillance anerkannt ist, wurde auch auf eine Reihe von Herausforderungen hingewiesen, namentlich in Bezug auf die Einbindung von «Big Data» in den aktuellen Rahmen der Pharmacovigilance und deren Nutzung. Zu den identifizierten **allgemeinen Herausforderungen** gehören:

### Sicherheit und Datenschutz

- Datenschutz und rechtliche Aspekte bei Austausch von Daten zwischen Ländern und sogar zwischen verschiedenen nationalen Datenbanken und Dateninhabern.

### Partnerschaften

- Aufbau nationaler und internationaler Partnerschaften, um Zugriff zu Daten zu erhalten, die nicht im Besitz der Behörden sind.

### Infrastruktur und Kapazität

- Aufbau interner Kapazitäten zur optimalen Nutzung neuer Datenquellen, sowohl hinsichtlich IT-Infrastruktur als auch der Fähigkeit, diese optimal zu nutzen.
- Aufbau von Infrastruktur und allgemeinen Datenmodellen, welche die Datensätze unterstützen, und Entwicklung innovativer Methoden zur Verknüpfung verschiedener Datenquellen.
- Die Verfügbarkeit von Ressourcen für die Entwicklung, Prüfung und Verwendung von Daten kann entscheidend sein und erfordert multidisziplinäre Teams.

### Normen

- Entwicklung internationaler Normen, Grundsätze und *Best Practices* für den Austausch, das Zusammenführen und die Validierung von Daten aus verschiedenen Quellen und Datenbanken.
- Erarbeitung international harmonisierter Normen für die Akzeptanz der Ergebnisse aus der Analyse von «Big Data» durch andere Zulassungsbehörden.

- Entwicklung allgemeiner Datenmodelle für den Datenaustausch.
- Verschiedene Codierungssysteme der Datenbanken von Spontanmeldungen unerwünschter Ereignisse und von Daten des Gesundheitswesens erfordern die Extraktion und Zuordnung von UAW.

### Datenanalyse

- Entwicklung von Methoden und Normen für die effiziente Evaluation von Daten im Hinblick auf weitere Verwendungen, da diese aufgrund verschiedener Faktoren verzerrt sein können. Verzerrende Faktoren sind das Verhalten der Kliniker, die hauptsächlich Ausrichtung von administrativen Datensätzen auf finanzielle Aspekte oder der primäre Zweck von EMR für das klinische Management.
- Unvollständige Daten aufgrund der geteilten Verantwortung der Gesundheitsversorger (öffentlicher und privater Bereich).
- Herausforderungen bei der Umwandlung von Freitext-Daten in strukturierte Daten.
- Die Regeln zum Sammeln von Daten können sich über die Zeit verändern und der elektronische Zugang zu historischen Aufzeichnungen könnte eingeschränkt werden.

Trotz der identifizierten signifikanten Herausforderungen wurden bereits verschiedene internationale Forschungsprojekte und Kooperationsprogramme initiiert, die das riesige Potential und den erhofften Nutzen von Big Data für die Pharmacovigilance erkunden und ausschöpfen sollen.

Swissmedic beteiligt sich derzeit aktiv an Initiativen, die darauf abzielen, die Analyse von «Big Data» aufzubauen und Nutzen daraus zu ziehen, sobald entsprechende Pharmacovigilance-Systeme entwickelt werden.

### Referenzen

- (1) <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
- (2) [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf)
- (3) <http://www.dsru.org/consulting-on-risk-management/signals-detection/>
- (4) [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/conditions\\_recherche-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/conditions_recherche-eng.php)
- (5) <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/DataMiningatFDA/UCM443675.pdf>
- (6) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500011434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf)
- (7) <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM464043.pdf>
- (8) <http://online-library.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2012.54/pdf>
- (9) <https://www.infoway-inforoute.ca/en/what-we-do/blog/digital-health-records/6852-emr-ehr-and-phr-why-all-the-confusion>
- (10) <http://www.wpro.who.int/publications/docs/EHRmanual.pdf>
- (11) [http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data\\_mining\\_techniques\\_in\\_pharmacovigilance\\_analysis\\_of\\_the\\_publicly\\_accessible\\_fda\\_adverse\\_event\\_reporting\\_system\\_aers.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/38579/InTech-Data_mining_techniques_in_pharmacovigilance_analysis_of_the_publicly_accessible_fda_adverse_event_reporting_system_aers.pdf)
- (12) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685297>

---

## Regulatory

---

### Pharmazeutische Industrie: Back reporting von Swissmedic Meldungen

---

Die regionalen Pharmacovigilance-Zentren nehmen Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von medizinischen Fachpersonen und Patienten entgegen, bearbeiten sie und melden sie weiter an das nationale Pharmacovigilance-Zentrum von Swissmedic. Dort werden die Meldungen nochmals evaluiert und anschliessend an die Zulassungsinhaber(inen) des(der) verdächtigen Arzneimittel(s) weitergeleitet.

Aus gegebenem Anlass weist Swissmedic auf Folgendes hin:

- Diese Einzelfallberichte sollen von den betreffenden pharmazeutischen Unternehmen **nicht** an Swissmedic gemeldet werden (sog. back reporting), da dies zu Doppelmeldungen führt und für alle Beteiligten einen erheblichen administrativen Mehraufwand darstellt.
- Die von Swissmedic an pharmazeutische Unternehmen weitergeleiteten Meldungen sind bereits medizinisch bewertet. Wenn ein pharmazeutisches Unternehmen in seiner Bewertung davon abweicht, ist dies **kein** Grund, den Bericht an Swissmedic zu melden. Wenn Swissmedic die medizinische Bewertung eines pharmazeutischen Unternehmens zu einer Meldung bzw. einem Sachverhalt wünscht, wird eine entsprechende Stellungnahme angefordert.
- Sollten einem pharmazeutischen Unternehmen relevante **Folgeinformationen** vorliegen, so müssen diese Swissmedic unter Bezugnahme auf die initiale Meldung als Follow-up Bericht gemeldet werden.

### ELViS-Schulungen

---

Seit Anfang 2017 finden keine ELViS Schulungen für Zulassungsinhaberinnen mehr statt. Die Schulungsunterlagen (nur in Englisch verfügbar) sind zu finden unter:

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

---

## Informationen auf der Webseite von Swissmedic

---

### Mitteilungen zur Heilmittelsicherheit

---

10.05.2017

[DHPC – Keytruda® \(Pembrolizumab\): Schwere Hautreaktionen](#)

Tödlicher Fall von Stevens-Johnson Syndrom und tödlicher Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse

03.05.2017

[DHPC – Cipralext® \(Escitalopram\), Seropram® \(Citalopram\)](#)

Aufnahme von Rhabdomyolyse als unerwünschte Wirkung in die Arzneimittelinformation von Escitalopram- und Citalopram-haltigen Arzneimitteln

03.04.2017

[Wichtige Information – Carnitene sigma-tau, Injektionslösung](#)

Produktmangel einer Charge

31.03.2017

[DHPC – Rapifen® Injektionslösung \(Alfentanil\)](#)

Rapifen Packungsbeilage – fehlerhafte Tabelle

15.03.2017

[DHPC – Gilenya® \(Fingolimod\)](#)

Risiko von Melanom und Lymphom

01.03.2017

[DHPC – Imnovid® \(Pomalidomid\)](#)

Neuer wichtiger Hinweis – Hepatitis-B-Virus-Status vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid abzuklären

11.02.2017

[DHPC – Noxafil® \(Posaconazol\)](#)

Noxafil® Tabletten und orale Suspension sind nicht austauschbar

27.01.2017

[HPC – Die sichere Anwendung von Retinoiden in der Dermatologie](#)

Angesichts des hohen teratogenen Potenzials der Retinoide ist eine strikte Einhaltung der Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter notwendig.

18.01.2017

[DHPC – Xarelto® \(Rivaroxaban\)](#)

Risiko von Stevens-Johnson-Syndrom und von Aggranulozytose

21.12.2016

[DHPC – Prolia® \(Denosumab\)](#)

Risiko von multiplen Wirbelfrakturen im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach Absetzen von Prolia®

01.11.2016

[HPC – Hepatitis E bei Transplantatempfängern](#)

In Europa werden Hepatitis E Virus (HEV) Infektionen durch Nahrungsmittel beobachtet, und in seltenen Fällen auch Übertragungen durch Bluttransfusionen.

### Allgemeine Mitteilungen

---

09.05.2017

[Informationsveranstaltung zur Neuausrichtung der Zusammenarbeit mit Verbänden und Organisationen der Fach- und Medizinalpersonen](#)

01.05.2017

[Dringliche Änderung der Monographie Erythromycinethylsuccinat in der Europäischen Pharmakopöe](#)

Um einem möglichen Versorgungengpass auf dem europäischen Markt vorzubeugen, wurde am 1. Mai eine dringliche Änderung der Europäischen Pharmakopöe in Kraft gesetzt.



10.04.2017

[Selbstmedikation wird erleichtert – Anpassungen bei der Abgabe von Arzneimitteln](#)

05.04.2017

[Neuausrichtung der Zusammenarbeit mit Verbänden und Organisationen der Fach- und Medizinalpersonen](#)

01.04.2017

[Nachtrag 9.1 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft](#)

Der Institutsrat hat den Nachtrag 9.1 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. April 2017 in Kraft gesetzt.

29.03.2017

[Regierungsrat Lukas Engelberger in den Institutsrat von Swissmedic gewählt](#)

Der Vorsteher des Gesundheitsdepartements des Kantons Basel Stadt ersetzt ab dem 1. April Alt-Regierungsrat Carlo Conti.

24.03.2017

[Anpassung des Merkblatts RMP / ICH E2E – Informationen für die Einreichung](#)

Das Merkblatt wurde neu strukturiert.

14.03.2017

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

Medienmitteilung

07.03.2017

[Illegale Medikamenten-Importe 2016: grosses Risiko bei rezeptpflichtigen Arzneimitteln](#)

Medienmitteilung

06.02.2017

[Pyrrolizidinalkaloide in Arzneimitteln](#)

Risikoevaluation und Gehaltsprüfungen zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit

31.01.2017

[Blutspendekriterien für Männer, die Sex mit Männern haben: Genereller Ausschluss wird aufgehoben](#)

Swissmedic hat ein Gesuch der Dachorganisation Blutspende SRK Schweiz bewilligt

30.01.2017

[Neuerungen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance](#)

Ab 2017, finden die ELViS Schulungen nicht mehr statt.

01.01.2017

[Neue Ausgabe der Europäischen Pharmakopöe in Kraft](#)

Der Institutsrat hat die Ausgabe 9.0 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. Januar 2017 in Kraft gesetzt.

22.12.2016

[Praxis von Swissmedic im Umgang mit EG-Zertifikaten für Medizinprodukte](#)

Swissmedic hat entschieden, sich an der harmonisierten europäischen Vorgehensweise zu orientieren.

19.12.2016

[Swissmedic Arbeitsgruppe mit Patienten- und Konsumentenorganisationen](#)

Verlängerung des Piloten um weitere zwei Jahre

14.12.2016

[Anpassung der formalen Vorgaben zur Kennzeichnung/Markierung von Änderungen in den Manuskripten der Arzneimittelinformation \(Fach- und Patienteninformation\)](#)

Die neuen Vorgaben für die Manuskriptgestaltung gelten für alle Gesuche, welche bei Swissmedic ab dem 01.01.2017 neu eingereicht werden.

01.12.2016

[Betäubungsmittelverzeichnis um 35 neue psychoaktive Substanzen ergänzt](#)

Das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) hat das Betäubungsmittelverzeichnis um 35 Substanzen erweitert.

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