

Vigilance-News

Edition 25 – Dezember 2020

In dieser Ausgabe

- CRS unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren
- Intravenöses Eisen und Osteomalazie
- Signalmanagement

Impressum

Redaktionsteam

Eva Eyal, Patrick Beeler, Helena Bill

Autoren

Eva Eyal, Cedric Müntener,
Danijela Pavelic Ferretti, Thomas Schwartz,
Stephanie Storre, Valeriu Toma

Gastautoren

- Prof. Dr. Alessandro Ceschi,
Laura Müller, Roberta Nosedà (RPVZ Tessin)
- Camille Lenoir, Dr. Victoria Rollason,
Prof. Serge Ferrari (RPVZ Genf)

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

Kontakt

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

Newsletter abonnieren

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

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

Wichtige Änderung ab 1. Januar 2021:

Neue Meldewege für Nebenwirkungsmeldungen (siehe Seite 4)

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

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

[Elektronisches Vigilance-Meldeportal ELViS](#)

Inhaltsverzeichnis

Editorial	3
Wichtige Änderung ab 1. Januar 2021	4
Arzneimittelsicherheit: Neue Meldewege für Nebenwirkungsmeldungen von medizinischen Fachpersonen ab dem 1. Januar 2021	4
Arzneimittelsicherheit und Signale	5
Gastbeitrag Zytokin-Freisetzungssyndrom und Immun-Checkpoint-Inhibitoren	5
Gastbeitrag Eine wenig bekannte unerwünschte Wirkung – intravenöses Eisen und Osteomalazie	10
Regulatory	14
Vom Signal zur Massnahme – Signalmanagement bei Humanarzneimitteln als wesentlicher Beitrag zur Patientensicherheit	14
Statistischer Rückblick 2019	17
Humanarzneimittel-Vigilance	17
Vaccinovigilance	18
Vigilance der Tierarzneimittel	21
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	22
Healthcare Professional Communication	22
Im Fokus	23
Allgemeine Mitteilungen	23

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Bei der Zulassung von Arzneimitteln müssen die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit eines Präparates nachgewiesen sein. Zusätzlich zu den Daten aus klinischen Studien, die innerhalb einer vorbestimmten Population kontrolliert erhoben wurden, kommen nach Markteinführung die Erkenntnisse aus den Spontanmeldungen des Pharmacovigilance-Systems hinzu. Durch die Erfassung von unerwünschten Ereignissen während einer Arzneimitteltherapie im «reellen Leben» bei einer grösseren Anzahl von Patienten, können auch seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erkannt werden. Deshalb ist es wichtig, dass medizinische Fachpersonen ihrer Verpflichtung (gemäss Artikel 59, Heilmittelgesetz sowie Artikel 63, Arzneimittelverordnung) nachkommen, und vor allem bisher unbekannte oder schwerwiegende UAW melden.

Swissmedic optimiert zurzeit die elektronische Erfassung von UAW, und ab dem 01.01.2021 können die UAW direkt bei Swissmedic gemeldet werden. Details dazu finden Sie im Beitrag «Arzneimittelsicherheit: Neue Meldewege für Nebenwirkungsmeldungen von medizinischen Fachpersonen ab dem 1. Januar 2021» und im Verlauf des Jahres auf der Swissmedic Homepage.

In dieser Edition der Swissmedic Vigilance-News soll veranschaulicht werden, wie durch einzelne sog. *Case Reports* eine unerwünschte Wirkung erfasst und evaluiert werden kann. Damit der Kausalzusammenhang zwischen aufgetretener UAW und dem Arzneimittel beurteilt werden kann, spielen folgende Faktoren, soweit vorliegend, eine wichtige Rolle:

- Daten und Anamnese des Patienten/der Patientin
- Verabreichte Medikamente sowie der Zeitverlauf zwischen Arzneimittelaufnahme und UAW-Auftreten (*latency*)
- Verlauf der UAW
- Schweregrad der UAW (*serious / non-serious*)
- Outcome (erholt / nicht erholt / fatal)
- Ist die UAW bereits bekannt?

Bei der Einordnung des Risikos kann man sich auf die Fach- bzw. Patienteninformationen beziehen, die in der Schweiz unter www.swissmedicinfo.ch zugänglich sind.

Die Gastbeiträge der Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) beschäftigen sich mit der weniger bekannten UAW «Intravenöses Eisen und Osteomalazie» sowie dem Thema «Zytokin-Freisetzungssyndrom und Immun-Checkpoint-Inhibitoren».

In den Jahresstatistiken 2019 für Impfstoffe bzw. für Humanarzneimittel geht es um die Vigilance bei bestimmten Arzneimittelgruppen und/oder definierten Patientenpopulationen.

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, dass Sie auch im neuen Jahr gesund bleiben.

Eva Eyal

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

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

Wichtige Änderung ab 1. Januar 2021

Arzneimittelsicherheit: Neue Meldewege für Nebenwirkungsmeldungen von medizinischen Fachpersonen ab dem 1. Januar 2021

Medizinische Fachpersonen sind gemäss Heilmittelgesetz (Artikel 59) und Arzneimittelverordnung (Artikel 63) verpflichtet, das Auftreten einer schwerwiegenden oder bisher nicht bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) zu melden. Bis Ende 2020 sind diese Meldungen bei einem der sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren einzureichen.

Ab dem 1. Januar 2021 sollen die UAW-Meldungen direkt an Swissmedic geschickt werden. Das elektronische Vigilanzsystem ELViS und das Meldeformular auf der Swissmedic-Homepage werden entsprechend angepasst. Die Mitarbeiter der Einheit Pharmacovigilance werden alle eingehenden Meldungen begutachten (sog. Triage) und entscheiden anhand definierter Kriterien, ob die UAW-Meldung an ein regionales Pharmacovigilance-Zentrum zur weiteren Bearbeitung geschickt wird oder ob sie von den Mitarbeitern der Einheit Pharmacovigilance bearbeitet wird.

Die beschriebenen Änderungen haben keine Auswirkungen auf die UAW-Meldungen von pharmazeutischen Unternehmen.

Durch dieses Vorgehen soll Swissmedic als zentrale Stelle für den Empfang von allen UAW-Meldungen mit gezielter Triage und adaptierter Aufgabenverteilung etabliert werden. Zudem werden die Ressourcen und das spezialisierte Fachwissen der Pharmacovigilance-Zentren besser genutzt, da sie vor allem Meldungen bearbeiten, die auf bislang unbekannte oder neu einzuschätzende Risiken eines Arzneimittels hinweisen. Swissmedic leistet dadurch einen weiteren Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

Dr. med. Thomas Schwartz

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Arzneimittelsicherheit und Signale

Gastbeitrag

Zytokin-Freisetzungssyndrom und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Prof. Dr. Alessandro Ceschi, MD, MSc, FEAPCCT
 Laura Müller, MSc Pharm
 Roberta Nosedà, PhD, PgCert

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

Einleitung

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) haben sich als wirksam für die Behandlung zahlreicher Krebsarten erwiesen (1). Durch die Hemmung negativer Regulatoren des Immunsystems verstärken ICI die Immunaktivität gegen Krebszellen, allerdings auch gegen Nicht-Krebszellen des Wirtes, was zu immunvermittelten unerwünschten Wirkungen (*Immune-related adverse events, irAEs*) führen kann (2).

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine release syndrome, CRS*) ist eine systemische Entzündungskrankheit, die durch eine massive Freisetzung von Zytokinen gekennzeichnet ist (3). Sie geht mit verschiedenen Symptomen einher, die von mild (z. B. Fieber, Müdigkeit, Erbrechen) bis zu lebensbedrohlich (z. B. Sauerstoffunterversorgung, die eine mechanische Beatmung erfordert) reichen und tödlich enden können (4).

Das CRS kann durch eine Reihe von Faktoren ausgelöst werden, darunter Infektionen und bestimmte Arzneimittel (5). Trotz der Übereinstimmung zwischen dem Wirkmechanismus von ICI und der Pathophysiologie des CRS ist Letzteres keine in der Arzneimittel-Fachinformation aufgeführte irAE, und nur wenige Fallmeldungen vermuten einen Zusammenhang zwischen ICI und der Auslösung eines CRS bei Krebspatienten (6–13).

Mit dem Ziel, die Belastung des ICI-ausgelösten CRS zu beschreiben und das Bewusstsein von CRS als irAE zu fördern, haben wir eine retrospektive, deskriptive Studie mit Hilfe von VigiBase, der globalen Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) (14), durchgeführt und veröffentlicht.

Methoden

Es wurden alle in VigiBase bis zum 12. Januar 2020 eingegangenen Meldungen zum CRS (*preferred term [PT] Cytokine release syndrome*) unter Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab oder Cemiplimab gesammelt, um geographische und zeitliche Muster der Meldungen, demographische und klinische Merkmale der Patienten, die Behandlungen, das klinische Bild, das zeitliche Auftreten, das Ausmass und den Ausgang des CRS zu untersuchen.

Ergebnisse

Wir fanden 58 Meldungen von ICI-ausgelöstem CRS, mit einem heterogenen Muster der Meldungen über die verschiedenen Kontinente, wobei der höchste Anteil an ICI-ausgelösten CRS-Fällen in Australien gefunden wurde (3 von 2126 ICI-Meldungen, d. h. 0,14 %). In **Tabelle 1** sind die Baseline-Charakteristika der ICI-ausgelösten CRS-Meldungen zusammengefasst. Der Median des Patientenalters lag bei 55 Jahren (Interquartilabstand 44–68 Jahre, n=50, 86 %) und 34 Fälle (59 %) betrafen Männer. Die Anzahl Meldungen von ICI-ausgelöstem CRS nahm über die Zeit zu und lag im Jahr 2019 bei 27 Fällen (47 %). Am häufigsten betrafen die Meldungen Melanome (n=17, 29 %) und hämatologische Malignome (n=16, 28 %). Unabhän-

gig von der Krebsart wurden mehr Meldungen eines ICI-ausgelösten CRS im Zusammenhang mit Antikörper-Monotherapien (46, 79 %) erfasst als mit ICI-Kombinationstherapien (8, 14 %). Unter den Antikörper-Monotherapien waren bei 43 Meldungen (74 %) Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper (*Programmed cell death protein 1 / Programmed cell death ligand 1*) involviert. ICI waren die einzigen verdächtigten Wirkstoffe in 37 Meldungen (64 %). Unter den übrigen 21 Meldungen (36 %) fanden sich 18 (31 %), in welchen andere antineoplastische Wirkstoffe als zusätzliche verdächtige Arzneimittel aufgeführt waren. Gleichzeitige Infektionen wurden bei sechs Patienten (10 %) gemeldet. Ein ICI-ausgelöstes CRS trat im Median vier Wochen nach ICI-Behandlungsbeginn auf (Interquartilabstand 1–18 Wochen, n=9, 16 %). Abgesehen von einem Fall ohne Bewertung und zwei als nicht schwerwiegend bewerteten Fällen (3 %) wurden die Fälle mit ICI-ausgelöstem CRS bei 55 Patienten (95 %) als schwerwiegend eingestuft. Es gab zwei Fälle mit tödlichem Ausgang, in denen das CRS neben Infektionen und einer Tumorprogression dazu beitrug, den Zustand der Patienten zu verschlechtern. Zum Zeitpunkt der Meldung hatten sich Patienten mit CRS in 35 Fällen (60 %) vollständig oder weitgehend erholt. In 20 Meldungen (34 %) war der weitere Verlauf des CRS unbekannt, und ein Patient erholte sich von einem ICI-ausgelösten CRS nur teilweise, mit Folgeerscheinungen.

Diskussion

Diese bisher umfassendste Analyse von spontan gemeldeten CRS-Fällen, aufgetreten im Zusammenhang mit einer ICI-Behandlung, ergab, dass ein ICI-ausgelöstes CRS wegen der zunehmend häufigeren Verwendung von ICI bei einer Vielzahl von Krebsarten vermutlich immer besser erkannt und diagnostiziert werden dürfte, wie die Höchstzahl der Meldungen im Jahr 2019 nahelegt.

Ähnlich wie bei bi-spezifischen Antikörpern und den kürzlich zur Behandlung von hämatologischen Malignomen zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien, bei denen CRS als schwerwiegende unerwünschte Wirkung bekannt ist (15), haben wir beobachtet, dass das tumorspezifische Muster für das Auslösen eines CRS bei ICI-Anwendung häufiger Patienten mit hämatologischen Malignomen betrifft. Ausserdem wurde eine beträchtliche Anzahl von Fällen mit ICI-ausgelöstem CRS bei Patienten mit einem Melanom gemeldet, wahrscheinlich aufgrund der früheren Zulassung von ICI für diese Indikation.

Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit zu den grössten klinischen Studien mit ICI ergab, dass die Frequenz hämatologischer irAE aller Schweregrade (einschliesslich CRS) bei der Anwendung von Anti-PD-1 (4,1 %) und Anti-PD-L1-Antikörpern (4,7 %) höher war als bei Anti-CTLA-4-Antikörpern (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) (0,5 %, $P < 0,0001$) (16). Übereinstimmend stellten wir fest, dass ICI-ausgelöste CRS-Fälle unabhängig von der Krebsart häufiger unter der Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern gemeldet wurden. Allerdings könnte unsere Feststellung auch darauf zurückzuführen sein, dass Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper in der klinischen Praxis verbreiteter sind als Anti-CTLA-4-Antikörper (17).

Erwähnenswert ist, dass in einem beträchtlichen Teil der Meldungen neben den ICI keine anderen Arzneimittel als pharmakologische Auslöser verdächtig wurden. Dies scheint die Vermutung zu bestätigen, dass ICI zur Entwicklung des CRS beitragen.

In Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des CRS stellten wir im Median eine Dauer von 4 Wochen ab ICI-Anwendungsbeginn fest, was gut mit der beschriebenen durchschnittlichen Dauer von 10 Wochen bis zum Auftreten einer ICI-ausgelösten hämatologischen UAW übereinstimmt (16).

Schliesslich beobachteten wir, dass sich Patienten mit ICI-ausgelöstem CRS zum Zeitpunkt der Meldung in den meisten Fällen bereits erholt hatten und es nur in zwei Fällen zu einem tödlichen Ausgang gekommen war.

Aufgrund der Grenzen der Datenquelle (z. B. Meldungsbias, unvollständige Daten, fehlende Informationen bezüglich Anzahl, Demographie, klinischer Symptomatik der Patienten, die das Arzneimittel erhielten, aber keine UAW entwickelten oder keine UAW meldeten) und wegen der geringen Stichprobengrösse der untersuchten Fälle sollten die Zahlen der vorliegenden Studie vorsichtig interpretiert werden.

Schlussfolgerungen

Die in VigiBase gefundenen Fälle sowie die wenigen Fallberichte in der Literatur deuten darauf hin, dass ICI als pharmakologische Auslöser zur Entstehung eines CRS bei Krebspatienten beitragen könnten. Aufgrund der wachsenden Zahl von Indikationen für ICI sollten sich Ärztinnen und Ärzte wie auch die Zulassungsbehörden der Möglichkeit eines CRS bei ICI-Behandlungen bewusst sein und die Patienten sorgfältig überwachen. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Inzidenz von ICI-ausgelösten CRS und die zugrundeliegenden Mechanismen genauer zu verstehen.

Literatur

- (1) Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Wissenschaft*. 2018; 359(6382):1350-1355.
- (2) Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158-168.
- (3) Gödel P., Shimabukuro-Vornhagen A., von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med*. 2018; 44(3):371-373.
- (4) Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 124(2):188-195.
- (5) Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., Stemmler H.J., Schlöber H.A., Schlaak M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1):56.
- (6) Foran A.E., Nadel H.R., Lee A.F., Savage K.J., Deyell R.J. Nivolumab in the treatment of refractory pediatric Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 9(5):e263-e266.
- (7) Rassy E.E., Assi T., Rizkallah J., Kattan J. Diffuse edema suggestive of cytokine release syndrome in a metastatic lung carcinoma patient treated with pembrolizumab. *Immunotherapy*. 2017; 9(4):309-311.
- (8) Rotz S.J., Leino D., Szabo S., Mangino J.L., Turpin B.K., Pressey J.G. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12).
- (9) Zhao L., Yang Y., Li W., Li T., Gao Q. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy*. 2018; 10(11):913-917.
- (10) Dimitriou F., Matter A.V., Mangana J., Urošević-Maiwald M., Micaletto S., Braun R.P., et al. Cytokine release syndrome during sequential treatment with immune checkpoint inhibitors and kinase inhibitors for metastatic melanoma. *J Immunother*. 2019; 42(1):29-32.
- (11) Honjo O., Kubo T., Sugaya F., Nishizaka T., Kato K., Hirohashi Y., et al. Severe cytokine release syndrome resulting in purpura fulminans despite successful response to nivolumab therapy in a patient with pleomorphic carcinoma of the lung: a case report. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1):97.

- (12) Kogure Y., Ishii Y., Oki M. Cytokine release syndrome with pseudoprogression in a patient with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(3):e55-e57.
- (13) Oda H., Ishihara M., Miyahara Y., Nakamura J., Kozuka Y., Iwasa M., et al. First Case of Cytokine Release Syndrome after Nivolumab for Gastric Cancer. *Case Rep Oncol.* 2019; 12(1):147-156.
- (14) Ceschi A, Noseda R, Palin K, Verhamme K. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of WHO global pharmacovigilance database. *Front. Pharmacol.* 2020; 11:557.
- (15) June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018; 379(1):64-73.
- (16) Michot J.M., Lazarovici J., Tieu A., Champiat S., Voisin A.L., Ebbo M., et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer.* 2019; 122:72-90.
- (17) Khoja L., Day D., Wei-Wu Chen T., Siu L.L., Hansen A.R. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017; 28:2377-2385.

Table 1: Characteristics of safety reports of immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome.

Characteristics of safety reports	n (%) (N=58)
Reporting year	
2015	5 (9)
2016	3 (5)
2017	6 (10)
2018	17 (29)
2019	27 (47)
Age	
Reported	50 (86)
Median [IQR], years	55 [44-68]
Not reported	8 (14)
Sex	
Male	34 (59)
Female	21 (36)
Not reported	3 (5)
Cancer type	
Melanoma	17 (29)
Haematologic malignancy ^a	16 (28)
Lung cancer ^b	11 (19)
Other ^c	6 (10)
Not reported	8 (14)
Regimen	
Anti-CTLA-4 (ipilimumab) monotherapy	3 (5)
Anti-PD-1 monotherapy	
nivolumab	21 (36)
pembrolizumab	12 (21)
cemiplimab	1 (2)
Anti-PD-L1 monotherapy	
atezolizumab	7 (12)
avelumab	2 (3)
nivolumab and ipilimumab combination therapy	7 (12)
nivolumab and ipilimumab treatment not definable ^d	2 (3)
pembrolizumab and ipilimumab treatment not definable ^d	2 (3)
pembrolizumab, followed by nivolumab and ipilimumab combination	1 (2)

Duration	
Single administration	10 (17)
Prolonged	10 (17)
Median [IQR], weeks	11 [4-24]
More than 1 year	1 (2)
Not definable ^d	37 (64)
Co-suspected drugs	
Not reported	37 (64)
Reported	21 (36)
Antineoplastic agents ^e	18
Other ^f	4

Abkürzungen und Fussnoten:

IQR interquartile range; CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; PD-1 Programmed cell Death protein 1; PD-L1 Programmed cell Death-Ligand 1

^a Hodgkin disease (n=5); diffuse large B-cell lymphoma refractory (n=4); diffuse large B-cell lymphoma (n=2); lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma refractory, acute myeloid leukaemia, primary mediastinal large B-cell lymphoma, acute lymphocytic leukaemia (all n=1)

^b Non-small cell lung cancer (n=5); adenocarcinoma of the lung (n=3); pulmonary carcinoma, squamous cell carcinoma of the lung, lung neoplasm malignant (all n=1)

^c Alveolar soft part sarcoma (n=2); breast cancer metastatic, gastric cancer, squamous cell carcinoma of skin, triple negative breast cancer (all n=1)

^d Because of partially recorded or missing ICI start and/or end dates

^e Axicabtagene ciloleucel, cyclophosphamide, fludarabine (n=4); brentuximab vedotin, cobimetinib, vemurafenib (n=2); azacitidine, blinatumomab, carboplatin, dabrafenib, decitabine, IMCgp100, NY-ESO-1, pazopanib, pemetrexed, siltuximab, talimogene laherparepvec, tisagenlecleucel, trametinib (all n=1). Some safety reports had multiple co-suspected antineoplastic agents.

^f Lisinopril and morphine (n=1); mesna, naloxegol, prednisolone (all n=1)

Gastbeitrag

Eine wenig bekannte unerwünschte Wirkung – intravenöses Eisen und Osteomalazie

Camille Lenoir, Pharmazeutin, Doktorandin
 Dr. Victoria Rollason, PharmD, PhD, PD
 Prof. Serge Ferrari, MD

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques et
 Service des maladies osseuses – Universitätsspital Genf

Fallbericht

Eine 33 Jahre alte Patientin stellte sich im August wegen Schmerzen in der rechten Hüfte, insbesondere im Bereich der rechten Leiste, beim Arzt vor. Die Schmerzen waren nach einer Insuffizienz-bedingten Knochenfissur aufgetreten. Die Knochendichtemesung bestätigt tiefe Werte mit einem T-Wert von -2,3 im Bereich der Lendenwirbel bzw. von -3,0 in der linken Hüfte, die wegen des Alters der Patientin und fehlender Risikofaktoren auf eine Demineralisation und nicht auf Osteoporose zurückgeführt werden. Die Laboranalysen zeigen eine Normalisierung

der Vitamin-D-Spiegel verglichen mit den Werten im März, hingegen persistieren ein tiefer Calcium-Spiegel und eine Hypophosphatämie. Eine Behandlung mit hohen Dosen von Calcium (2 g/d) und Calcitriol bewirkt eine Besserung der Symptome, jedoch nur vorübergehend. Es wird eine Resorptionsstörung vermutet, aber die gastroenterologischen Untersuchungen bestätigen diese Hypothese nicht. Im September klagt die Patientin noch immer über Symptome und sie weist wiederum tiefe Vitamin-D-, Calcium- und Phosphatwerte auf. Die Patientin erhält deshalb eine Phosphatsubstitution (Phoscap®, 6 mmol 3x/d). Im Oktober sind die Calcium- und Phosphatwerte immer noch tief und die sehr hohen Werte der Marker für Knochenbildung und -resorption deuten auf eine Osteomalazie. Der Fibroblast Growth Factor (FGF23) wurde gemessen und lag deutlich erhöht bei 171 kRU/l. Die Abteilung für Knochenerkrankungen diagnostizierte einen Phosphatverlust mit Osteomalazie, nachfolgend auf die intravenösen Gaben von Eisencarboxymaltose (Ferinject®), ohne weitere Angaben zu machen.

Die gemessenen Laborwerte:

	March	August	September	October
Calcium (2.10–2.60 mmol/L)	2.26	2.30	2.27	2.03
Vit. D (75-220 nmol/L)	48	101		63
Phosphate (0.81-1.61 mmol/L)	0.50	0.60	0.63	0.62
Calcitriol (48-168 pmol/L)			61	
Parathyroid horm.(18.4-80.1 ng/L)			60.4	
FGF23 (26-110 kUR/L)				171

Einleitung

In der Schweiz wird Eisen in drei verschiedenen Formen intravenös verabreicht: Eisencarboxymaltose (Ferinject®), Eisen-Saccharose (Venofer®) und Eisen-Isomaltose 1000 (Monofer®). Alle drei Formen von intravenö-

sem Eisen werden zur Behandlung von Eisenmangel angewendet, wenn die orale Verabreichung unwirksam ist oder nicht angewendet werden kann (1). Bei diesen drei Formen handelt es sich um Komplexe von Eisen(III) mit einem «Zucker»: Das Eisen wird kontrolliert freigesetzt und von Transport-

und Speicherproteinen (Transferrin und Ferritin) aufgenommen (1).

Osteomalazie ist eine Störung des Knochenstoffwechsels, die durch eine Veränderung der Knochenmineralisierung gekennzeichnet ist, und die genetisch bedingt oder erworben sein kann. Die Ätiologie der Osteomalazie ist vielfältig, die wichtigsten Ursachen sind aber ein Vitamin-D-Mangel und eine Hypophosphatämie, die beide durch unterschiedliche klinische Situationen bedingt sein können (z. B. Resorptionsstörung oder familiäre hypophosphatämische Rachitis). Die Diagnose einer Osteomalazie wird im Allgemeinen anhand der klinischen Symptomatik, Laborwerten und radiologischen Untersuchungen gestellt. Klinisch kann die Osteomalazie asymptomatisch verlaufen oder die Patienten können unter Symptomen wie Knochenschmerzen, Muskelschwäche oder Frakturen leiden. Bei den Labortests lassen sich erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase, FGF23 und Parathormon sowie erniedrigte Werte für den Calcium- und Phosphatspiegel beobachten. Die radiologischen Untersuchungen zeigen manchmal eine geringe Knochendichte (2).

Eine durch Eisen verursachte Hypophosphatämie wurde erstmals 1982 bei einem Patienten beschrieben, der wiederholte Eisenoxid-Dosen erhalten hatte (3). Der Mechanismus, über den Eisen eine Hypophosphatämie induzieren kann, ist komplex. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass intravenöses Eisen die Konzentration von zirkulierendem aktivem FGF23 erhöht. FGF23 ist der wichtigste Regulator der Plasmakonzentration von Phosphat, über dessen renale Ausscheidung, und er reduziert auch die Bildung von aktivem Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$): Eine Zunahme des FGF23 führt zu einer erhöhten Phosphaturie, zu einer Hypophosphatämie und zu einer verminderten Serumkonzentration von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (3).

Intravenöses Eisen und Hypophosphatämie

Die Fachinformationen der in der Schweiz zugelassenen Präparate gehen bezüglich einer Hypophosphatämie und dem Risiko einer damit verbundenen Osteomalazie auseinander. Die Fachinformation zu Ferinject® führt Hypophosphatämie als vorübergehende und symptomlose, aber häufige unerwünschte Wirkung ($<1/10$, $\geq 1/100$) auf und fügt hinzu: «In Einzelfällen wurde bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren und nach dauerhafter höherer Dosierung über behandlungsbedürftige Hypophosphatämie berichtet» (1). In der Fachinformation zu Venofer® wird weder Hypophosphatämie noch Osteomalazie erwähnt. In der Fachinformation zu Monofer® schliesslich wird Hypophosphatämie als kurzzeitig und gelegentlich auftretend ($<1/100$, $\geq 1/1000$) aufgeführt. Es wird erwähnt, dass eine Hypophosphatämie zu einer Osteomalazie führen kann, über die nach wiederholter Anwendung von intravenösem Eisen berichtet wurde, dass Monofer® aber nicht mit Osteomalazie in Verbindung gebracht wurde.

In verschiedenen Studien wurden die Wirkung von intravenösem Eisen auf den Phosphathaushalt untersucht (4–7). In einer kontrollierten, randomisierten Studie wurde Eisencarboxymaltose mit Ferumoxytol, einem weiteren intravenösen Eisenpräparat, verglichen. Die Inzidenz von schweren resp. extremen Hypophosphatämien war signifikant höher in der Patientengruppe, die Eisencarboxymaltose erhielt ($<2,0$ mg/dl, 50,8 % vs. 0,9 %; $<1,3$ mg/dl, 10,0 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$). Der Rückgang des Phosphatspiegels in der Eisencarboxymaltose-Gruppe war mit einem gleichzeitigen Anstieg der Ausscheidung von Phosphat über den Urin verbunden, was in der Ferumoxytol-Gruppe nicht beobachtet wurde. Ausserdem verdoppelte sich in der Eisencarboxymaltose-Gruppe die FGF23-Konzentration in der ersten Woche und erneut in der zweiten Wo-

che, während sie in der anderen Gruppe unverändert blieb (Veränderung des Durchschnitts der Patienten vom Grundwert bis zum Höchstwert in der zweiten Woche in Prozent: $+302,8 \pm 326,2$ % vs. $+10,1 \pm 61,0$ %; $p < 0,001$). Die Eisencarboxymaltose bewirkte auch eine signifikante Senkung des Vitamin-D- und des Calcium-Spiegels (4).

In einer prospektiven Studie mit acht Patienten, die den Eisen-Polymaltose-Komplex intravenös erhalten hatten, fiel der Plasmaspiegel von Phosphat nach der Eiseninjektion von $3,4 \pm 0,6$ mg/dl auf $1,8 \pm 0,6$ mg/dl eine Woche nach der Injektion ($p < 0,0001$). Damit verbunden war eine Verminderung der Rückresorption von Phosphat und Vitamin D in den Nierentubuli ($p < 0,001$ für beide Parameter). Auch die FGF23-Konzentration stieg von 43,5 pg/ml auf 177 pg/ml eine Woche nach der Injektion ($p < 0,001$) und dieser Anstieg korrelierte umgekehrt mit der Serumkonzentration von Phosphat ($r = -0,74$, $p < 0,05$) und Vitamin D ($r = -0,71$, $p < 0,05$) (6).

Intravenöses Eisen und Osteomalazie

Mehrere Fallberichte gehen auf den Zusammenhang von intravenösem Eisen und Osteomalazie ein – für einen Überblick zur Literatur bis 2017 siehe Artikel von Zoller et al. (3). Erwähnenswert sind die in der Literatur beschriebenen Fälle von zwei Patientinnen, bei welchen eine schwere hypophosphatämische Osteomalazie mit multiplen Frakturen nach Behandlung mit intravenösem Eisen auftraten (1g Eisen-Polymaltose-Komplex pro Monat während 13 bzw. 17 Monaten). Bei einer der beiden Patientinnen wurde die FGF23-Konzentration gemessen und ein erhöhter Wert festgestellt (285 pg/ml, Normalwert: < 54 pg/ml). Nach Diagnostizierung der Osteomalazie wurden die intravenösen Eisen-Polymaltose-Gaben abgesetzt und die Symptome und Laborwerte verbesserten sich (8).

Ein weiterer Fall betraf eine Patientin, die eine schwere und symptomatische Hypophosphatämie mit Frakturen entwickelte, nachdem sie insgesamt 11 g Eisencarboxymaltose intravenös erhalten hatte (in Dosen zu 1 g über die vergangenen zwei Jahre, mit einer letzten Infusion zwei Monate zuvor). Bei der Patientin wurde auch eine Hypokalzämie, ein Vitamin-D-Mangel und eine erhöhte Phosphat-Ausscheidung über den Urin festgestellt. Sie erhielt infolgedessen Phosphat und Calcitriol, während die intravenöse Verabreichung von Eisen durch eine perorale Gabe ersetzt wurde. Die Kontrolle sechs Monate später zeigte eine deutliche Besserung der Symptome und Laborwerte (9).

Ein weiterer Patient hatte 1 g Eisencarboxymaltose einmal monatlich während acht Monaten erhalten und klagte über Schmerzen und Gehunfähigkeit. Es wurde eine hohe FGF23-Konzentration (226 ng/l), eine schwere Hypophosphatämie, niedrige Werte für Calcium und Vitamin D sowie eine erhöhte Phosphat-Ausscheidung über den Urin festgestellt. Als sich die Symptome während des Therapieversuchs mit Calcitriol und Phosphat nicht besserten, wurde ein Zusammenhang mit der Eisen-Behandlung vermutet. Die intravenöse Eisen-Verabreichung wurde eingestellt, die Symptome verschwanden und die Laborwerte normalisierten sich. Nachdem der Patient aufgrund einer wiederkehrenden Anämie erneut intravenös 1 g Eisencarboxymaltose erhalten hatte, wurden ein Monat später wieder eine erhöhte Serumkonzentration von FGF23 und ein verminderter Phosphat-Spiegel festgestellt. Der Patient blieb jedoch asymptomatisch und die Werte waren zwei Monate später wieder normal (10).

Schliesslich publizierte *Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)* nach vier in ihrer Datenbank erfassten Fällen am 27. November 2019 ein Sicherheitssignal bezüglich Osteomalazie unter intravenösem Eisen (11).

Schlussfolgerung

Osteomalazie ist eine wenig bekannte unerwünschte Wirkung von intravenös verabreichtem Eisen, die vermutlich auch unzureichend über Spontanmeldungen in Pharmakovigilanzsystemen erfasst wird. Obwohl diese unerwünschte Wirkung häufiger bei Eisencarboxymaltose (Ferinject®) aufzutreten scheint, sind in der Literatur auch Fälle mit anderen Formen von intravenösem Eisen beschrieben. Der Mechanismus, der für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung verantwortlich ist, scheint klar: Eine FGF23-Erhöhung, die eine verstärkte Phosphat-Ausscheidung und dadurch eine Hypophosphatämie zur Folge hat. Die Fachinformationen der in der Schweiz zugelassenen Präparate für intravenöses Eisen erwähnen die Hypophosphatämie, aber es fehlen sowohl die Empfehlung zur Überwachung des Phosphatspiegels als auch die Erwähnung des Osteomalazie-Risikos. Die Fachinformationen könnten entsprechend ergänzt werden.

Literatur

- (1) Publication des informations sur les médicaments (AIPS). Swissmedic, Berne, Suisse [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.swissmedicin.ch/>
- (2) Jha S, Chapman M, Roszko K. When Low Bone Mineral Density and Fractures Is Not Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(5):324–32.
- (3) Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(4):266–75.
- (4) Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight.* 2018 06;3(23).
- (5) Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1793–803.
- (6) Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2332–7.
- (7) Frazier R, Hodakowski A, Cai X, Lee J, Zakarija A, Stein B, et al. Effects of ferric carboxymaltose on markers of mineral and bone metabolism: A single-center prospective observational study of women with iron deficiency. *Bone.* 2020 Jul 28;141:115559.
- (8) Bishay RH, Ganda K, Seibel MJ. Long-term iron polymaltose infusions associated with hypophosphatemic osteomalacia: a report of two cases and review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Jan;8(1–2):14–9.
- (9) Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;3(5):438–40.
- (10) Urbina T, Belkhir R, Rossi G, Carbonnel F, Pavy S, Collins M, et al. Iron Supplementation-Induced Phosphaturic Osteomalacia: FGF23 is the Culprit. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33(3):540–2.
- (11) Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Intravenous iron and osteomalacia. 27 Novembre 2017 [Internet]. Available from: https://data-bankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2019_Intravenous%20iron%20and%20osteomalacia.pdf

Regulatory

Vom Signal zur Massnahme – Signalmanagement bei Humanarznei- mitteln als wesentlicher Beitrag zur Patientensicherheit

In der Schweiz werden alle zugelassenen Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung einer Bewertung ihrer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit sowie einer Beurteilung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterzogen. Aufgrund der bekannten Einschränkungen klinischer Studien kann jedoch zum Zeitpunkt der Zulassung in der Regel nicht das vollständige Sicherheitsprofil eines Arzneimittels festgestellt werden. Im Postmarketing, wenn das Arzneimittel unter realen Bedingungen angewendet wird, erweitert sich das Wissen zum Sicherheitsprofil des Arzneimittels dann stetig weiter.

Dazu ist eine sorgfältige und kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsprofils aller Arzneimittel während ihres gesamten Lebenszyklus für die Identifizierung und Minimierung von neuen Risiken von entscheidender Bedeutung.

Eine wirksame Überwachung nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels ist u. a. durch das Spontanmeldesystem der unerwünschten Wirkungen möglich. Diese Meldungen sind – zusammen mit weiteren Informationen – Grundlage für die fortlaufende Evaluation und Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Sie geben Hinweise auf bislang unbekannte, relativ seltene Nebenwirkungen, eine Erhöhung der Häufigkeit oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen.

Als Sicherheitssignal gelten jegliche Informationen über neue oder bekannte unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise durch ein Arzneimittel ausgelöst wurden

und näher untersucht werden. Signale werden auch, nebst dem Spontanmeldesystem der unerwünschten Wirkungen, aus anderen wichtigen Quellen, wie klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur, generiert.

Die Signaldetektion und das Signalmanagement sind Kernaktivitäten in der Postmarketingüberwachung eines Arzneimittels.

Bestätigt sich ein Signal im Rahmen der Signalevaluation als ein neues Risiko, so erfolgen in der Regel daraus risikominimierende Massnahmen.

Risikominimierende Massnahmen reichen von Anpassungen der Arzneimittelinformationen über Forderungen nach zusätzlichen Studien bis hin zum Marktrückzug des Arzneimittels. Die Durchsetzung dieser Massnahmen koordiniert Swissmedic. Situationsabhängig werden dann Ärzte, Patientinnen und Patienten sowie andere Interessierte über Informationsmassnahmen wie DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) oder Publikationen informiert.

Signalmanagement bei Swissmedic

Swissmedic evaluiert zur Signaldetektion fortlaufend die nationale Datenbank bezüglich in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Wirkungen. Diese Signale werden von Swissmedic geprüft und, falls notwendig, werden entsprechende risikominimierende Massnahmen angeordnet.

Sicherheitsprobleme von Arzneimitteln sind aber nicht an Landesgrenzen gebunden. Die Auswertung internationaler Signale, die in der Regel auf deutlich grösseren Datenmengen beruhen, ist ein wesentlicher Beitrag zur Arzneimittelsicherheit in der Schweiz.

Im Rahmen des Signal- und Risikomanagements wird dazu jedes Sicherheitssignal zu

einem von Swissmedic zugelassenen Arzneimittel bzw. Wirkstoff als potentiell relevant für das Nutzen-Risiko Profil des Arzneimittels eingestuft, unabhängig davon, ob das Signal in der Schweiz oder im Ausland festgestellt wird.

Meldepflicht von Firmensignalen

Die Meldepflicht sowie die Meldefristen von Arzneimittelsignalen der Zulassungsinhaberinnen an Swissmedic sind im Heilmittelgesetz (Art. 59 HMG) und der Arzneimittelverordnung (Art. 61, 62 und 63 VAM) verankert.

Wesentlich ist dabei grundsätzlich die zeitnahe Kommunikation über neue Signale. Der aktive Austausch zwischen Swissmedic und den Zulassungsinhaberinnen zu den Signalen ermöglicht eine zügige Evaluation und die zeitnahe Umsetzung von risikominimierenden Massnahmen.

Dabei richten sich die verschiedenen Meldefristen nach dem Gefährdungspotential der Signale. So müssen z. B. Signale mit schwerem Gefährdungspotential, d. h. wenn kurzfristig Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit nötig sind (wie z. B. sofortige Information der Öffentlichkeit, kurzfristiger Marktrückzug) unverzüglich, spätestens innerhalb von 5 Tagen, an Swissmedic gemeldet werden.

Bei Signalen ohne schweres Gefährdungspotential, welche aber dennoch eine Anpassung der Arzneimittelinformation erfordern, ist die Zulassungsinhaberinnen in der Pflicht, ohne spezifische Aufforderung durch Swissmedic, die Arzneimittelinformation dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen. Die Signalmeldepflicht wird hierbei mit dem Gesuch um Anpassung der Arzneimittelinformation, welches innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Signalevaluation durch die Zulassungsinhaberinnen erfolgen muss, erfüllt.

Swissmedic überprüft regelmässig u. a. auch im Rahmen von Pharmacovigilance-Inspektionen die Einhaltung der Meldeverpflichtungen durch die Zulassungsinhaberinnen.

Signale, die durch ausländische Behörden evaluiert werden

Auch die Signalevaluationen durch das internationale Behördenumfeld sind für Swissmedic essentiell, um risikominimierende Massnahmen in der Schweiz zeitnah zum internationalen Umfeld umsetzen zu können. Die Zulassungsinhaberinnen sind daher verpflichtet Signale, welche von ausländischen Behörden (Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrollbehörde, insbesondere EU, EFTA Länder und USA) evaluiert werden und zugelassene Arzneimittel in der Schweiz betreffen können, an Swissmedic zu melden.

Signalevaluation durch Swissmedic

Swissmedic evaluiert nach Eingang der Signalmeldungen die vorgelegten Informationen und allenfalls geplante risikominimierende Massnahmen. In der Regel wird dabei eine Wirkstoff-basierte, in bestimmten Fällen auch Substanzklassen-basierte Begutachtung des Signals durchgeführt. Falls Swissmedic Informationen oder Daten fehlen, um das Signal angemessen zu beurteilen, werden diese bei der Zulassungsinhaberinnen nachgefordert.

Im Rahmen der Signalevaluation nutzt Swissmedic auch den Austausch mit anderen Behörden in regelmässig stattfindenden «*International Postmarket Surveillance Teleconferences*» (1). Dabei finden u. a. Diskussionen zu Signalen, die für die teilnehmenden Behörden von allgemeinem Interesse sind, statt.

Umsetzung risikomindernder Massnahmen

Die Ergebnisse zu nationalen und internationalen Signalen betreffend risikominimierender Massnahmen sowie deren zeitliche Umsetzung (z. B. Wortlaut der Anpassung der Arzneimittelinformation, die Frist zur Einreichung des entsprechenden Gesuches sowie ggf. weitere Massnahmen wie z. B. DHPC), werden, nach Abschluss der Signalevaluation durch Swissmedic, den Zulassungsinhaberinnen mitgeteilt.

Der Signalprozess wurde hierzu im Januar 2020 umfassend angepasst (s. a. Swissmedic Homepage), um eine raschere Umsetzung der risikominimierenden Massnahmen zu gewährleisten.

Neu wird bereits nach erfolgter Signalevaluation durch Swissmedic, der definitive Textwortlaut für eine Änderung der Arzneimittelinformation und/oder des Packmittels direkt im Rahmen des Signalprozesses verfügt.

Der ZulassungsinhaberIn wird der von Swissmedic gewünschte Textwortlaut der notwendigen Änderungen der Arzneimittelinformationen zunächst per Brief mitgeteilt. Bei internationalen Signalen, insbesondere bei Signalen der EMA oder der FDA, werden dabei die Textvorgaben dieser Behörden berücksichtigt, sofern nicht strengere Vorgaben in der Schweiz bereits bestehen. Es wird, wenn immer möglich, eine weitestgehend einheitliche Risikoinformation mit dem internationalen Umfeld angestrebt.

Sofern die ZulassungsinhaberIn zum vorgegebenen Textwortlaut keine gegenteilige Stellungnahme innerhalb der vorgegebenen Frist vorlegt, wird vom Einverständnis der ZulassungsinhaberIn ausgegangen und Swissmedic verfügt den Text zusammen mit dem Signalabschluss.

Falls die ZulassungsinhaberIn mit dem Vorschlag der Textanpassungen nicht einverstanden ist, sowie auch bei von Swissmedic geforderten umfangreichen und komplexen

Änderungen der Arzneimittelinformationen, begutachtet Swissmedic die Stellungnahme der Firma und teilt dann das Ergebnis mittels Vorbescheid mit.

Nach der Signalverfügung werden die notwendigen Anpassungen der Arzneimittelinformationen im Rahmen eines Gesuches vom Typ C.I.1 a) Typ IA_{IN} innerhalb von 30 Kalendertagen von der ZulassungsinhaberIn direkt umgesetzt.

Insgesamt ist die Anzahl der Signalmeldungen über die letzten Jahre gestiegen. Umso wichtiger ist eine effiziente Prozessführung bei der Bearbeitung der Signale. Die Umsetzungszeiten der notwendigen risikominimierenden Massnahmen in der Schweiz konnten durch die Anpassungen im Signalprozess deutlich reduziert werden.

Einen wichtigen Beitrag zur schnellen Umsetzung leisten aber auch die Zulassungsinhaberinnen, die in der Regel die Signale zuverlässig zeitnah sowie gut dokumentiert an Swissmedic melden, und damit die Grundlage für eine effiziente Signalevaluation durch Swissmedic schaffen.

Das aktuelle Signalmanagement gewährleistet, das Risikoprofil eines Arzneimittels effizient zu verfolgen und fortlaufend notwendige sicherheitsrelevante Anpassungen vorzunehmen. Damit wird im gesamten Lifecycle des Arzneimittels sichergestellt, dass in der Schweiz sichere und wirksame Medikamente den Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen.

(1) Teilnehmende Behörden: Australien – TGA (Therapeutic Goods Administration), Grossbritannien – MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), Kanada – Health Canada, Neuseeland – Medsafe, Schweiz – Swissmedic, Singapur – HSA (Health Sciences Authority), USA – FDA (Food and Drug Administration)

*Dr. med. Stephanie Storre,
Dr. Danijela Pavelic Ferretti*

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Statistischer Rückblick 2019

Humanarzneimittel-Vigilance

Die Swissmedic erfasst Sicherheitssignale zu Arzneimitteln anhand von Meldungen unerwünschter Wirkungen (UAW) aus der Schweiz. Wenn die Abklärungen ein neues Risiko bestätigen, leitet Swissmedic die notwendigen Massnahmen ein und stimmt sich dabei mit dem internationalen Umfeld ab. Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Direktmeldungen von Fachleuten und Patienten zu UAW im Auftrag von Swissmedic in sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an die Swissmedic.

Aktivitäten

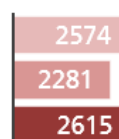
Die neue Datenbank VigilanceONE Ultimate für unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Schweiz wurde weiterentwickelt und ermöglicht nun die Durchführung von spezialisierten Analysen.

Die internationale Zusammenarbeit mit ausländischen Behörden sowie in multinationalen Fachgremien wurde weiter intensiviert, z. B. im Rahmen von regelmässigem Austausch zu sicherheitsrelevanten Signalen oder im Rahmen der Aktivitäten von ICH oder der WHO.

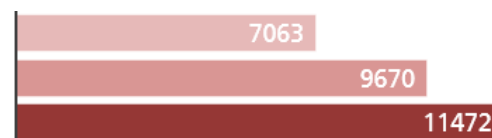
Swissmedic beteiligte sich mit Beiträgen zu den für die Arzneimittelsicherheit relevanten Aspekten am *Swiss National Report on Quality and Safety in Healthcare*.

Für die künftige Zusammenarbeit mit den RPVZ in den Jahren 2021–2022 wurden neue Dienstleistungsverträge erarbeitet und dabei auf die Meldungen mit sicherheitsrelevanten Aspekten fokussiert.

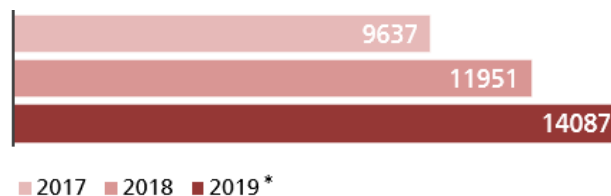
UAW-Meldungen der RPVZ



UAW-Meldungen der Firmen



Total UAW-Meldungen



* Die Zahlen 2019 umfassen neu auch sog. Follow-up-Meldungen und sind daher nicht direkt mit den Vorjahren vergleichbar.

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Vaccinovigilance

Bericht in kompletter Länge – [Link:](#)

[Unerwünschte Ereignisse nach Impfungen – Jahresbericht 2019](#)

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2019

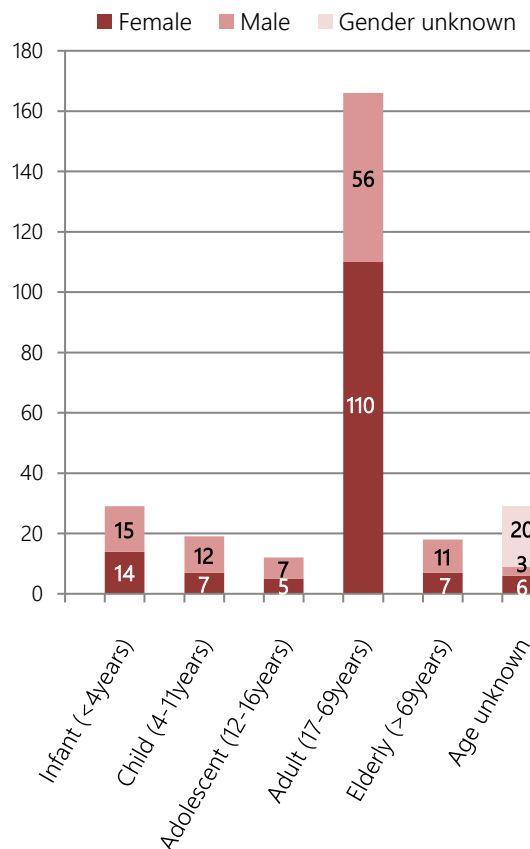
Im Jahr 2019 gingen bei der Abteilung Arzneimittelsicherheit von Swissmedic 273 neue Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization, AEFI*) in der Schweiz ein. Das waren mehr Fälle als 2018 (223 Meldungen) und als 2017 (232 Meldungen).

Wie bereits 2018 wurden die 2019 eingegangenen AEFI-Meldungen in der Pharmacovigilance-Datenbank (VigilanceONE Ultimate) von Swissmedic erfasst und evaluiert. Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2019 verabreichten Impfstoffe und -dosen vorliegen, sind keine eindeutigen Schlussfolgerungen zur Melderate möglich.

Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Wichtige Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit Impfungen – auch potenzielle Risiken – werden bei Bedarf unter Beteiligung des *Swissmedic Human Medicines Expert Committees (HMEC)* evaluiert.

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

Abbildung 1: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2019



In **Abbildung 1** sind die Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht aufgeführt. Am häufigsten wurden AEFI bei Erwachsenen (166 Meldungen) gemeldet, gefolgt von den Kleinkindern (29 Meldungen), den Kindern (19 Meldungen), den Älteren (18 Meldungen) und den Jugendlichen (12 Meldungen).

2019 betrafen die eingegangenen Meldungen mehr Frauen (149 Meldungen) als Männer (104 Meldungen). Bei 20 Meldungen von AEFI war das Geschlecht der betroffenen Person unbekannt. Bei 29 Meldungen von AEFI war die Altersgruppe der betroffenen Person unbekannt.

Abbildung 2: Anzahl Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad, 2019

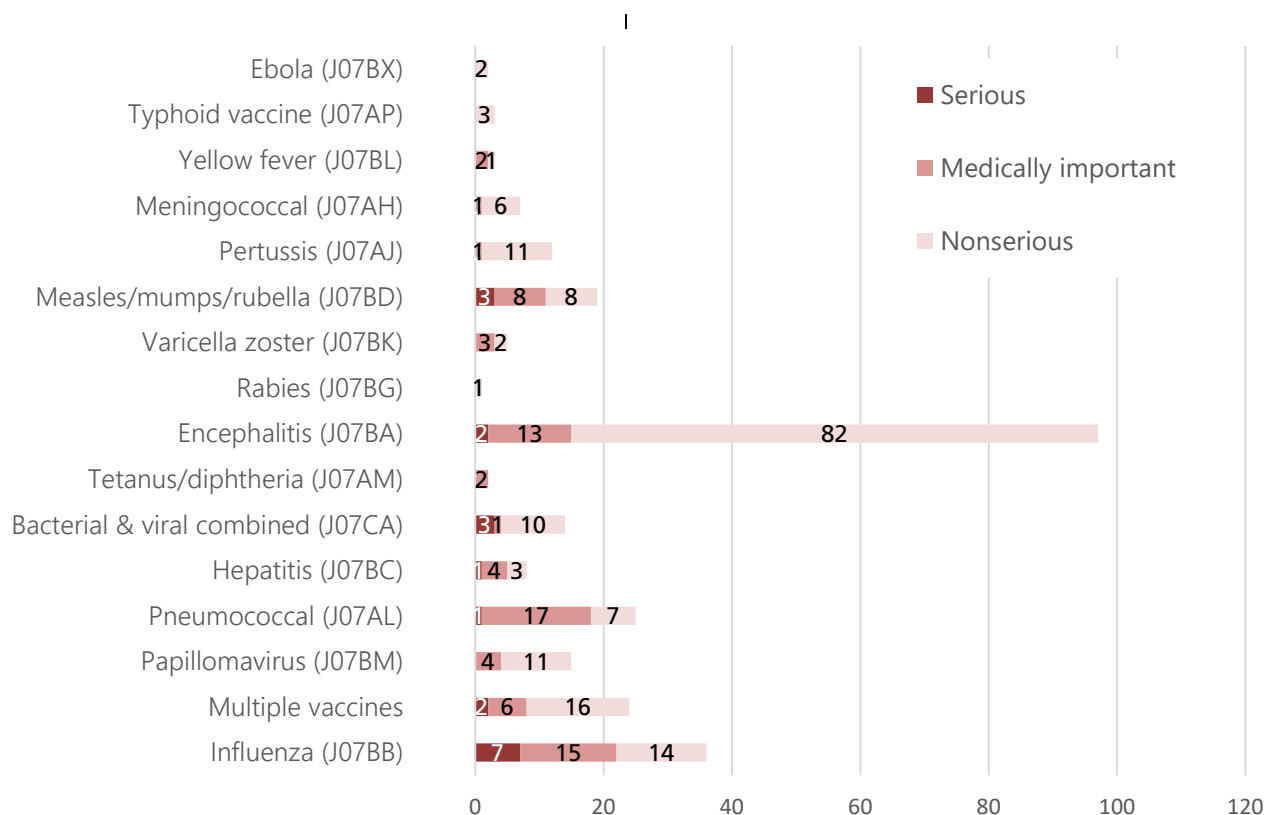


Abbildung 2 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Impfstoffgruppen (ATC-Code) und Schweregrad. Da Swissmedic keine Daten zur Zahl der 2019 verabreichten Dosen der einzelnen Impfstoffgruppen zur Verfügung stehen, geht aus der Abbildung nicht hervor, welche Impfstoffe mit einer höheren Häufigkeit von AEFI (Anzahl pro 100'000 Dosen) verbunden sind. Eine Meldung wird im Allgemeinen als schwerwiegend («serious») bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betrifft, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, lebensbedrohlich war, eine beträchtliche oder bleibende Schädigung bewirkte oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte.

Als medizinisch wichtig («medically important») – und daher auch schwerwiegend – wird eine Meldung eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein aus medizinischer Sicht bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen

werden als nicht-schwerwiegend («non-serious») eingestuft (z. B. selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit vollständiger Erholung). Von den 2019 eingegangenen 273 Spontanmeldungen betrafen 177 (64,8 %) nicht-schwerwiegende Ereignisse, 77 (28,2 %) medizinisch wichtige Ereignisse und 19 (7 %) Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen.

Die relative Häufigkeit (prozentualer Anteil) schwerwiegender Ereignisse oder medizinisch wichtiger Ereignisse für alle Impfstoffgruppen insgesamt war tiefer als im Vorjahr (35,2 % im Jahr 2019 bzw. 52,9 % im Jahr 2018).

Aus **Abbildung 2** geht hervor, dass 2019 mehr Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Zeckenzephalitis eingingen. Die meisten dieser Fälle wurden jedoch als nicht-schwerwiegend eingestuft, während die Zahl der Meldungen über schwerwiegende oder medizinisch wichtige Ereignisse bei der Impfung gegen Zeckenzephalitis ähnlich war wie bei anderen Impfstoffgruppen.

Abbildung 3: Anzahl AEFI-Meldungen nach Melder und Schweregrad, 2019

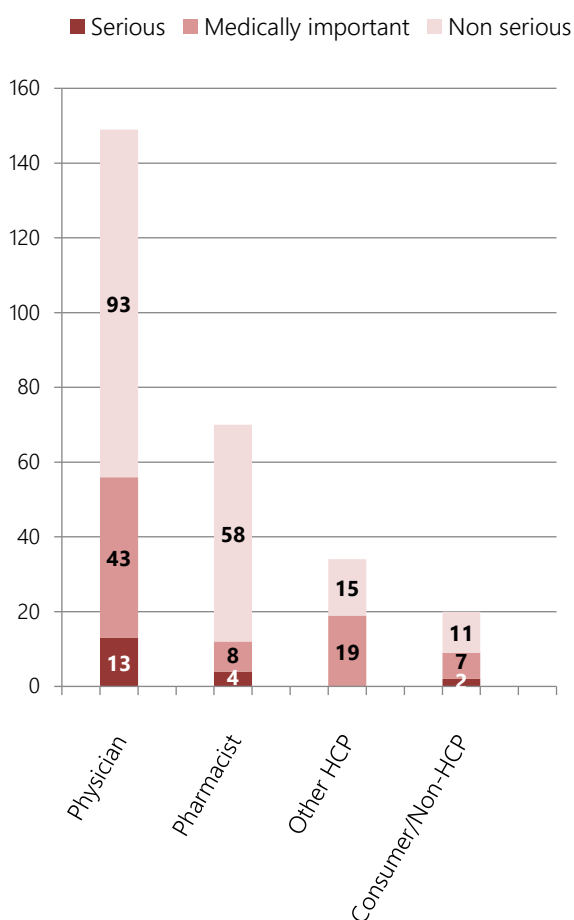


Abbildung 3 zeigt die Zahl der 2019 in der Schweiz eingegangenen AEFI-Meldungen nach Primärmelder und Schweregrad. Die überwiegende Mehrheit der Fälle wurde von medizinischen Fachpersonen gemeldet. Diese AEFI-Meldungen enthielten in der Regel medizinisch bestätigte Angaben und waren von hoher Qualität. Am meisten Meldungen über AEFI stammten von Ärztinnen und Ärzten (149 von 273). Diese meldeten auch am meisten schwerwiegende oder medizinisch wichtige AEFI (56 von 149 Meldungen).

Abbildung 4: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Schweregrad, 2019

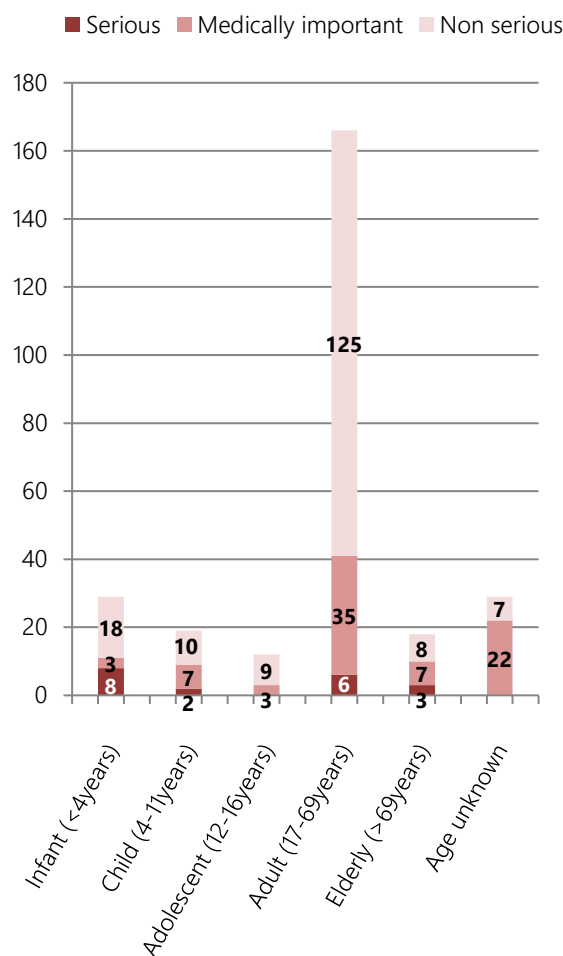


Abbildung 4 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Altersgruppe und Schweregrad. Die meisten schwerwiegenden Fälle oder medizinisch wichtigen Fälle (insgesamt 41 AEFI-Meldungen) betrafen die Altersgruppe der Erwachsenen.

Prozentual gesehen waren diese beiden Schweregrade 2019 jedoch in der Altersgruppe der Älteren am häufigsten (schwerwiegende und medizinisch wichtige Fälle zusammen 10 von 18 Meldungen bzw. 55,5 %), vor den übrigen analysierten Altersgruppen: Kinder (9 von 19 Meldungen, 47,4%), Kleinkinder (11 von 29 Meldungen, 37,9 %) und Erwachsene (41 von 166 Meldungen, 24,7 %).

Dr. med. Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic

Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2019

Im Jahr 2019 wurden 371 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht, was einer Zunahme von 12,8 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Am häufigsten wurden Reaktionen bei Kleintieren (215 Hunden und 108 Katzen) sowie bei Rindern oder Kälbern (25 Meldungen) gemeldet.

Die am häufigsten betroffenen Medikamentengruppen waren wie in früheren Jahren Antiparasitika (201 Meldungen), Hormonpräparate (37) und Antiinfektiva (34). Von Tox Info Suisse in Zürich wurden 43 der 371 Fälle übermittelt, die mehrheitlich die Aufnahme

von Tierarzneimitteln mit Aromastoffen in Überdosis sowie einige Umwidmungen betrafen. Neu wurden im Jahr 2019 auch 108 Expositionen von Menschen mit Tierarzneimitteln gemeldet.

Aus den gesammelten Meldungen wurden zwei Signale identifiziert, die zur Anpassung der Arzneimittelinformation der betroffenen Präparate in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Indikationen» führten.

Dr. med. vet. Cedric R. Müntener

Abteilung Tierarzneimittel, Swissmedic

Bericht in kompletter Länge – Link:

[Vigilance Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen 2019](#)

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Healthcare Professional Communication

11.12.2020

[Wichtige Information – Magnesium Gluconate von Fagron](#)

In Gebinden von Magnesium Gluconate von Fagron kann sich Kaliumgluconat befinden

16.10.2020

[DHPC – Optiray 300, Injektionslösung in 75 ml Fertigspritzen](#)

Schwierigkeiten beim Aufschrauben der Luer-Lock Adapter

06.10.2020

[DHPC – Eylea® \(Aflibercept\)](#)

Information zur korrekten Vorbereitung und Injektion

28.09.2020

[DHPC – Lemtrada \(Alemtuzumab\)](#)

Einschränkung der Indikation aufgrund schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen

23.09.2020

[DHPC – Ancotil \(Flucytosin\), Infusionslösung 1% \(i.v.\)](#)

Neue Kontraindikation und aktualisierte Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit DPD-Mangel

01.07.2020

[HPC – Thiopental Inresa, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung / Infusionslösung](#)

01.07.2020

[DHPC – Kürzlich veröffentlichte epidemiologische Studien zur Beurteilung des Risikos von Geburtsfehlern](#)

im Zusammenhang mit der Anwendung Ondansetron-haltiger Arzneimittel

26.06.2020

[DHPC – Onivyde \(liposomales Irinotecan\)](#)

Risiko für Medikationsfehler aufgrund einer geänderten Bezeichnung der Stärke und Berechnung der Dosis

27.05.2020

[DHPC – Hydroxychloroquin](#)

QT-Zeit-Verlängerung

Im Fokus

08.12.2020

[Coronavirus-Krankheit \(COVID-19\) Pandemie](#)

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

Allgemeine Mitteilungen

11.12.2020

[Nutzen und Risiken bei Covid-19 Impfstoffen: Rasche Zulassungen sind möglich, vorzeitige Impfungen sind keine Lösung für die Schweiz](#)

Sicherheit der Schweizer Bevölkerung hat Priorität

08.12.2020

[Statement der ICMRA zur Weiterführung von klinischen Studien](#)

ICMRA empfiehlt die Probanden in den klinischen Studien im Zusammenhang mit dem SARS-CoV2 Impfstoff weiter zu beobachten

07.12.2020

[Neue Meldewege für Nebenwirkungsmeldungen von medizinischen Fachpersonen ab dem 1. Januar 2021](#)

Arzneimittelsicherheit

04.12.2020

[Erklärung des Access Consortiums zu den geforderten Nachweisen für COVID-19-Impfungen](#)

Die Regulierungsbehörden des Access Consortiums werden nur Impfstoffe zulassen, deren Nutzen die Risiken überwiegt

03.12.2020

[Aufsichtsabgabe 2020 – Selbstdeklaration](#)

Eingabefrist: 22. Januar 2021

20.11.2020

[Produktionsunterbruch bei Schweizer Lohnhersteller kann zu vorübergehenden Versorgungsstörungen führen](#)

Inspektion durch Swissmedic zeigt Mängel der Guten Herstellungspraxis (GMP)

20.11.2020

[Gültigkeit von GMP Zertifikaten](#)

während der COVID-19 Pandemie

13.11.2020

[Swissmedic prüft Impfstoffkandidaten von Moderna](#)

Weiterer COVID-19 Impfstoff in der rollenden Überprüfung

26.10.2020

[Projekt «Orbis»: Erfahrungen nach einem Jahr](#)

Analysebericht regulatorischer Massnahmen zur Förderung innovativer Krebsmedikamente

22.10.2020

[Neue Nitrosamin-Verunreinigung in Tuberkulose-Medikamenten: Swissmedic forciert Abklärungen](#)

Spuren des Nitrosamins MeNP in Rifampicin entdeckt

20.10.2020

[Vigilance der Tierarzneimittel im Jahr 2019](#)

Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln

19.10.2020

[Swissmedic erhält zweites Zulassungsgesuch für einen Corona-Impfstoff](#)

Die Schweizer Heilmittelbehörde prüft einen weiteren Impfstoff im rollenden Verfahren

14.10.2020

[ACSS Consortium begrüsst das Vereinigte Königreich als neues Mitglied](#)

Die MHRA freut sich über die Aufnahme ins Consortium

07.10.2020

[Bericht Evaluation und Umteilung der Stoffe der Liste TAS](#)

Projekt Umteilung Abgabekategorie C

06.10.2020

[COVID-19-Pandemie — Schweiz beteiligt sich an Operation «Stop»](#)

Mehr als 130 Tonnen medizinische Gesichtsmasken kontrolliert

06.10.2020

[Swissmedic startet rollende Überprüfung eines COVID-19-Impfstoffs](#)

Erstes Zulassungsgesuch für einen COVID-19 Impfstoff in der Schweiz eingereicht

01.10.2020

[Swissmedic weitet das MAGHP-Verfahren aus](#)

Das neue Light-Verfahren baut auf dem bereits etablierten MAGHP-Verfahren auf, ist aber explizit auf Gesuche im beschleunigten Zulassungsverfahren und befristete Zulassung anwendbar

25.09.2020

[Umstellung auf elektronische Einreichung der Meldungen von wesentlichen Änderungen: 1. November 2020](#)

(wesentliche Änderungen gemäss Artikel 41 Absatz 2 AMBV)

22.09.2020

[Warnung vor dem "Wundermittel" Miracle Mineral Supplements](#)

Fachleute warnen weltweit vor der Einnahme von MMS

15.09.2020

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

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

08.09.2020

[Neue heilmittelrechtliche Klassifizierung von patientenspezifischen Präparaten als nichtstandardisierbare Arzneimittel](#)

Diese neue Klassifizierung ersetzt eine frühere Interpretation und heilmittelrechtliche Einstufung von gewissen Eigenserumpräparaten

18.08.2020

[Benchmarking 2020 – Vergleich der Schweizer Zulassungszeiten für Humanarzneimittel mit EU/USA und Analyse der Schweizer Zulassungsprozesse](#)

Vergleich Zulassungszeiten mit EMA/FDA und Analyse nationaler Zulassungsprozesse

23.07.2020

[Umstellung auf elektronische Einreichung der Meldungen von wesentlichen Änderungen ab Herbst 2020](#)

Geplante Neuerungen für Betriebsbewilligungsinhaberinnen

03.07.2020

[Studie attestiert Swissmedic internationale Konkurrenzfähigkeit](#)

Bei der Bearbeitungszeit für die wissenschaftliche Begutachtung ist Swissmedic im internationalen Vergleich auf Augenhöhe mit den schnellsten Behörden

02.07.2020

[Swissmedic erweitert den Einsatz von Remdesivir](#)

Remdesivir kann in der Schweiz ab sofort auch ausserhalb von klinischen Studien zur Behandlung von COVID-19 Patienten breiter eingesetzt werden

02.07.2020

[Arzneimittelbehörden verstärken Zusammenarbeit im Rahmen von COVID-19](#)

Konkretisierung der Beobachtungsforschung

01.07.2020

[Neuregelung bezüglich Fristerstreckung bei Zulassungsgesuchen für Humanarzneimittel](#)

Swissmedic ändert ihre diesbezügliche Praxis

01.07.2020

[Optimierung Labelling-Phase für Humanarzneimittel](#)

Vermeidung von Textprüfungsrounds

01.07.2020

[Abgabeliste Arzneimittel der Abgabekategorie D durch Naturheilpraktikerinnen/Naturheilpraktiker mit eidgenössischem Diplom \(NHP ED\)](#)

Humanarzneimittel der Abgabekategorie D, die von Naturheilpraktikerinnen/Naturheilpraktikern abgegeben werden dürfen

01.07.2020

[Virtuelle Treffen anstatt ICH-Meetings in Vancouver während der COVID-19 Pandemie](#)

Arbeitsgruppen der ICH führen ihre Aktivitäten online fort

01.07.2020

[Einreichung von DMF-Updates](#)

Neu als Typ II Änderung möglich

01.07.2020

[AMZV und VAZV: Nachführung Anhänge](#)

Der Swissmedic Institutsrat hat die Nachführung der Anhänge 3a und 7 AMZV sowie 2 und 3 VAZV auf den 1. Juli 2020 in Kraft gesetzt.

26.05.2020

[Swissmedic genehmigt erste neue aktive Substanz im Rahmen der Orbis-Initiative](#)

Wirkstoff Tucatinib zur Behandlung einer besonders aggressiven Art von Brustkrebs in 4 Monaten begutachtet

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