



Vigilance-News

Edition 34 – Mai 2025

Impressum

Redaktionsteam

Tugce Akyüz, Helena Bill,
Eva Eyal, Giulia Paternoster,
Frédérique Rodieux,
Thomas Stammschulte

Autoren Swissmedic

Eva Eyal, Christoph Küng,
Melanie Patt, Frédérique Rodieux,
Nora Ruef, Irene Scholz,
Thomas Stammschulte, Stephanie Storre,
Valeriu Toma, Oliver Würstlin

Autoren Regionale Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ)

Für das RPVZ Genf: Maja Ratajczak Enselse,
Christophe Albuquerque, Valérie Khan-Besse,
Caroline Samer, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini

Für das RPVZ Lausanne: David Haeffliger,
Laura E. Rothuizen

Für das RPVZ Tessin: Roberta Nosedà,
Francesca Bedussi, Raffaella Bertoli, Laura Müller,
Alessandro Ceschi

Layout & Satz

Swissmedic, Bern, Schweiz,
Abteilung Kommunikation

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben, insbesondere auch allen Beteiligten für die Unterstützung bei den Übersetzungen.

Kontakt

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

Disclaimer

Obwohl Swissmedic mit aller Sorgfalt auf die Richtigkeit der veröffentlichten Informationen achtet, kann hinsichtlich der inhaltlichen Richtigkeit, Genauigkeit, Aktualität, Zuverlässigkeit und Vollständigkeit dieser Informationen keine Gewährleistung übernommen werden.

In den «Vigilance-News» werden informative Beiträge zu Themen aus der Überwachung von unerwünschten Ereignissen und der Evaluation von Sicherheitssignalen publiziert. Es handelt sich hierbei weder um verbindliche Stellungnahmen von Swissmedic zu einem spezifischen Thema noch um die Festlegung einer behördlichen Praxis. Massgeblich sind hierfür einzig die offiziellen Publikationen, namentlich das offizielle Publikationsorgan, [Swissmedic Journal](#).

Gastautorinnen und Gastautoren sind für die von ihnen erstellten Inhalte selbst verantwortlich bzw. haftbar. Die Anschauungen von Gastautorinnen und Gastautoren müssen sich nicht zwingend mit der behördlichen Auffassung von Swissmedic decken.

In dieser Ausgabe

Editorial	4	Regulatory	40
Arzneimittelsicherheit und Fallberichte	5	Swissmedic informiert: Kennzeichnung von DHPC und Informationsmaterial ab Juli 2025	40
Spät auftretende immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Einsichten aus VigiBase	5	Direkte Verlinkung von wichtigen Sicherheitsinformationen (DHPC/HPC – (Direct) Healthcare Professional Communications) auf www.swissmedicinfo.ch	43
Arzneimittelüberdosierung – Erfahrungen eines Regionalen Pharmacovigilance-Zentrums	10	Statistischer Überblick 2024	44
Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungen-erkrankung und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6: Warum Abemaciclib die wahrscheinliche Ursache in einem Fall mit organisierender Pneumonie ist	15	Pharmacovigilance: Humanarzneimittel	44
Durch Metronidazol verursachte Leberschäden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom	24	Risikomanagement-Aktivitäten der Abteilung Arzneimittelsicherheit 2024	49
Progressive multifokale Leukenzephalopathie, inflammatorisches Immunrekonstitutions-syndrom und Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren	32	Informationen auf der Webseite von Swissmedic	57
Valproat: Übersicht der Einzelfallmeldungen von kongenitalen Missbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen nach pränataler Exposition	36	Pharmacovigilance im Blickpunkt	57
		Healthcare Professional Communication	58
		Allgemeine Mitteilungen	59

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Die Abteilung Arzneimittelsicherheit der Swissmedic hat die Aufgabe, in der Schweiz zugelassene Arzneimittel auf allfällige Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechende risikominimierende Massnahmen in die Wege zu leiten.

Als häufigste risikominimierende Massnahme wird eine Aktualisierung der Arzneimittelinformation umgesetzt. Diese wird je nach Risiko und Arzneimittel auch zusätzlich mittels einer DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) kommuniziert. Ebenfalls dient, vor allem bei neuen Wirkstoffen, das behördlich angeordnete Informationsmaterial als Ergänzung zur Fach- bzw. Patienteninformation in Bezug auf spezielle Risiken. Ein Beitrag informiert über die neue Kennzeichnung von DHPC bzw. Informationsmaterial.

In dieser Ausgabe der Vigilance-News veröffentlicht die Einheit «Risikomanagement» der Abteilung Arzneimittelsicherheit erstmals eine Zusammenfassung ihrer Aktivitäten 2024 zum Signalmanagement und daraus resultierenden Anpassungen von Arzneimittelinformationen, zu Publikationen von DHPC sowie zur Begutachtung von periodischen Sicherheitsberichten (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) und Risikomanagementplänen (RMP).

In der Einheit «Pharmacovigilance» werden Spontanmeldungen, die von den Zulassungsinhaberinnen (pharmazeutische Firmen) bzw. von medizinischen Fachpersonen sowie Patienten/Patientinnen gemeldet werden, in der nationalen Datenbank erfasst und bewertet. Auch aus diesen Einzelfallmeldungen (engl. *Individual Case Safety Report*, ICSR) können sich Hinweise auf neue Risiken ergeben, die Massnahmen erforderlich machen. Ein Beitrag gibt einen statistischen Überblick über die Einzelfallmeldungen, die 2024 von Swissmedic erfasst und evaluiert wurden. Mit spezifischen Risiken bestimmter Arzneimittel befassen sich die Übersichten der

Einzelfallmeldungen zu kongenitalen Missbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen nach pränataler Exposition von Valproat oder auch der Artikel über spät auftretende immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Den Pharmacovigilance-Aktivitäten «vor Ort» in den Spitälern kommt ebenfalls eine besondere Bedeutung zu, wie der Fallbericht zu «Arzneimittel-induzierter interstitieller Lungenerkrankung und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6» aus dem regionalen Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) am *Centre Hospitalier Universitaire Vaudois* (CHUV) in Lausanne zeigt. Das RPVZ in Genf berichtet über das proaktive Vorgehen zur Erfassung von schwerwiegenden Arzneimittelüberdosierungen, die eine Notaufnahme zur Folge hatten, insbesondere Fälle von beabsichtigten Überdosierungen mit mehreren Wirkstoffen.

Ein Artikel widmet sich einem sehr seltenen und schwerwiegenden Risiko, den durch Metronidazol verursachten Leberschäden bei Patienten/Patientinnen mit Cockayne-Syndrom. Auch der Beitrag zu PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie), PML-IRIS (inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom) und S1PRM (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren) handelt von einem Signal und den entsprechenden risikominimierenden Massnahmen.

Swissmedic fordert Sie weiterhin dazu auf, Meldungen von UAW und AEFI (*Adverse events after immunization*) einzureichen. Alle Informationen zur Meldungseingabe finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Liebe Leserin, lieber Leser, für mich persönlich ist es nach 15 Jahren und 30 Editorials an der Zeit, den Stab an die nächste Generation weiterzugeben. Die spannenden Veränderungen in der Pharmacovigilance und in der Arzneimittelsicherheit waren immer das Thema in den Vigilance-News und werden es auch weiterhin bleiben. Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und für die Zukunft alles Gute!

Eva Eyal

Redaktorin der Swissmedic Vigilance-News

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic,
Bern, Schweiz

Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

Spät auftretende immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Einsichten aus VigiBase

Roberta Nosedà, Francesca Bedussi, Raffaella Bertoli, Laura Müller, Alessandro Ceschi

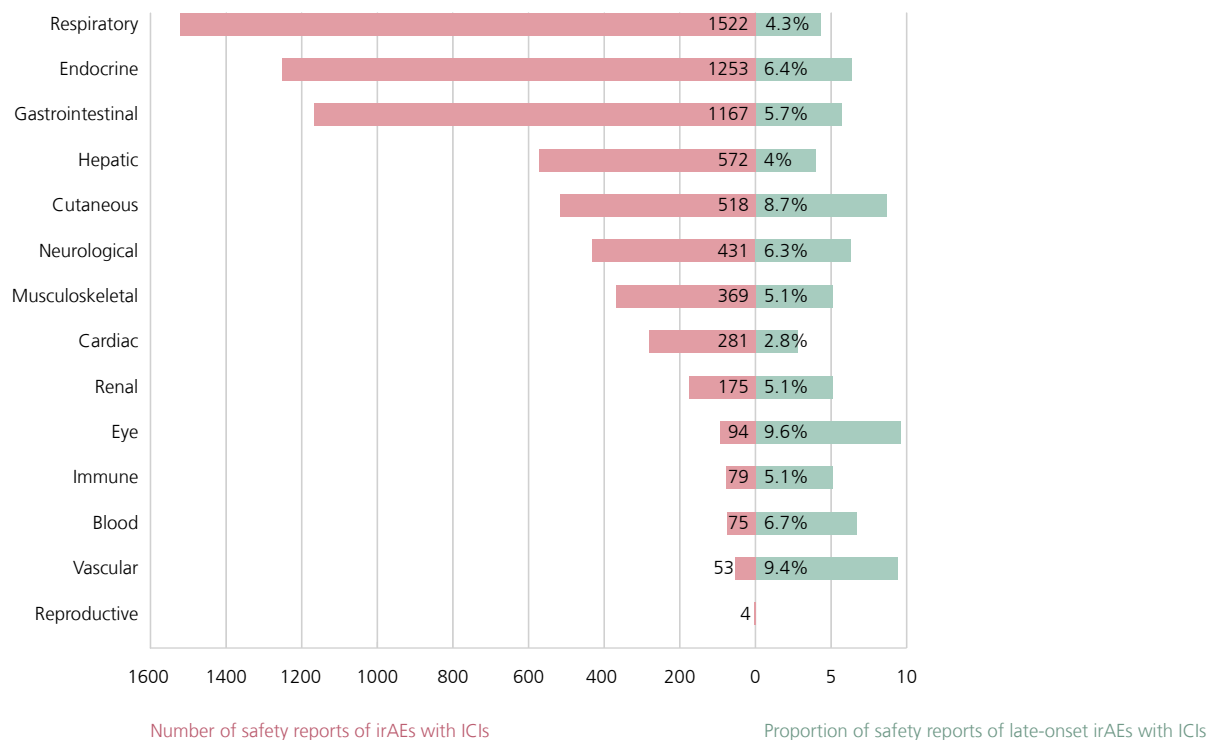
Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana,
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Schweiz

Der folgende Überblick basiert auf der Studie «Reporting of late-onset immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in VigiBase» von Nosedà R et al, 2024, veröffentlicht im Journal for ImmunoTherapy of Cancer. Eine umfassende Analyse ist im Originalartikel ([doi:10.1136/jitc-2024-009902](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009902)) zu finden.

Die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) hat die Onkologie revolutioniert und die Überlebensraten bei mehreren malignen Tumorerkrankungen erheblich verbessert. Diese Wirkstoffe reaktivieren das Immunsystem zur Bekämpfung von Krebszellen. Ihre immunmodulierenden Wirkungen können jedoch zu einem Spektrum immunvermittelter unerwünschter Wirkungen (*immune-related adverse events*, irAE) führen, die alle Organe betreffen können (1). Während die meisten irAE schon früh während der Behandlung, innerhalb der ersten drei Monate, auftreten (2), gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass irAE auch später als drei Monate nach Absetzen des ICI auftreten können (3, 4). Trotz ihrer potenziellen klinischen Relevanz sind die Studien zu spät auftretenden irAE auf eine kleine Anzahl klinischer Fälle beschränkt (4–9), und es gibt nur wenige Daten zu Inzidenz, klinische Präsentation und Risikofaktoren. Genauere Erkenntnisse zu diesen verzögerten Toxizitäten sind von entscheidender Bedeutung, da sie das Patientenmanagement und das langfristige Outcome beeinflussen können.

Im Rahmen einer analytischen Beobachtungsstudie versuchten Nosedà et al., arzneimittel- und patientenbezogene Merkmale zu identifizieren, die in VigiBase, der globalen Datenbank der Weltgesundheitsorganisation für vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen, mit überproportional häufigen Meldungen von spät auftretenden irAE im Rahmen der Anwendung von ICI verbunden waren. In der Studie wurden mehr als 6'000 Einzelfallberichte (*Individual Case Safety Reports*, ICSR) im Zusammenhang mit ICI berücksichtigt, die 2011 und 2022 in VigiBase aufgenommen wurden. Entsprechend der Definition der *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) (10, 11) wurden irAE, die sich mehr als drei Monate nach Absetzen der Immuntherapie mit ICI äuserten, als spät auftretende irAE erachtet. Es wurden ICSR zu ICI, die spät auftretende irAE betrafen (Fälle), mit ICSR zu ICI verglichen, bei denen keine spät auftretenden irAE gemeldet wurden (Nicht-Fälle), und dabei Unterschiede der klinischen Präsentation, des Arzneimittelregimes und der Patientenmerkmale untersucht. Mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen arzneimittel- und patientenbezogenen Merkmalen der ICSR und der Meldung von spät auftretenden irAE modelliert.

Bei den 344 Fällen – fast 6 % des Datensatzes – wurden 388 spät auftretende irAE gemeldet. Der höchste Anteil von ICSR mit spät auftretenden irAE an der Gesamtzahl der ICSR nach Organtoxizität betraf die Augen (9,6 %), das Gefässsystem (9,4 %) und die Haut (8,7 %) (*Abbildung 1*).



Abkürzungen: irAE, immunvermittelte unerwünschte Wirkungen; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Abbildung 1: Anzahl und prozentualer Anteil der Sicherheitsberichte zu spät auftretenden immunvermittelten unerwünschten Wirkungen nach Organtoxizität

Die mediane Zeit bis zum Eintreten der Symptome lag bei 167 Tagen nach dem Absetzen des ICI, wobei einige Fälle fast ein Jahr nach Ende der Behandlung auftraten. Die am häufigsten betroffenen Organe waren das endokrine System, die Lunge, die Leber und die Haut. Thyreoiditis war die am häufigsten gemeldete spät auftretende irAE, gefolgt von Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, Hepatitis und Vitiligo. Im Vergleich zu den ICSR, die keine spät auftretenden irAE betrafen, waren die ICSR, in denen spät auftretende irAE gemeldet wurden, häufiger mit einem ICI-Kombinationsschema (16,9 % vs. 9,4 %, $p < 0,0001$), Melanom als Indikation (45,4 % vs. 31,6 %, $p < 0,0001$) und einer kürzeren ICI-Behandlungsdauer (Median 42 Tage vs. 63 Tage, $p < 0,0001$) verbunden (Tabelle 1). Interessanterweise betrafen nur 3,2 % der Fälle mit spät auftretenden irAE Patienten, die in der Zeit zwischen dem Absetzen des ICI und dem Auftreten der späten irAE zusätzliche Krebstherapien erhalten hatten, was die

Hypothese untermauert, dass diese Toxizitäten direkt durch die ICI und nicht durch andere Behandlungen verursacht wurden. Ausserdem waren bei den 344 Fällen mit spät auftretenden irAE bei etwa 11 % bereits frühe irAE aufgetreten (während der ersten drei Monate nach Beginn der ICI-Behandlung (2)), was darauf hindeutet, dass bestimmte Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit für Immundysregulationen nach ICI-Behandlung haben könnten.

Tabelle 1: Merkmale der Einzelfallmeldungen (ICSR) aus der Studienpopulation

Characteristic	Cases (N=344)	Non-cases (N=5662)	Adjusted p value *
Patient sex			
Female	209 (60.8)	3691 (65.2)	1.044
Male	131 (38.1)	1920 (33.9)	
Patient age			
Median [IQR], years	68 [58–74]	67 [59–74]	1
ICI regimen			
Combination therapy	58 (16.9)	531 (9.4)	<0.0001
Indication (≥100)			
Melanoma	156 (45.4)	1788 (31.6)	<0.0001
Lung cancer	105 (30.5)	2262 (40.0)	
Duration of ICI treatment			
Median [IQR], days	42 [0–125]	63 [21–165]	<0.0001
Seriousness[§]			
Yes	291 (84.6)	4820 (85.1)	9.179

Daten angegeben als n (%)

* Holm-Bonferroni-Korrektur für multiple Tests

§ Basierend auf der Angabe eines der folgenden Outcomes: Tod, lebensbedrohlicher Zustand, stationärer Spitalaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Spitalaufenthalts, anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Invalidität, angeborene Anomalie oder anderweitig medizinisch bedeutender Zustand

Abkürzungen: ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; IQR, Interquartilsabstand

In einer logistischen Regressionsanalyse wurden spezifische Merkmale der ICSR identifiziert, die mit einer überproportional häufigen Meldung von spät auftretenden irAE verbunden sind. Dazu gehörten eine ICI-Kombinationstherapie, die Meldung mehrerer irAE (d. h. die Nennung verschiedener irAE innerhalb eines ICSR, die gleichzeitig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten während und/oder nach der ICI-Behandlung auftraten und mehr als ein Organ betrafen oder in verschiedenen Geweben desselben Organs auftraten (10)), die Meldung von kutanen Toxizitäten und Melanome (Tabelle 2).

Die häufigere Meldung mehrerer irAE bei Fällen mit spät auftretenden irAE deutet auf einen Zusammenhang zwischen hochgradiger Toxizität und anhaltender Immunaktivierung hin. Die Assoziation mit einem Melanom könnte sowohl auf die hohe Häufigkeit der Anwendung von ICI als auch auf Behandlungsmerkmale (einschliesslich Dosis, Behandlungsschema, Zielmolekül) zurückzuführen sein, die zu einer erhöhten Toxizität führen. Die Haut betreffende irAE werden möglicherweise häufiger gemeldet, weil sie bei der klinischen Untersuchung leicht zu diagnostizieren sind.

Tabelle 2: Merkmale, die mit überproportional häufigen Meldungen in VigiBase über spät auftretende immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren verbunden sind

Characteristic	ROR [95% CI]	p value
ICI combination therapy (yes versus no)	2.33 [1.19–4.57]	0.014
Multiple irAEs (yes versus no)	3.96 [2.85–5.52]	<0.0001
Skin toxicity (yes versus no)	1.83 [1.24–2.71]	0.002
Melanoma (yes versus no)	1.47 [1.04–2.06]	0.027

Abkürzungen: ROR, Reporting Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall;

ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; irAE, immunvermittelte unerwünschte Wirkungen

In dieser Studie wird die bisher grösste Population von ICSR zu Patienten mit gemeldeten spät auftretenden irAE nach einer ICI-Behandlung untersucht. Sie erweitert damit die begrenzte, in der Literatur beschriebene Zahl klinischer Fälle (4–9). Ausserdem werden Faktoren für die überproportional häufige Meldung von spät auftretenden irAE bei ICI-Behandlungen im Zeitraum nach der Markteinführung identifiziert.

Es sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um abzuklären, ob die identifizierten Faktoren für die überproportional häufige Meldung von spät auftretenden irAE nach ICI-Behandlungen direkt zur Entwicklung dieser Toxizitäten beitragen. Es besteht ein dringender Bedarf an translationaler Forschung für die Untersuchung der biologischen Mechanismen, die zu spät auftretenden irAE führen. Warum hält bei einigen Patienten noch lange nach dem Absetzen der ICI die Immunaktivierung an? Die Studie deutet darauf hin, dass ICI selbst ein Jahr nach Absetzen der Behandlung anhaltende Auswirkungen auf die Immun-Checkpoint-Signalwege haben und zu einer anhaltenden Immunaktivierung führen können.

Es ist nach wie vor unklar, ob spät auftretende irAE mit einer höheren Gesamtüberlebenszeit korrelieren oder auf eine zugrundeliegende dysregulierte Immunreaktion hinweisen, die langfristige Gesundheitsrisiken mit sich bringen könnte. Um diese Fragen zu untersuchen, sind umfangreiche Längsschnittstudien erforderlich, in denen die Patienten über den Behandlungszeitraum hinaus beobachtet werden und sowohl die klinischen Ergebnisse als auch Immunbiomarker berücksichtigt werden, die sich für die Vorhersage möglicher spät einsetzender Toxizitäten eignen. Ausserdem ist es sehr wichtig, die diagnostischen Kriterien für spät auftretende irAE zu verfeinern, da sie sich mit anderen Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen überschneiden können, was die klinische Entscheidungsfindung erschwert.

Auch die Verbesserung der Pharmakovigilanzsysteme zur Erfassung spät auftretender irAE ist ein Anliegen. Datenbanken wie VigiBase liefern wertvolle Erkenntnisse. Darüber hinaus sollte das Sammeln von Real-World-Daten über elektronische Patientendossiers, Patientenregister und Programme zur Überwachung nach der Markteinführung mit der aktiven Verfolgung von Ergebnissen über den unmittelbaren Behandlungszeitraum hinaus vorangetrieben werden. Ein standardisierter Rahmen für die Meldungen könnte dazu beitragen, das Sammeln der Daten zu harmonisieren und die verschiedenen Patientengruppen und Behandlungsschemata besser zu vergleichen.

Die Feststellung, dass spät auftretende irAE als eigenständige klinische Entität zu betrachten sind, unterstreicht die Komplexität der ICI-Therapie und die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Ansatzes für das Patientenmanagement. Mit der Weiterentwicklung der Immuntherapie und ihrer Ausdehnung auf neue Krebsarten und frühere Behandlungssituationen kommt der Vigilanz im Hinblick auf die Erkennung, Behandlung und Vorbeugung unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine zunehmende Bedeutung zu. Die klinische Praxis sollte sich mit dem Ziel optimaler Therapieerfolge für proaktive Überwachungsstrategien, personalisierte Nachsorgepläne und kollaborative Versorgungsmodelle einsetzen, bei denen Fachärztinnen und Fachärzte aus der Onkologie und Immunologie sowie organspezifische Fachärztinnen und Fachärzte zusammenarbeiten.

Insgesamt beleuchtet diese Studie einen wichtigen, aber zu wenig beachteten Aspekt der Immuntherapie mit ICI: spät auftretende irAE, von denen Patienten noch lange nach Abschluss einer Krebsbehandlung betroffen sein können. Durch die weitere Erforschung der Mechanismen, Risikofaktoren und Behandlungsstrategien für spät auftretende irAE kann die klinische Praxis zu einem längeren Überleben, zur langfristigen Gesundheit und zum Wohlbefinden der Patienten beitragen.

Literatur

- 1**
Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2): 158–168.
- 2**
Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9): 563–580.
- 3**
Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(4): 254–267.
- 4**
Owen CN, Bai X, Quah T, et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol* 2021;32(7): 917–925.
- 5**
Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* 2019;7(1): 165.
- 6**
Alalawi M, Bakr AS, Reda R, Sadak KT, Nagy M. Late-onset toxicities of monoclonal antibodies in cancer patients. *Immunotherapy* 2022;14(13): 1067–1083.
- 7**
Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer* 2021;149: 153–164.
- 8**
Mandalà M, Merelli B, Indriolo A, Tondini C. Late-occurring toxicity induced by an immune checkpoint blockade in adjuvant treatment of a stage III melanoma patient. *Eur J Cancer* 2018;95: 130–132.
- 9**
Parakh S, Cebon J, Klein O. Delayed autoimmune toxicity occurring several months after cessation of anti-PD-1 therapy. *Oncologist* 2018;23(7): 849–851.
- 10**
Naidoo J, Murphy C, Atkins MB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology. *J Immunother Cancer* 2023; 11(3): e006398.
- 11**
Suijkerbuijk KPM, van Eijs MJM, van Wijk F, Eggermont AMM. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events. *Nat Cancer* 2024;5(4): 557–571.

Arzneimittelüberdosierung – Erfahrungen eines Regionalen Pharmacovigilance-Zentrums

Maja Ratajczak Enselle, Christophe Albuquerque, Valérie Khan-Besse, Caroline Samer, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genf, Schweiz

Einleitung

Eine Vergiftung ist ein klinischer Zustand als Folge einer Exposition gegenüber einem oder mehreren Stoffen in toxischen Dosen (1, 2). Verschiedenste Stoffe können Vergiftungen verursachen, zum Beispiel Arzneimittel, Haushaltprodukte, Pflanzen oder Pilze. 2023 erhielt Tox Info Suisse 41'263 Informationsanfragen, 36 % davon betrafen Arzneimittel. Von den 232 schwerwiegenden oder tödlichen Vergiftungen entfielen 72 % auf Arzneimittel (3). Akute Arzneimittelüberdosierungen können beabsichtigt oder unbeabsichtigt sein, wobei letztere häufig auf Medikationsfehler zurückzuführen sind. Die Schwere der Fälle reicht von kaum wahrnehmbaren Symptomen bis zu Fällen, die eine Hospitalisierung erfordern, manchmal auf einer Intensivstation. 2023 verliefen 6,7 % der Arzneimittelüberdosierungen schwerwiegend oder tödlich (3). Wenn Patienten in die Notaufnahme eingeliefert werden und eine Eigenanamnese nicht möglich ist, ist die klinische Untersuchung von entscheidender Bedeutung, um die Anzeichen einer Überdosierung mit einer bestimmten Klasse von Toxinen zu erkennen, die zu einem Toxidrom geführt hat. Häufig anzutreffende Toxidrome stehen in Zusammenhang mit Halluzinogenen, Opioiden sowie serotonergen und cholinergen Wirkstoffen (4). Auch ein Mehrfachkonsum kommt oft vor.

Sowohl in der Schweiz als auch international stellt das *Underreporting* von unerwünschten Wirkungen in der Pharmacovigilance ein Problem dar (5, 6). Dennoch besteht in der Pharmacovigilance gemäss Schweizer Heilmittelgesetz (HMG) eine Meldepflicht für Überdosierungen, die schwerwiegende unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

Das Regionale Pharmacovigilance-Zentrum Genf (RPVZ GE) hat deshalb entschieden, einen proaktiveren Pharmacovigilance-Ansatz anzuwenden und schwerwiegende Arzneimittelüberdosierungen bei Erwachsenen im Universitätsspital Genf (*Hôpitaux Universitaires de Genève, HUG*) systematischer zu erfassen.

Methoden

Zwischen dem 1. Januar und dem 31. Dezember 2024 verwendete das RPVZ GE zwei Ansätze zur proaktiven Identifikation von Überdosierungsfällen mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen. Als schwerwiegend sind gemäss Swissmedic diejenigen unerwünschten Wirkungen definiert, die beispielsweise eine Hospitalisierung erfordern oder verlängern oder tödlich verlaufen (7). Einerseits haben wir die Notaufnahme für Erwachsene am HUG regelmässig besucht, andererseits haben wir die Fälle mittels Datenextraktion aus dem Informationssystem des Spitals identifiziert, entweder anhand des Triage-Grundes im Notfall (Grund: Abusus/Intoxikation mit Arzneimitteln/Drogen) oder aufgrund der Verabreichung von Antidoten. Diese Datenextraktion beschränkte sich auf Fälle in der Notaufnahme für Erwachsene.

Parallel dazu suchten wir in unserer lokalen Datenbank nach Überdosierungsfällen mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die von klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten im Jahr 2024 spontan gemeldet wurden und bei denen die folgenden Begriffe aus der MedDRA-Klassifikation (*PT Terms*) zur Bezeichnung der unerwünschten Wirkung verwendet wurden: «accidental overdose», «intentional overdose», «prescribed overdose» und «overdose» (8).

Ergebnisse

Dank des proaktiven Ansatzes identifizierte das RPVZ GE insgesamt 73 Überdosierungsfälle mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, von denen 59 % Frauen betrafen. Das Durchschnittsalter lag bei 46,3 Jahren (Standardabweichung: 22,2; Intervall: 16–95 Jahre). In 70 % der Fälle erfolgte die Überdosierung beabsichtigt. 26 Patienten waren einem einzigen Wirkstoff ausgesetzt, während acht Patienten fünf oder mehr Substanzen (maximal acht) ausgesetzt waren. Darüber hinaus waren 11 Patienten vor ihrer Aufnahme nicht in medikamentöser Behandlung. Die mediane Hospitalisationsdauer nach einer Überdosierung betrug vier Tage

(Intervall: 1–18 Tage). Während des Zeitraums der Datenerhebung wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung beobachtet. 99 % der Fälle betrafen Überdosierungen mit einem Arzneimittel aus der Arzneimittelgruppe ATC N mit Hauptwirkung auf das Nervensystem, wobei bei demselben Patienten gleichzeitig eine Überdosierung mit Arzneimitteln aus zwei oder drei verschiedenen Arzneimittelgruppen vorliegen konnte. Überdies waren in 67 % der Fälle Wirkstoffe involviert, die Teil der laufenden medikamentösen Behandlung der Patienten waren. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen betrafen das zentrale Nervensystem (Tabelle 1).

Tabelle 1: Merkmale der Fallberichte über Arzneimittelüberdosierungen (n = 73), die im Rahmen des proaktiven Ansatzes identifiziert und vom RPVZ GE zwischen Januar und Dezember 2024 bearbeitet wurden

		Number of patients (%)
Age (mean, years)	46.3	
Age range (years)	≥ 80	8 (11%)
	50–79	23 (31.5%)
	30–49	19 (26%)
	0–29	23 (31.5%)
	Unknown	-
Gender	Female	43 (59%)
	Male	30 (41%)
	Unknown	-
Type of drug overdose	Accidental	22 (30%)
	Intentional	51 (70%)
	Unknown	-
Number of suspected/interacting drugs	1	26 (36%)
	2–4	39 (53%)
	5–8	8 (11%)
	>8	-
ATC class of drugs*	N-Nervous system	72 (99%)
	M-Musculoskeletal system	5 (7%)
	C-Cardiovascular system	5 (7%)
	Others (A, B, J, P, R)	5 (7%)
Number of cases involving patient's usual treatments		49 (67%)

Number of patients (%)		
Main reported events by SOC [§]	Nervous system disorders	59 (81%), mainly altered state of consciousness or similar
	Injury, poisoning and procedural complications	54 (74%), mainly drug overdose
	Investigations	24 (33%)
	Cardiac disorders	21 (29%)
	General disorders and administration site conditions	20 (27%)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (26%)
	Vascular disorders	16 (22%)
	Psychiatric disorders	12 (16%)
	Gastrointestinal disorders	10 (14%)

* Number of patients exposed to one drug or more belonging to the listed ATC 1st level class

§ Number of patients presenting one event or more belonging to the listed SOC

Auf der ersten ATC-Ebene N (Nervensystem) waren die folgenden pharmakologischen Untergruppen (3. Ebene des ATC-Klassifikationssystems) am stärksten vertreten: Anxiolytika oder Hypnotika/Sedativa (n = 39), Antipsychotika (n = 26; Quetiapin in 19 Fällen), Antidepressiva (n = 21), Opioide (n = 20, inkl. Methadon). Zudem war Paracetamol (3. ATC-Ebene: andere Analgetika und Antipyretika) in 17 Fällen involviert. Auf der ersten ATC-Ebene M war Ibuprofen der am häufigsten verdächtige Wirkstoff (n = 4).

Parallel wurden unserem Zentrum im Jahr 2024 spontan acht Überdosierungsfälle mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen gemeldet. Diese stammten aus folgenden Abteilungen: zwei Fälle aus der Geriatrie, zwei Fälle aus der Psychiatrie, zwei Fälle aus der Pädiatrie, ein Fall aus der Kardiologie und ein Fall aus der Notaufnahme für Erwachsene. Das Durchschnittsalter betrug 53,6 Jahre (Standardabweichung: 31,2; Intervall: 14–93 Jahre), wobei 75 % der Fälle Frauen betrafen (n = 6). Beabsichtigt war die Überdosierung in lediglich 37,5 % der Fälle. Vier Patienten waren gegenüber einem einzigen Wirkstoff, die übrigen vier gegenüber zwei oder drei Substanzen exponiert. In der Hälfte der Fälle waren die beteiligten Wirkstoffe Teil der laufenden medikamentösen Behandlung des Patienten. Wie bei den proaktiv gesammelten Fällen, wurden keine Todesfälle aufgrund einer Überdosierung berichtet.

Die mediane Hospitalisationsdauer lag bei fünf Tagen (Intervall: 2–19 Tage). Die am häufigsten beteiligten Arzneimittel/Arzneimittelgruppen gehörten zur ATC-Gruppe «Nervensystem» (ATC-Code N, in fünf Fällen; 62,5 %). In zwei Fällen handelte es sich um Arzneimittel der ATC-Gruppe C «Kardiovaskuläres System» und in einem Fall um Arzneimittel der ATC-Gruppe A «Alimentäres System und Stoffwechsel». Ein Fall betraf eine kombinierte Überdosierung von Paracetamol und Ibuprofen. Unter diesen spontan gemeldeten Überdosierungsfällen gab es keine Meldung einer Überdosierung mit Quetiapin. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen betrafen das zentrale Nervensystem (75 % der Patienten), gefolgt von Störungen des muskuloskelettalen Systems und des Bindegewebes (37,5 % der Patienten).

Es ist erwähnenswert, dass uns zwischen 2002 und 2023 fünf Fälle von Arzneimittelüberdosierungen spontan von der Notaufnahme gemeldet wurden.

Diskussion

Über einen Zeitraum von 12 Monaten identifizierte das RPVZ GE 73 Überdosierungsfälle mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen durch einen proaktiven Ansatz, der regelmässigen Besuche in der Notaufnahme für Erwachsene mit der Nutzung des Informationssystems

des Spitals kombinierte. Die am häufigsten beteiligten Arzneimittelgruppen waren Psychopharmaka – insbesondere Anxiolytika und Hypnotika (Benzodiazepine), Antipsychotika (vor allem Quetiapin) und Antidepressiva – sowie Analgetika, die häufig nicht verschreibungspflichtig sind. Die meisten Überdosierungen waren beabsichtigt und betrafen häufig mehrere Wirkstoffe. Diese Beobachtung deckt sich mit den Daten der US-Pharmakovigilanz-Datenbank FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), wonach bei über 50 % der beabsichtigten Überdosierungen mehrere Arzneimittel beteiligt sind (9). Erwartungsgemäss war die häufigste gemeldete unerwünschte Wirkung eine Bewusstseinsstörung.

Von den rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln wurden bei Suizidversuchen am häufigsten Analgetika und insbesondere Paracetamol eingesetzt. Paracetamol ist in mehr als der Hälfte der in der Schweiz verschriebenen Analgetika enthalten, insbesondere in den französischsprachigen Kantonen (10). Es ist jedoch bekannt, dass Paracetamol bei einer Überdosierung hepatotoxisch wirkt. In den USA und Grossbritannien ist es für mehr als die Hälfte aller Fälle von akuter Leberinsuffizienz verantwortlich und stellt eine Hauptursache für Lebertransplantationen dar (11). In der Schweiz wurde seit der Zulassung von Paracetamol 1000 mg im Jahr 2003, das verschreibungspflichtig ist, ein Anstieg der Überdosierungen festgestellt. Eine in Zusammenarbeit mit Tox Info Suisse und PharmaSuisse (Schweizerischer Apothekerverband) durchgeführte Studie von Martinez-De-la Tore et al. ergab einen Anstieg der Paracetamol-Überdosierungen mit überwiegendem Einsatz der 1000-mg-Formulierung (12). Andere nicht verschreibungspflichtige Analgetika, insbesondere Ibuprofen, sind gemäss unserer Analyse bei Arzneimittelüberdosierungen in suizidaler Absicht ebenfalls beteiligt. Dieser Trend steht in Zusammenhang mit einer weltweit zunehmenden Verwendung von nicht verschreibungspflichtigen Analgetika bei Suizidversuchen, insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (13). In den USA wurde seit 2011 ein signifikanter Anstieg von Suizidversuchen durch Überdosierung bei Mädchen unter 18 Jahren beobachtet (14). Auch in einer Kohortenstudie wurde Paracetamol als einer der am häufigsten

verwendeten Wirkstoffe bei Suizidversuchen von jungen Menschen im Alter von 10 bis 24 Jahren identifiziert (15).

Psychopharmaka sind die am häufigsten verschriebenen Arzneimittel in der Schweiz, wobei Antidepressiva an erster Stelle stehen, gefolgt von Anxiolytika und Sedativa, Antipsychotika und Arzneimitteln gegen ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) (16). Die am häufigsten gemeldete unerwünschte Wirkung bei den Patienten war eine Bewusstseinsstörung, die oft mit Somnolenz und in den schwerwiegendsten Fällen mit Atemdepression einherging.

Durch den proaktiven Ansatz konnte eine beträchtliche Anzahl von Pharmacovigilance-Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in der Notaufnahme identifiziert werden (73 Fälle in einem Jahr gegenüber acht Spontanmeldungen im selben Jahr und fünf Spontanmeldungen innert 20 Jahren). Zu beachten ist, dass wir in diesem Artikel nur Fälle von beabsichtigter und unbeabsichtigter Arzneimittelüberdosierung präsentiert haben. Allerdings konnten mit diesem Ansatz auch andere unerwünschte Wirkungen identifiziert werden (Daten nicht dargestellt). Dieses Ergebnis war vor der Lancierung des Projekts erwartet worden. Denn trotz einer gesetzlichen Meldepflicht für schwerwiegende und/oder unbekannte unerwünschte Wirkungen besteht gemäss einer systematischen Übersichtsarbeit von 37 Studien aus 12 Ländern häufig ein *Underreporting*, sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich, das bei über 90 % der Fälle liegt (5). Laut einer aktuellen Schweizer Studie betrug der Anteil der Spontanmeldungen von unerwünschten Wirkungen, die zu einer Hospitalisation führten, 5 % und bei Fällen mit tödlichem Ausgang 12 % (6). Die Hauptgründe für das *Underreporting* durch medizinische Fachpersonen, insbesondere Ärztinnen und Ärzte, sind Zeitmangel, die Priorisierung der medizinischen Versorgung, die Unsicherheit bezüglich der Ätiologie der unerwünschten Wirkung, die Schwierigkeiten beim Zugriff auf Meldeformulare, Unkenntnis der Anforderungen für Meldungen im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht und ein fehlendes Verständnis in Bezug auf den Zweck der Meldungen (5).

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse zeigen, dass durch ein proaktives Vorgehen eine erhebliche Anzahl von Überdosierungsfällen mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die in die Notaufnahme führen, detektiert werden können, insbesondere Fälle beabsichtigter Überdosierung mit mehreren Wirkstoffen.

Bei Fällen unbeabsichtigter Überdosierungen wäre eine gründliche Analyse der Risikofaktoren erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen, z. B. Medikationsfehler, zu identifizieren. Erwähnenswert ist diesbezüglich

das aktuell in verschiedenen Mitteilungen an medizinische Fachpersonen diskutierte Beispiel von Methotrexat (17, 18). Zu den Risikofaktoren gehören Veränderungen der Medikamentenelimination, insbesondere bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen (ältere Menschen, Arzneimittelinteraktionen). Daher wäre es sinnvoll, die proaktive Überwachung auf andere Abteilungen auszuweiten, denn die spontan gemeldeten Überdosierungsfälle mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen waren mehrheitlich (62,5 %) unbeabsichtigter Natur.

Literatur

- 1**
Fabresse N, Alvarez J. Épidémiologie des intoxications aiguës. *Toxicol Anal Clin.* 2020;32(4):291–300.
- 2**
WHO. Définitions Intox 2000 [Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/intox/definitions-fr.pdf?sfvrsn=f72c8129_22.
- 3**
ToxInfoSuisse. Rapport annuel 2023 [Available from: <https://www.toxinfo.ch/customer-files/1083/9241306-Tox-Jahresbericht-2023-FR-Web-150dpi.pdf>.
- 4**
Joye F, Donzé N, Frochaux V, Niquille M, Selz Amaudruz F. [Recreational drugs: the complication's pleasure?]. *Rev Med Suisse.* 2013;9(394):1454–60.
- 5**
Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
- 6**
Beeler PE, Stammschulte T, Dressel H. Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012-2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate. *Drug Saf.* 2023;46(8):753–63.
- 7**
Swissmedic. Pharmacovigilance [Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance.html>.
- 8**
Available from: Log In | WBB | MedDRA MSSO.
- 9**
Fusaroli M, Pelletti G, Giunchi V, Pugliese C, Bartolucci M, Necibi EN, et al. Deliberate Self-Poisoning: Real-Time Characterization of Suicidal Habits and Toxidromes in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Drug Saf.* 2023;46(3):283–95.
- 10**
Wertli MM, Reich O, Signorell A, Burgstaller JM, Steurer J, Held U. Changes over time in prescription practices of pain medications in Switzerland between 2006 and 2013: an analysis of insurance claims. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):167.
- 11**
Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Prysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(2):131–42.
- 12**
Martinez-De la Torre A, Weiler S, Bräm DS, Allemann SS, Kupferschmidt H, Burden AM. National Poison Center Calls Before vs After Availability of High-Dose Acetaminophen (Paracetamol) Tablets in Switzerland. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022897.
- 13**
Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, Zhu M, Michaels NL, Funk AR, et al. Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(9):1011–21.
- 14**
Spiller HA, Ackerman JP, Spiller NE, Casavant MJ. Sex- and Age-specific Increases in Suicide Attempts by Self-Poisoning in the United States among Youth and Young Adults from 2000 to 2018. *J Pediatr.* 2019;210:201–8.
- 15**
Tyrrell EG, Kendrick D, Sayal K, Orton E. Poisoning substances taken by young people: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(675):e703-e10.
- 16**
Haller E, Watzke B, Blozik E, Rosemann T, Reich O, Huber CA, et al. Antidepressant prescription practice and related factors in Switzerland: a cross-sectional analysis of health claims data. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):196.
- 17**
Koechlin-Lemke S, Späni S, Zeiter D, Zimmermanns B, Ndongmo A, Leuppi-Taegtmeyer A. Methotrexate. Case report: Unexpected cause of aphthous ulcers, diarrhoea and thrombocytopenia in a patient with COVID-19 vaccine breakthrough infection. *Swissmedic Vigilance News.* 2022(28):31–4.
- 18**
CIRRNET. Quick-Alert N°28. Surdosage de méthotrexate 2023. Available from: https://patientsicherheit.ch/wp/wp-content/uploads/2023/09/QA-N%C2%B0-28-V2-Surdosage_de_methotrexate_fr.pdf.

Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenerkrankung und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6: Warum Abemaciclib die wahrscheinliche Ursache in einem Fall mit organisierender Pneumonie ist

David Haeffliger, Laura E. Rothuizen

Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Medizin,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

Einleitung

Abemaciclib ist ein Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK 4/6), der für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER-2)-negativem Brustkrebs zugelassen ist. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen gehören hämatologische und gastrointestinale Toxizität, während Meldungen über pulmonale Beschwerden seltener sind. Die beträchtliche Heterogenität der berichteten Toxizitätsprofile erschwert die Erkennung und Untersuchung arzneimittelinduzierter Lungenschäden zusätzlich. Brustkrebs gehört jedoch zu den häufigsten malignen Tumoren, und selbst das gelegentliche Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen wie eine durch CDK-4/6-Inhibitoren ausgelöste Lungenerkrankung kann für die betroffene Person und die Allgemeinheit eine erhebliche Belastung darstellen und auch tödlich verlaufen. Wir stellen hier eine Patientin mit organisierender Pneumonie vor, bei der ein Zusammenhang mit Abemaciclib (Verzenios®) vermutet wird, und überprüfen den aktuellen Wissensstand über einen Zusammenhang von Abemaciclib und anderen CDK-4/6-Inhibitoren mit der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD). Ziel ist es, die Erscheinungsform, die Inzidenz und mögliche Mechanismen besser zu verstehen.

Fallbericht

Es handelt sich um eine 40-jährige Patientin mit einem nicht-metastasierten invasiven Karzinom der rechten Brust (Östrogenrezeptor 80 %, Progesteronrezeptor 20 %, HER-2-negativ), das erstmals im Dezember 2021 diagnos-

tiziert wurde. Ihre Behandlung umfasste eine brusterhaltende Operation (breite lokale Exzision) und die Entfernung der Lymphknoten in der rechten Achselhöhle im Juni 2022, nach mehreren Chemotherapiezyklen mit Doxorubicin (Adriamycin®), Cyclophosphamid (Endoxan®) und Paclitaxel (Taxol®). Zwischen Juli 2022 und September 2022 erfolgte ausserdem eine externe Strahlentherapie der rechten Brust. Ab September 2022 wurde ein Behandlungsschema mit Leuprorelin (Lucrin®) 3,75 mg alle vier Wochen, Letrozol 2,5 mg einmal täglich und Abemaciclib (Verzenios®) 150 mg zweimal täglich begonnen. Dieses Schema wurde anfangs gut vertragen. Mammographie und MRI-Untersuchungen der Brust im Dezember 2022 ergaben keine Anzeichen eines Rezidivs. Im Februar 2023 klagte die Patientin jedoch über eine leicht erhöhte chronische Fatigue, die sich im April 2023 deutlich verschlimmerte, zusammen mit dem Auftreten von Dyspnoe der NYHA-Klasse II und Husten. Es wurde von ihrem Onkologen eine mögliche Toxizität von Abemaciclib in Betracht gezogen, und das Arzneimittel wurde Ende April abgesetzt. Ein PET-CT-Scan im Mai 2023 zeigte kein Tumorzidiv, aber Infiltrate, die auf eine organisierende Pneumonie hindeuteten. Im Vergleich zu einer früheren PET-CT-Aufnahme vom Dezember 2021 handelte es sich um neu beobachtete periphere polymorphe Konsolidierungsbereiche, die alle Lappen betrafen (siehe Abbildung 1). Bei einer Nachsorgeuntersuchung im Mai 2023 berichtete die Patientin über eine leichte Besserung der Fatigue und der Dyspnoe der NYHA-Klasse II, ohne Husten. Im Juni 2023 wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Die transbronchiale Biopsie ergab keine Tumorzellen oder Krankheitserreger, zeigte aber

Anzeichen einer unspezifischen chronischen Entzündung mit hohem Lymphozytenwert. Es wurde eine organisierende Pneumonie diagnostiziert und eine Behandlung mit Prednison begonnen, bei einem Schema mit schrittweiser Dosisreduktion. Der aktuelle klinische Zustand der Patientin ist unbekannt.

Diskussion

Die Patientin entwickelte etwa sieben bis acht Monate nach Beginn der Abemaciclib-Behandlung Fatigue mit Dyspnoe und trockenem Husten. Eine PET-CT und eine Bronchoskopie ergaben die Diagnose einer organisierenden Pneumonie.

Die organisierende Pneumonie (OP) ist eine von mehreren klinisch-pathologischen Formen, die als idiopathische interstitielle Pneumonien klassifiziert werden ([siehe Abbildung 2](#)). Bei der arzneimittelinduzierten interstitiellen Lungenerkrankung (DI-ILD) handelt es sich um eine diffuse parenchymatöse Erkrankung, die auf eine bekannte Ursache zurückzuführen ist und für die es kein spezifisches Merkmal gibt, da sie sich in verschiedenen klinisch-pathologischen Krankheitsbildern äussern kann, z. B. als organisierende Pneumonie oder unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP). Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache geht die OP typischerweise mit Fieber, Husten und Dyspnoe einher und ist durch unspezifische radiologische und pathologische Merkmale gekennzeichnet. Die radiologische Darstellung der OP ist polymorph, wobei die häufigsten Befunde bibasale, peribronchovaskuläre und/oder periphere Konsolidierungen sind. Zu den weiteren Merkmalen gehören eine Milchglastrübung, parenchymatöse Noduli und lineare Trübungen oder Netzstrukturen. In der Regel liegt keine signifikante bronchoalveoläre oder Gewebe-Eosinophilie vor, und die Histopathologie kann granulomatöses Gewebe (lockere, in Kollagen eingebettete Fibroblasten und Myofibroblasten) mit Beteiligung der Alveolen und Alveolargänge zeigen (1–3).

Abemaciclib ist ein wirksamer und selektiver CDK-4/6-Inhibitor, der die Aktivität des phosphorylierten Retinoblastom-Proteins erhöht, was wiederum den Durchlauf

des Zellzyklus blockiert ([siehe Abbildung 3](#)). Es ist nach Ribociclib (Kisqali®, Oktober 2017) und Palbociclib (Ibrance®, Januar 2017) der dritte in der Schweiz zugelassene selektive CDK-4/6-Inhibitor (2019). In der Schweizer Fachinformation für Verzenios® sind ILD und Pneumonitis aller Grade gemäss CTCAE als häufig aufgeführt. Demnach wurde in den klinischen Studien bei 3 % der Patientinnen eine ILD/Pneumonitis gemeldet, mit einem Grad 3 oder 4 bei 0,3 % der Expositionen und einem tödlichen Verlauf bei 0,1 % (7, 8). Die FDA und die MHRA gaben 2019 bzw. 2021 Warnungen über Meldungen von schweren interstitiellen Lungenerkrankungen unter Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib heraus (9, 10).

Es wurden ausserdem Fälle von Lungenschäden im Zusammenhang mit Abemaciclib (oder anderen CDK-4/6-Inhibitoren wie Palbociclib und Ribociclib) veröffentlicht (11, 12). Überraschenderweise werden CDK-, 4/6-Inhibitoren in neueren Reviews zu DI-ILD jedoch nicht unter den Wirkstoffen aufgeführt, von denen bekannt ist, dass sie mit einem Risiko für solche Lungenschäden verbunden sind (3). Bei 3 %–5 % der ILD-Fälle könnte es sich um DI-ILD handeln und als ursächliche Wirkstoffe werden häufig Amiodaron, Nitrofurantoin, Methotrexat, bestimmte Wirkstoffe konventioneller Chemotherapien, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren (*mechanistic Target of Rapamycin*), Interferon- α , Anti-CD20 und andere Biologika zur Modulation des Immunsystems, Statine usw. aufgeführt (3, 13).

Eine kurze Literaturrecherche in PubMed mit der weit gefassten Suchanfrage «pneumonitis AND abemaciclib» ergab sieben Fallberichte (14–20). Die wichtigsten Merkmale dieser Fälle sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. In einem Fallbericht wird eine Patientin beschrieben, die rund 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit Abemaciclib eine eosinophile Pneumonie entwickelte (14). In einem anderen Fall wurde eine Patientin beschrieben, die zehn Monate nach Beginn der Behandlung mit Abemaciclib eine organisierende Pneumonie entwickelte, wobei die Bildgebung eine Milchglastrübung, die bronchoalveoläre Lavage (BAL) eine überwiegend lymphozytäre Entzündung und die

transbronchiale Lungenbiopsie eine Alveolitis und Epithelzellschäden ergab (15). In den beiden zuvor genannten Fällen verbesserte sich das Ergebnis nach dem Absetzen des Arzneimittels und der Gabe von Kortikosteroiden. Ein dritter Fall betraf eine Patientin, die etwa zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Abemaciclib eine Pneumonie entwickelte, die nach Absetzen der Behandlung und vorübergehender Kortikosteroidtherapie ebenfalls günstig verlief (16). Ein aktueller Fall betraf eine 82-jährige Frau, die etwa drei Jahre nach Beginn einer Abemaciclib-Behandlung aufgrund eines Brustkrebsrezidivs ärztlichen Rat wegen Husten und allgemeinem Unwohlsein einholte. Eine CT-Untersuchung des Brustkorbs deutete auf eine organisierende Pneumonie, was durch eine anschliessende transbronchiale Lungenbiopsie bestätigt wurde. Ähnlich wie in unserem Fall wurde eine diffuse lymphozytäre Infiltration sowie eine intraalveoläre Fibrose festgestellt (17). Bei zwei der sieben Patienten wurden bei der BAL eine erhöhte Eosinophilenzahl beobachtet (14, 18). Obwohl sich eine DI-ILD bei derselben Ursache in unterschiedlichen Krankheitsbildern äussern kann, schliesst diese Beobachtung auch ein früheres Stadium der Schädigung nicht aus, das zu einer organisierenden Pneumonie führen könnte, mit einer lymphozytären Infiltration in einem subakuten Stadium. Die Art der Zellinfiltrate und ihre Verteilung können bei einer bestimmten Ursache variieren, je nachdem, ob es sich um einen akuten, subakuten oder chronischen Prozess handelt. Bei vermuteter DI-ILD ist die transbronchiale Biopsie eher letztes Mittel nach Beobachtungsmethoden (diagnostische Bildgebung, *Dechallenge*) oder weniger invasiven Untersuchungen (BAL-Analyse). Diese konservativeren Ansätze liefern aber weniger Einzelheiten über Infiltrations- und/oder Zerstörungsprozesse und können Schwierigkeiten bei der Charakterisierung von DI-ILD nicht immer ausräumen.

In einer auf dem *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* basierenden Studie gehörte die ILD zu den fünf häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Abemaciclib: Über einen Zeitraum von sieben Jahren handelte es sich bei 163 (2,2 %) von 7563 unerwünschten Wirkungen um eine ILD (21).

Auch in einer japanischen Pharmakovigilanz-Studie lag der Fokus auf der ILD und Abemaciclib. Die Studie zählte 82 (1,7 %) Fälle von interstitieller Pneumonitis unter 4700 spontan gemeldeten unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit einer Abemaciclib-Behandlung (46 schwerwiegende Fälle, 13 mit tödlichem Ausgang), wobei eine sehr variable Zeit bis zum Auftreten festgestellt wurde (die Mehrheit trat innerhalb von fünf Monaten auf, aber mit einer sehr grossen Streuung zwischen 1 Woche bis 48 Wochen) (22).

In einer japanischen Studie mit einer retrospektiven Kohorte wurden über einen Zeitraum von einem Jahr 59 Fälle von durch Abemaciclib verursachter ILD festgestellt, darunter acht mit tödlichem Verlauf (23). Wie in der Pharmakovigilanzstudie war die Zeit bis zum Auftreten der Symptome sehr unterschiedlich, mit einem Median von 133 Tagen und einer Spannweite von 87 bis 224 Tagen. Bei etwa zwei Drittel der identifizierten Fälle deuteten die CT-Scans auf eine organisierende Pneumonie. Die Autoren schätzten die Inzidenz der durch Abemaciclib verursachten ILD auf etwa 5 % und die Sterblichkeitsrate auf 0,7 %. Eine dritte japanische Studie untersuchte das Auftreten und die klinischen Merkmale der durch CDK-4/6-Inhibitoren verursachten ILD in einer retrospektiven Kohorte von 224 Patienten (von denen acht Patienten zwei CDK-4/6-Inhibitoren erhalten hatten) (24). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 607 Tagen wurde bei 8,0 % der Patienten (18/224) eine ILD festgestellt: bei 6,5 % (12/185) der mit Palbociclib behandelten und bei 13 % (6/47) der mit Abemaciclib behandelten Patienten. Fünf der sechs Abemaciclib-Fälle wiesen radiologische Befunde einer organisierenden Pneumonie auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ILD lag bei 178 Tagen (Spannweite: 14–750 Tage). Es wurde keine signifikante Korrelation gefunden zwischen der Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung und den Hintergrundfaktoren Alter (>50 vs. ≤50 Jahre), interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, Lungenmetastasen, Vorgeschichte mit Rauchen oder Strahlentherapie des Brustkorbs. Die begrenzte Patientenzahl der beiden letztgenannten Kohorten könnte der Grund für die dort festgestellte höhere Inzidenz von Abemaciclib-bedingter ILD sein,

die in der Schweizer Fachinformation aufgrund klinischer Studien mit 3 % angegeben wird.

Während hämatologische und intestinale unerwünschte Wirkungen wegen der hemmenden Wirkung von CDK-4/6-Inhibitoren auf den Zellzyklus bei sich sehr schnell teilenden Zellen zu erwarten sind, lassen sich die Mechanismen der Entstehung von Lungenschäden durch CDK-4/6-Inhibitoren weniger leicht erklären und werden nicht klar verstanden. Experimentelle Daten zu Mäusen deuten darauf hin, dass sie nicht nur den Zellzyklus blockieren. Sie könnten auch eine Anti-Tumor-Immunreaktion, die Produktion von Typ-III-Interferonen, die Rekrutierung von Entzündungszellen (Makrophagen) und die Unterdrückung regulatorischer T-Lymphozyten (25–27) bewirken. Diese Ergebnisse sprechen für eine Dysregulation des Immunsystems als möglichen Mechanismus, der mit CDK-4/6-Inhibitoren assoziierten pulmonalen Entzündungsreaktionen zugrunde liegt. Es ist ein Klasseneffekt zu erwarten, doch interessanterweise haben vier Autoren Disproportionalitätsanalysen in der FAERS-Datenbank (und in einer der Studien zusätzlich in der Datenbank der Weltgesundheitsorganisation VigiBase) durchgeführt und Unterschiede in den Sicherheitsprofilen zwischen den CDK-4/6-Inhibitoren gefunden, wobei Abemaciclib am häufigsten mit Pneumonitis und ILD in Verbindung gebracht wird (28–31).

Nach den Empfehlungen des Herstellers hängt die Behandlung von Abemaciclib-bedingten Lungenschäden von der Schwere des klinischen Bildes ab (7). Bei Toxizität des Grades 1 und 2 kann die Behandlung ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden (entweder 150 mg oder 200 mg zweimal täglich). Bei Fällen schwererer Toxizität (Grad 3 und 4) sollte die Behandlung unterbrochen und später mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden (Reduzierung auf mindestens 50 mg zweimal täglich). Häufig wird auch eine vorübergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden empfohlen (25).

Für die Lungenschädigung im hier beschriebenen Fall ist ein ursächlicher Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, namentlich Leuprorelin und Letrozol, wenig

wahrscheinlich. Weder in der Literatur noch in den Angaben des Herstellers gibt es Hinweise auf einen vermuteten Zusammenhang zwischen Letrozol und ILD. Die Hersteller von Leuprorelin erwähnen zwar die ILD als mögliche unerwünschte Wirkung, es gibt aber kaum veröffentlichte Fallberichte (mit Leuprorelin allein oder in Kombination mit Bicalutamid), und die Zeit bis zum Auftreten der Symptome war kürzer als im vorliegenden Fall (32, 33). Ausserdem wurde über eine subjektive Verbesserung der Symptome (Fatigue, Atemnot) nach dem Absetzen von Abemaciclib und vor Beginn der Kortikosteroidbehandlung berichtet, die Behandlungen mit Leuprorelin und Letrozol wurden dagegen fortgesetzt. Bei der hier beschriebenen Patientin kommt als alternativer Faktor nur die externe Strahlentherapie in Frage, bei der Läsionen nicht ausgeschlossen werden können (34). Ob eine frühere (lange zurückliegende) Exposition durch eine konventionelle Chemotherapie die Anfälligkeit für eine durch Abemaciclib verursachte ILD zu einem späteren Zeitpunkt erhöht, ist eine offene Frage.

Schlussfolgerung

Die Behandlung mit Abemaciclib ist die wahrscheinliche Ursache für die Entwicklung der Pneumonitis dieser Patientin, während eine Beteiligung anderer Behandlungen unwahrscheinlich scheint. Die Beschreibungen der veröffentlichten klinischen Fälle von durch Abemaciclib verursachter ILD sind wenig detailliert, mit unzureichenden Informationen über die Abemaciclib-Dosis, vorbestehende Lungenerkrankungen oder entsprechende Risikofaktoren, Begleitmedikationen oder frühere Arzneimittelexpositionen sowie Begleiterkrankungen und Merkmale der Patienten (Gewicht, ethnische Zugehörigkeit). Zunehmend verfügbare Real-World-Daten deuten darauf hin, dass in klinischen Studien die Gesamtinzidenz von durch Abemaciclib verursachter ILD möglicherweise unterschätzt wurde. Die Sicherheitsprofile der einzelnen CDK-4/6-Inhibitoren scheinen unterschiedlich, es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um zu beurteilen, ob mit Abemaciclib tatsächlich ein grösseres Risiko für Lungenschäden verbunden ist. Dies unterstreicht die Bedeutung eines frühzeitigen

klinischen Verdachts bei Patienten, die mit Abemaciclib oder einem anderen CDK-4/6-Hemmer behandelt werden und über Dyspnoe oder andere Atemwegssymptome klagen, sowie die Wichtigkeit detaillierter Fallberichte. Abemaciclib-bedingte Lungenschäden können

sich auch erst nach längerer Behandlungsdauer entwickeln, weshalb es wichtig ist, während des gesamten Therapieverlaufs wachsam zu bleiben.

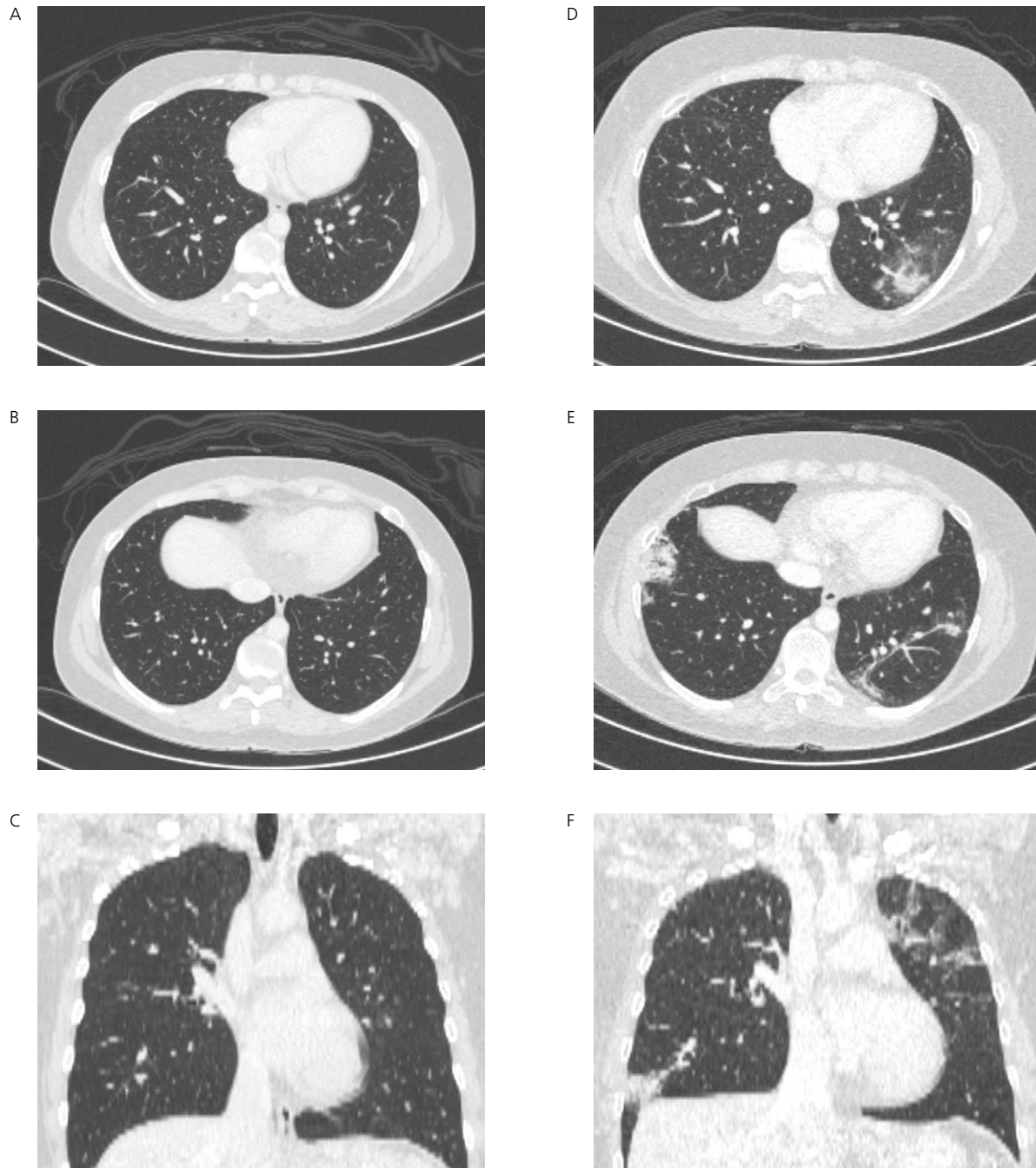


Abbildung 1: PET-CT-Aufnahme vor der Abemaciclib-Therapie (Felder A, B und C) und PET-CT-Aufnahme acht Monate nach Beginn der Abemaciclib-Therapie (Felder D, E und F) mit neuen bilateralen peripheren polymorphen Konsolidierungsbereichen.

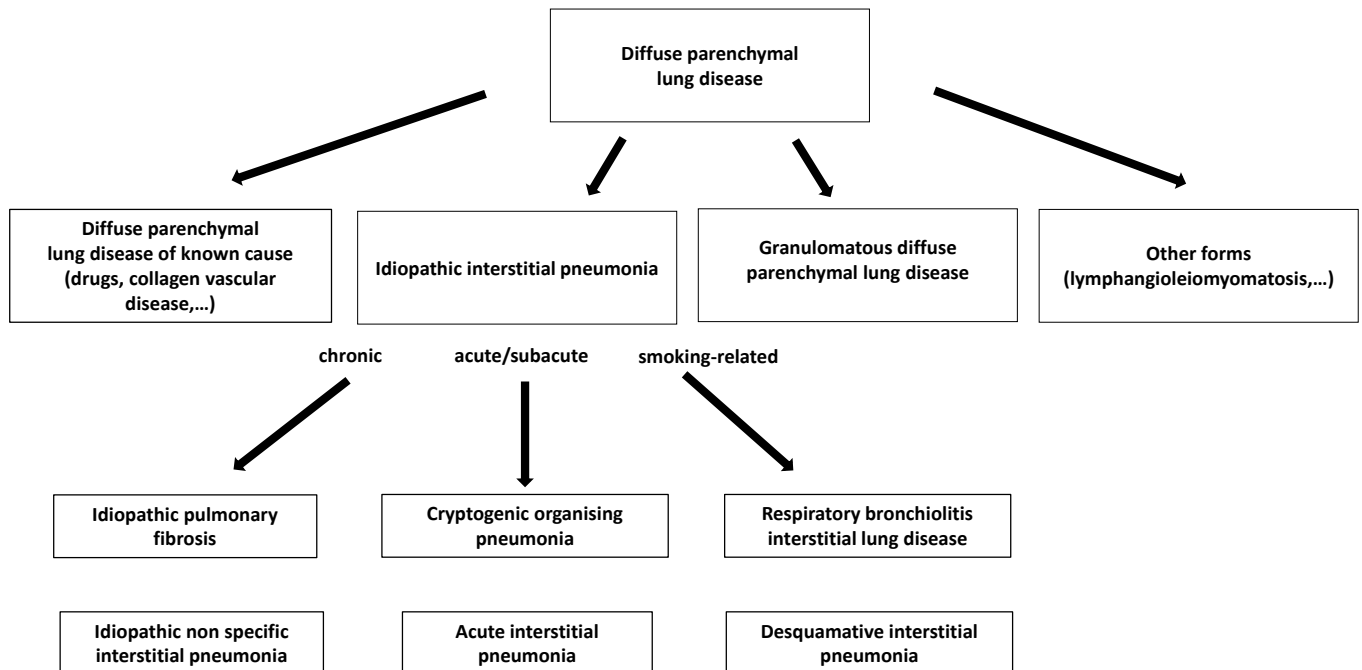


Abbildung 2: Klassifizierung der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankung nach der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society*. Diese Abbildung ist den Referenzen 4 und 5 entnommen.

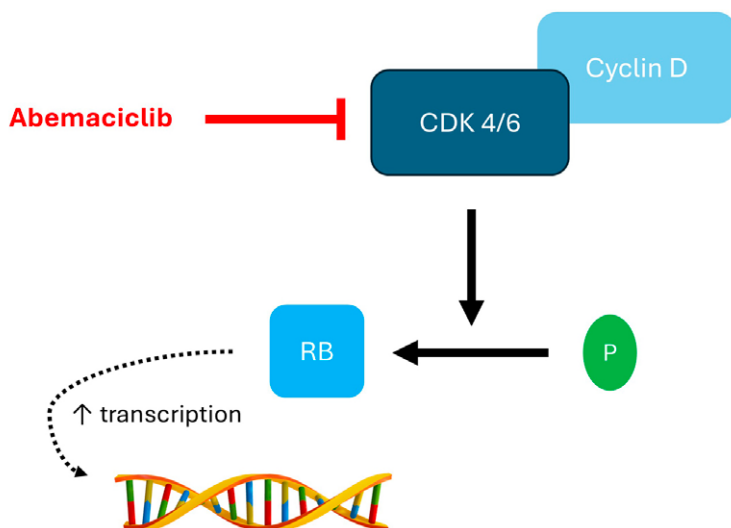


Abbildung 3: Unter normalen Bedingungen bilden die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Komplex mit Cyclin D, das die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) katalysiert, ein wichtiger Schritt des Zellzyklus. CDK-4/6-Inhibitoren wie Abemaciclib blockieren die Phosphorylierung des Rb-Proteins und hemmen damit das Fortschreiten des Zellzyklus. Diese Abbildung wurde aus Referenz 6 übernommen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Fallberichte, die in der PubMed-Datenbank mit der Suchanfrage “pneumonitis AND abemaciclib” gefunden wurden

Case	Age	Dosage	Time to onset	Clinical data	Pulmonary imaging	Pathology or cytology	Outcome	Ref.
I	82 years	50 mg once a day	3 years	persistent cough and malaise	bilateral ground-glass opacities and consolidations	diffuse lymphocytic infiltration accompanied by polypoid intra-alveolar fibrosis	marked improvement after abemaciclib discontinuation alone	17
II	85 years	not available	2 years	nonproductive cough and progressive shortness of breath	background subpleural reticulation with underlying fibrosis and peri-bronchial thickening	not available	fatal	19
III	42 years	not available	3 months	dry cough, dyspnoea and pyrexia	bilateral patchy consolidation with upper lobe dominance	broncho-alveolar lavage with increased level of eosinophils	pneumonitis quickly improved with prednisolone and abemaciclib withdrawal	18
IV	77 years	not available	not available	chest pain and shortness of breath	pneumonitis located in the upper bilateral lobes	not available	discharge from hospital within two weeks after stopping abemaciclib and starting steroids	16
V	40 years	not available	10 months	no symptoms	bilateral multiple non-segmental ground glass opacities and consolidations	broncho-alveolar lavage with lymphocytosis	no radiographic anomaly after withdrawal of abemaciclib and six weeks of steroid therapy	15
VI	45 years	not available	2 weeks	mild cough	ground-glass opacity in the lower lobe of right lung	broncho-alveolar lavage with increased level of eosinophils	disappearance of ground-glass opacity after withdrawal of abemaciclib and four months of steroid therapy	14
VII	65 years	150 mg twice a day	1 month	shortness of breath and fever	emphysematous changes and interstitial fibrotic changes seen in both lower lobes	none	fatal	20

Literatur

- 1 <https://www.pneumotox.com/pattern/view/51.d/organizing-pneumonia-pattern-an-area-or-areas-of-consolidation-on-imaging> (last consulted on 13.02.2025).
- 2 Cherian SV, Patel D, Machnicki S, et al. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia: A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. *Chest*. 2022;162(1):156–178. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.659>.
- 3 Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102776. Published 2022 Oct 27. <https://doi.org/10.1183/13993003.02776-2021>.
- 4 American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277–304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>.
- 5 <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation> (last consulted on 14.02.2025).
- 6 Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(12):1501–1520. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00930-x>.
- 7 <https://swissmedicinfo.ch> (last consulted on 18.01.2025).
- 8 <https://www.micromedexsolutions.com/> (last consulted on 18.01.2025).
- 9 “FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer” available at <https://www.fda.gov/media/130787/download> (last consulted on 26.02.2025).
- 10 “CDK4/6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib, ribociclib): reports of interstitial lung disease and pneumonitis, including severe cases” available at <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cdk4-slash-6-inhibitors-abemaciclib-palbociclib-ribociclib-reports-of-interstitial-lung-disease-and-pneumonitis-including-severe-cases> (last consulted on 26.02.2025).
- 11 Jazieh KA, Budd GT, Dalpiaz N, Abraham J. Can CDK4/6 inhibitors cause fatal lung injury? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(11):917–919. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1674651>.
- 12 Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and interstitial lung disease in the FDA adverse event reporting system: a pharmacovigilance assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(1):219–227. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06001-w>.
- 13 Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356. Published 2018 Oct 15. <https://doi.org/10.3390/jcm7100356>.
- 14 Mitarai Y, Tsubata Y, Hyakudomi M, Isoe T. Drug-Induced Eosinophilic Pneumonia as an Adverse Event of Abemaciclib. *Cureus*. 2022;14(1):e21741. Published 2022 Jan 30. <https://doi.org/10.7759/cureus.21741>.
- 15 Okayasu K, Kawasaki T, Kumagai J, Miyazaki Y. Clinicoradiological course of abemaciclib-induced pneumonitis with histology findings. *BMJ Case Rep*. 2023;16(5):e254349. Published 2023 May 2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-254349>.
- 16 Hunt A, Haque W, Pino R, Farach A, Butler EB, Teh BS. Radiation Pneumonitis, Really? A Case of Pulmonary Toxicity from CDK4/6 Inhibitor. *Anticancer Res*. 2023;43(8):3539–3542. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16531>.
- 17 Kaburaki S, Tanaka T, Murata A, et al. The Histopathology of Abemaciclib-Induced Interstitial Lung Disease: A First Case Report With Transbronchial Lung Cryobiopsy. *Breast Cancer (Auckl)*. 2024;18:11782234241301314. <https://doi.org/10.1177/11782234241301314>.
- 18 Ogata, H., Koga, C., Yanagihara, T., Moriuchi, Y., Enokizu-Ogawa, A., Ishimatsu, A., Otsuka, J., Taguchi, K., Moriwaki, A., Tokunaga, E., & Yoshida, M. (2024). Relapsing eosinophilic pneumonia in a patient with recurrent breast cancer receiving abemaciclib plus endocrine therapy. *Respirology case reports*, 12(3), e01320. <https://doi.org/10.1002/rcr2.1320>.
- 19 Burrows, J. T., & Lantz, R. (2024). Chronic Use of Abemaciclib Leading to Breathlessness and Demise: A Case Report. *Cureus*, 16(7), e64774. <https://doi.org/10.7759/cureus.64774>.
- 20 Ashraf, S., Biglow, L., Dotson, J., & Tirona, M. T. (2022). Pneumonitis and cellular immunodeficiency triggered by the CDK 4/6 inhibitor Abemaciclib. *Translational breast cancer research: a journal focusing on translational research in breast cancer*, 3, 9. <https://doi.org/10.21037/tbcr-21-19>.
- 21 Lin W, Zeng Y, Weng L, Yang J, Zhuang W. Comparative analysis of adverse events associated with CDK4/6 inhibitors based on FDA's adverse event reporting system: a case control pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1):47. Published 2024 Aug 9. <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00770-6>.
- 22 Chen Y, Noma S, Taguchi Y, et al. Characteristics of interstitial lung disease in patients from post-marketing data on metastatic breast cancer patients who received abemaciclib in Japan. *Breast Cancer*. 2021;28(3):710–719. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01207-8>.

- 23**
Nakayama S, Yoshizawa A, Tsurutani J, et al. Real-world incidence of and risk factors for abemaciclib-induced interstitial lung disease in Japan: a nested case-control study of abemaciclib-induced interstitial lung disease (NOSIDE). *Breast Cancer*. 2025;32(1):177–185. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01648-5>.
- 24**
Funasaka C, Naito Y, Kusuhara S, et al. Clinical features of CDK4/6 inhibitor-related interstitial lung disease in patients with breast cancer: a case series study. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53(2): 105–114. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac168>.
- 25**
Schlam I, Giordano A, Tolane SM. Interstitial lung disease and CDK4/6 inhibitors in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(12):1149–1156 <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2288147>.
- 26**
Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*. 2017;548(7668):471–475. <https://doi.org/10.1038/nature23465>.
- 27**
Birnhuber A, Egemnazarov B, Biasin V, et al. CDK4/6 inhibition enhances pulmonary inflammatory infiltration in bleomycin-induced lung fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):167. Published 2020 Jul 2. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01433-w>.
- 28**
Peng Y, Zhou Y, Zhou X, Jia X, Zhong Y. A disproportionality analysis of CDK4/6 inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [published correction appears in *Expert Opin Drug Saf*. 2024 Dec 10:1–6. doi: 10.1080/14740338.2024.2441033.]. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;24(1):25–33. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2387323>.
- 29**
Tian X., Chen L., Chen Y., Zhang N. Adverse event profiles of CDK4/6 inhibitors: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2025 ; 1–11. <https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2465852>.
- 30**
Cheng Q, Qi J, Zou S, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor-associated pulmonary toxicity: a disproportionality analysis from 2015 to 2023 based on the FAERS database. *Expert Opin Drug Saf*. Published online February 4, 2025. <https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2461197>.
- 31**
Takeda T, Sugimoto S, Matsumoto J, et al. A comparison between the adverse event profiles of patients receiving palbociclib and abemaciclib: analysis of two real-world databases. *Int J Clin Pharm*. 2024;46(2):536–541. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01687-6>.
- 32**
Tan HE, Lake F. Interstitial pneumonitis secondary to leuprorelin acetate for prostate cancer. *Respirol Case Rep*. 2016;4(2):e00146. Published 2016 Mar 31. <https://doi.org/10.1002/rccr2.146>.
- 33**
Villalba-Cuesta PL, Álvaro-Vegue C, Carrasco-Muñoz CG, Gomis-Goti C, García-Villa A. Interstitial pneumonitis associated with leuprorelin acetate for a prostate cancer: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28(8):1910–1913. <https://doi.org/10.1177/10781552221084058>.
- 34**
Benveniste MF, Welsh J, Godoy MC, Betancourt SL, Mawlawi OR, Munden RF. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease. *Clin Radiol*. 2013;68(6):e275–e290. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.01.013>.

Durch Metronidazol verursachte Leberschäden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom

Oliver Würstlin

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Einleitung

In diesem Artikel werden vorhandene Hinweise auf durch Metronidazol verursachte Leberschäden bei Patienten mit Cockayne-Syndrom zusammengefasst. Bei der Diskussion der Ergebnisse liegt der Schwerpunkt auf der Frage, ob Metronidazol in dieser Patientengruppe eingesetzt werden darf und ob behördliche Massnahmen erforderlich sind.

Metronidazol

Metronidazol (MTZ) ist ein Antibiotikum, das wirksam ist gegen gewisse Protozoen und die meisten anaeroben Bakterien und seit den 1960er Jahren klinisch eingesetzt wird (1). Typische Indikationen sind gastrointestinale Infektionen, zum Beispiel durch *Clostridium difficile* (2) oder der Einsatz im Rahmen einer Kombinationstherapie gegen Infektionen durch *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (3), bakterielle Vaginosen (4) sowie Protozoen-Infektionen wie Trichomoniasis (4) und intestinale Amöbiasis (5). Angewendet wird es auch bei allen Formen der Rosacea, in der Regel als topische Therapie (6).

Cockayne-Syndrom

Das CS ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Erstmals beschrieben wurde sie 1936 von Edward Cockayne als «Kleinwuchs mit Netzhautatrophie und Taubheit» (7). Die Diagnose stützt sich in der Regel auf typische Symptome, Bildgebung des zentralen Nervensystems und neurophysiologische Tests (8). Die Bestätigung der Diagnose durch zelluläre Funktionstests wurde möglich, nachdem in den späten 1970er und frühen 1980er Jahren entdeckt worden war, dass Cockayne-Zellen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber UV-Licht aufweisen (9). Dies zeigt sich insbesondere in einer fehlenden Erholung der RNA-Synthese

nach UV-Bestrahlung (10) als Folge eines Defekts der transkriptionsgekoppelten Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER).

Eine wegweisende Übersichtsarbeit von Nance und Berry (11) definierte erstmals klinische Diagnosekriterien; später wurden Anpassungen zur Verbesserung der Spezifität und Sensitivität vorgeschlagen (12) (siehe Tabelle 1). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass auch gastrointestinale Symptome häufig sind (und oft eine Ernährung über eine Magensonde erfordern) (8). MTZ wird, obwohl nicht empfohlen, häufig empirisch zur Behandlung einer vermuteten Gastroenteritis verschrieben (13).

Aus praktischen Gründen (14) wird das CS in der Regel in 3 Schweregrade klassifiziert – Typ 1/klassisches CS; Typ 2/early-onset CS; Typ 3 mildes/atypisches/late-onset CS (11) – auch wenn es grosse Unterschiede in der Ausprägung der Symptome gibt und die Schweregrade von CS eher stetig ineinander übergehen (12). Es wurden auch weitere Schweregrade vorgeschlagen (15).

Bei CS liegt eine Mutation von CSB (ERCC6) (16) oder CSA (ERCC8) vor (17), die beide an der DNA-Reparatur beteiligt sind. CSB-Mutationen sind verantwortlich für ~70 % der CS-Fälle, CSA-Mutationen für ~30 %. Das CS gehört, zusammen mit *Xeroderma pigmentosum* (XP), Trichothiodystrophie (TTD) und assoziierten Varianten und Überlappungssyndromen, zu den sehr seltenen Erkrankungen mit einem Defekt der NER, die Mutationen von für NER-Proteine codierenden Genen aufweisen (18). Die Inzidenz des CS wird auf 2,7 pro Million Lebendgeburten in Westeuropa (19) und 2,77 pro Million Lebendgeburten (und eine Prävalenz von 1 zu 2'500'000) in Japan (14) geschätzt, was darauf hindeutet, dass CS nicht ethnisch oder regional gehäuft auftritt.

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien für CS

	Nance and Berry, 1992 (11)	Laugel, 2013 (12)
Major criteria	Developmental delay	Developmental delay
	Growth failure	Progressive growth failure
	-	Progressive microcephaly
Minor criteria	Cutaneous photosensitivity	Cutaneous photosensitivity
	Pigmentary retinopathy and/or cataracts	Pigmentary retinopathy and/or cataracts
	Sensorineural hearing loss	Progressive sensorineural hearing loss
	Dental caries	Enamel hypoplasia
	Cachectic dwarfism	-
	-	Enophthalmia
Exclusion criteria	Absence of microcephaly at 3 years of age	-

Ergebnisse

Fälle

2015 veröffentlichten Wilson et al. eine Fallserie, bei der zum ersten Mal akutes Leberversagen bei Patienten mit CS nach der Verabreichung von MTZ beschrieben wurde (20): die Serie umfasst acht Fälle aus der *Cockayne Syndrome Natural History Study*, drei davon mit tödlichem Ausgang. Die Autoren konnten keine Patienten identifizieren, bei denen Metronidazol nicht zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt hätte. Drei weitere Fälle von Leberversagen bei CS-Patienten wurden von Ataee et al., 2020 (21) und Hunaut et al., 2022 (22) beschrieben (siehe Tabelle 2, erster Teil).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass trotz der Seltenheit von Erkrankungen mit Defekten der NER auch zwei Fallberichte MTZ-induzierter Hepatotoxizität bei Patienten mit XP bzw. XP/TTD-Overlap-Syndrom publiziert wurden (23, 24) (siehe Tabelle 2, zweiter Teil).

Tabelle 2: Fälle von Hepatotoxizität bei Patienten mit Cockayne-Syndrom (erster Teil) und XP/TTD Patienten (zweiter Teil)

Reference	Patient age in years, sex	Indication / time to onset / time to complete recovery
(20)	19, m	Suspected GI infection / TTO 1 d Recovery: n/a, fatal (11d)
	18, f (twins)	Suspected GI infection / TTO 2d Recovery: n/a, fatal (6d)
		Suspected GI infection / TTO 2d Recovery: n/a, fatal (6d)
	21, f	Suspected GI infection / TTO ~3d Recovery: «survived» after severe complications
	(4 other patients)	Suspected GI infection / TTO unknown Recovery: all gradually recovered (no details available)
(21)	2, m	Gastroenteritis / TTO 2d Recovery: n/a, fatal (4d)
	5, m	Dental infection / TTO 3d Recovery: >4 weeks
(22)	21, m	Tooth extraction / TTO 9d Recovery: 6 weeks
(23)	44, m (XP)	Aspiration pneumonia / TTO 3d Recovery: n/a (liver function recovered after 4 weeks, but patient died of nosocomial pneumonia)
(24)	16, f (XP/TTD overlap)	Persistent lower respiratory infection / TTO 5d Recovery: 16 weeks

Experimentelle Evidenz

Wilson et al., 2015 (20) und Abiona et al., 2021 (24) gingen der Frage nach, ob die Metronidazol-Empfindlichkeit eine intrinsische Eigenschaft von Zellen mit einem Defekt der NER ist (siehe Abbildung 1). Fibroblasten wurden 4 Tage bzw. 24 Stunden mit 5 mg/ml MTZ behandelt. Die Empfindlichkeit wurde anhand der Zellüberlebensrate nach zwei bzw. drei Wochen bestimmt. In beiden Experimenten war die Empfindlichkeit der

CS-Spenderfibroblasten gegenüber MTZ höher als bei normalen Kontrollen (Abbildung 1, links, gestrichelte Linien, und rechts, dritter Balken).

Die Fibroblasten des Patienten mit XP/TTD-Overlap-Syndrom waren sogar noch empfindlicher (Abbildung 1, rechts, vierter Balken). Bei einem TTD-Spender und einem XP-Spender war die Empfindlichkeit jedoch ähnlich wie bei den Kontrollen (Abbildung 1, rechts, fünfter und sechster Balken).

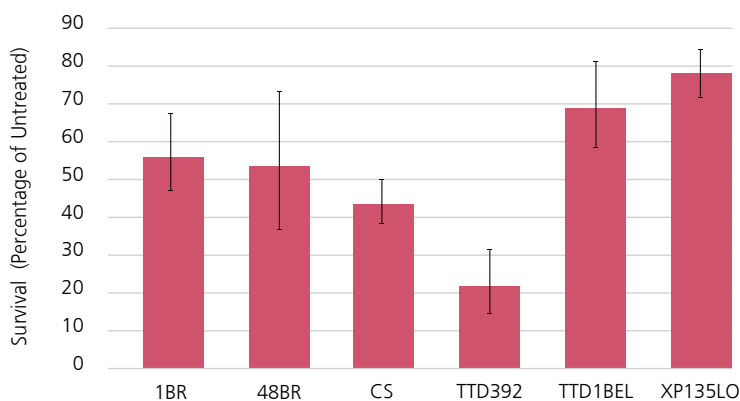
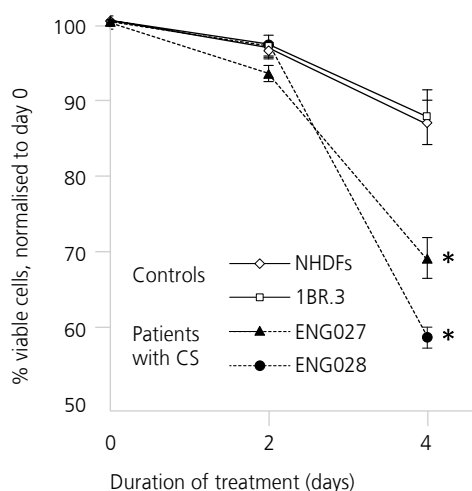


Abbildung 1:

Links: Lebensfähigkeit von Fibroblasten bei Exposition gegenüber 5 mg/ml Metronidazol: Kontrollen (NHDF und 1BR.3, offene Symbole) und Patienten mit CS (ENG027 und ENG028, ausgefüllte Symbole). Topische Metronidazol-Präparate enthalten in der Regel 7,5 mg/ml. Werte entsprechen Mittelwert $\pm$ SEM für 3 Wiederholungen. *Signifikanter Unterschied zu den Kontrollen an Tag 4 ($P < 0,005$ mit einem Zweistichproben-t-Test) (20).

Rechts: Das Überleben von Fibroblasten, die während 24 Stunden mit 5 mg/ml Metronidazol behandelt wurden, wurde mit dem Überleben von unbehandelten Zellen verglichen (Mittelwert $\pm$ SEM). 1BR und 48BR: normale Spender; CS: kombinierte Daten von zwei CS-Spendern; TTD392: XP/TTD-Überlappungspatient aus Fallbericht; TTD1BEL: TTD-Spender; XP135LO: XP-Spender (24).

Diskussion

MTZ scheint bei CS-Patienten sehr häufig oder sogar immer zu einer Schädigung der Leber zu führen. Im Gegensatz dazu sind durch MTZ verursachte Leberschäden in der Normalbevölkerung sehr selten: trotz der weit verbreiteten Anwendung sind bisher nur wenige Fallberichte publiziert worden (25–33), und die Kausalität ist oft schwer zu beurteilen, z. B. aufgrund der gleichzeitigen Verabreichung anderer Arzneimittel (in mehreren dieser Fallberichte wird z. B. von Hepatotoxizität

nach der Gabe von Spiramycin-Metronidazol-Kombinationspräparaten berichtet, die häufig zur Behandlung von Parodontitis eingesetzt werden (33)).

Nicht nur die Auftretenshäufigkeit unterscheidet sich erheblich, sondern auch der Verlauf. Bei CS-Patienten setzt die Wirkung normalerweise schneller ein, und es kommt häufiger zu schwerwiegenden oder sogar tödlichen Folgen. Die histologischen Befunde bei betroffenen CS-Patienten sind einheitlich (22). Der Schluss

ist daher zulässig, dass die Leberschädigung durch MTZ eine krankheitsspezifische unerwünschte Wirkung des CS ist und dass der Pathomechanismus mit dem dem CS zugrundeliegenden Defekt zusammenhängt (20) (im Gegensatz zu einer immunvermittelten Schädigung bei einer idiosynkratischen durch Arzneimittel verursachten Leberschädigung (34)). Die verfügbaren experimentellen Daten (20, 24) scheinen diese Hypothese zu bestätigen.

Alle bekannten Fallberichte betreffen den systemischen Einsatz von MTZ (20, 21, 22). Bei bestimmten Indikationen werden jedoch nicht-systemische (vaginale und topische) MTZ-Formulierungen verwendet (4, 6). In PK-Studien wird die Bioverfügbarkeit von vaginal appliziertem MTZ auf rund 20 % (35) bis 56 % (36) geschätzt. Systemisch verfügbare Wirkstoffmengen in dieser Grössenordnung sind sicherlich nicht unerheblich, wenn man bedenkt, dass schwerwiegende oder tödlich verlaufende Leberschäden bei CS-Patienten bereits nach einer einzelnen MTZ-Dosis beobachtet wurden (20).

In PK-Studien mit topischem MTZ bei gesunden Personen war die systemische Bioverfügbarkeit sehr gering (unveröffentlichte Daten). Hingegen zeigte eine andere Studie bei einer Brustkrebspatientin, die eine 1 %ige Salbe auf ulzerös geschädigte Haut (zur Bekämpfung des Hautgeruchs) auftrug, ähnliche Plasmakonzentrationen wie nach oraler Verabreichung (37). Dies zeigt, dass unter ungünstigen Umständen auch topische MTZ-Präparate ein inakzeptables Risiko für CS-Patienten darstellen könnten, auch weil eine minimale toxische Dosis in dieser Patientengruppe nicht bekannt ist.

MTZ gehört zur Klasse der Nitroimidazol-Antibiotika, die strukturell eng miteinander verwandt sind und den gleichen Wirkmechanismus aufweisen (38). Auch für andere Nitroimidazole, insbesondere Ornidazol, liegen Fallberichte zu Leberschäden vor (39, 40, 41), allerdings nicht bei CS-Patienten. Die FDA ordnete 2021 für die gesamte Arzneimittelklasse eine Kontraindikation für CS-Patienten an (siehe Tabelle 3). Dies deckt sich mit Empfehlungen aus der Literatur (20).

Obwohl die schädliche Wirkung von MTZ bei Patienten mit Cockayne-Syndrom gut belegt ist, sind die Hinweise in den jeweiligen Arzneimittelinformationen je nach Rechtsordnung erstaunlich uneinheitlich (siehe Tabelle 3), teilweise ohne klare Gründe für die Abweichungen. So liegt die systemische Bioverfügbarkeit bei oral verabreichtem MTZ bei fast 100 % (42), so dass eine unterschiedliche Handhabung von oral und intravenös verabreichtem MTZ nicht gerechtfertigt scheint. Wie oben ausgeführt, sollte die Anwendung aller Darreichungsformen von MTZ bei CS-Patienten einheitlich gehandhabt werden.

Schlussfolgerungen

Eine Behandlung mit MTZ setzt CS-Patienten einem inakzeptabel hohen Risiko aus und sollte in jedem Fall vermieden werden (20, 21, 22). Aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft gilt dies für alle Arzneimittel derselben Klasse.

Die bisherigen Erkenntnisse ermöglichen keine eindeutigen Schlussfolgerungen in Bezug auf andere Erkrankungen mit Defekten der NER, äusserste Vorsicht ist jedoch sicherlich geboten (24).

Swissmedic hat deshalb alle Darreichungsformen von MTZ und anderen Nitroimidazolen kontraindiziert. Medizinische Fachpersonen wurden über diese Änderungen im Dezember 2024 mit einer HPC informiert (43). Unseres Wissens ist Swissmedic weltweit die erste Regulierungsbehörde, die solche Massnahmen getroffen hat.

Tabelle 3: Hinweise zu Leberschäden durch Metronidazol bei CS-Patienten in der Arzneimittelinformation verschiedener Rechtsordnungen (Stand: 8/24) (CI: Kontraindikation; W&P: Warnhinweise; n/a: nicht spezifisch reguliert; *: keine gelisteten Produkte)

1	US	CAN	AUS	NZ	SGP	EU / UK
IV	CI	CI	CI	CI	W&P	W&P
oral	CI	CI	W&P	W&P	W&P	W&P
H. pylori indication	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	CI
vaginal	none	W&P	W&P	*	W&P	W&P
topical	none	none	none	none		none
Other nitroimidazoles	CI	*	*	*		

Literatur

- 1** Roe DF. Metronidazole: review of uses and toxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1977) 3, 205–21.
- 2** Deac I et al. The management of *Clostridioides difficile* infection: from empirism to evidence. *Med Pharm Rep.* 2024 Jan 29;97(1):5–11.
- 3** Aldhalei W et al. *Helicobacter pylori*: A concise review of the latest treatments against an old foe. *Cleve Clin J Med.* 2024 Aug 1;91(8):481–487.
- 4** World Health Organization. Recommendations for the treatment of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida albicans*, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts). Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096370>.
- 5** World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: World Health Organization; 2005. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43209>.
- 6** van Zuuren EJ et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 28;2015(4):CD003262.
- 7** Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child* 1936 Feb;11(61):1–8.
- 8** Karikkineth A et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev.* 2017 Jan;33:3–17.
- 9** Schmickel RD et al. Cockayne syndrome: a cellular sensitivity to ultraviolet light. *Pediatrics.* 1977 Aug;60(2):135–9.
- 10** Mayne LV, Lehmann AR. Failure of RNA synthesis to recover after UV irradiation: an early defect in cells from individuals with Cockayne's syndrome and xeroderma pigmentosum. *Cancer Res.* 1982 Apr;42(4):1473–8.
- 11** Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992 Jan 1;42(1):68–84.
- 12** Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev.* 2013 May-Jun;134(5-6):161–70.
- 13** Schierenberg A et al. Antibiotic treatment of gastroenteritis in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 1;74(1):207–213.
- 14** Kubota M et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int.* 2015 Jun;57(3):339–47.
- 15** Natale V. A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. *American Journal of Medical Genetics A*, 155A (2011), pp. 1081–1095.
- 16** Troelstra C et al. ERCC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. *Cell*, 71 (1992), pp. 939–953.
- 17** Henning KA et al. The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIF. *Cell*, 82 (1995), pp. 555–564.
- 18** Cleaver JE, Lam ET, Revet I. Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity. *Nat Rev Genet.* 2009 Nov;10(11):756–68.
- 19** Kleijer W et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst).* 2008 May 3;7(5):744–50.

- 20**
Wilson B et al. Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e706–8.
- 21**
Ataee P, Karimi A, Eftekhari K. Hepatic Failure following Metronidazole in Children with Cockayne Syndrome. *Case Rep Pediatr*. 2020 Jan 29;2020:9634196.
- 22**
Hunaut T et al. Hepatotoxicity of metronidazole in Cockayne syndrome: A clinical report. *Eur J Med Genet*. 2022 Jan;65(1):104388.
- 23**
Vanoli J et al. Metronidazole-induced hepatotoxicity in a patient with xeroderma pigmentosum: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 May 27;101(21):e29416.
- 24**
Abiona A et al. Metronidazole-Induced Hepatitis in a Teenager With Xeroderma Pigmentosum and Trichothiodystrophy Overlap. *Pediatrics*. 2021 Oct;148(4):e2021050360.
- 25**
Fagin ID. Jaundice associated with metronidazole. *JAMA*, 1965;193:1128.
- 26**
Appleby DH, Vogtland HD. Suspected metronidazole hepatotoxicity. *Clin Pharm*. 1983 Jul-Aug;2(4):373-4.
- 27**
Uchihara M et al. A case of metronidazole-induced liver injury. *Acta Hepatol Jpn*, 1984, Volume 25, Issue 12, Pages 1612-1615.
- 28**
Hestin D et al. Metronidazole-associated hepatotoxicity in a hemodialyzed patient. *Nephron*. 1994;68(2):286.
- 29**
Lam S, Bank S. Hepatotoxicity caused by metronidazole overdose. *Ann Intern Med*. 1995 May 15;122(10):803.
- 30**
Björnsson E, Nordlinder H, Olsson R. Metronidazole as a probable cause of severe liver injury. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:252–4.
- 31**
Kancherla D et al. Metronidazole induced liver injury: a rare immune mediated drug reaction. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013;2013:568193.
- 32**
Zhao Z et al. Acute vanishing bile duct syndrome after therapy with cephalosporin, metronidazole, and clotrimazole: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep 8;96(36):e8009.
- 33**
Hussein R et al. Severe hepatotoxicity associated with the combination of spiramycin plus metronidazole. *Arab J Gastroenterol*. 2011 Mar;12(1):44–7.
- 34**
Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *European Journal of Internal Medicine*, 2022 March (97): 26–31.
- 35**
Fredricsson B et al. Systemic concentrations of metronidazole and its main metabolites after intravenous oral and vaginal administration. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24(3):200–7.
- 36**
Cunningham FE et al. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel. *J Clin Pharmacol*. 1994 Nov;34(11):1060–5.
- 37**
Iida J et al. Investigation of the safety of topical metronidazole from a pharmacokinetic perspective. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):89–95.
- 38**
Edwards DL. Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J Antimicrob Chemother* (1993) 31, 9–20.
- 39**
Koşar Y et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Jun;13(6):737–9.
- 40**
Tabak F et al. Ornidazole-induced liver damage: report of three cases and review of the literature. *Liver Int*. 2003 Oct;23(5):351–4.
- 41**
Ersöz G et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2011 Oct;22(5):494–9.
- 42**
Jensen JC, Gugler R. Single- and multiple-dose metronidazole kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 481–7.
- 43**
Swissmedic. HPC – Metronidazole and other nitroimidazoles [Internet]. Berne: Swissmedic; 2024. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc/hpc-metronidazol-und-andere-nitroimidazole.html>.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie, inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom und Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren

Frédérique Rodieux, Nora Ruef, Stephanie Storre

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Was sind PML und PML-IRIS?

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, aber schwerwiegende, potenziell lebensbedrohende und invalidisierende demyelinisierende Infektionskrankheit des zentralen Nervensystems (ZNS). Das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) ist gekennzeichnet durch überschüssige und schlecht regulierte Immunreaktionen gegenüber infektiösen oder nicht-infektiösen Antigenen bei Personen, die sich von einer Immunsuppression erholen.

Was verursacht PML und PML-IRIS?

PML wird durch Reaktivierung des JC-Virus (JCV) verursacht, einem ubiquitären humanen Polyomavirus, das typischerweise in der Kindheit erworben wird und latent in den Nieren und Lymphorganen verbleibt. Das reaktivierte Virus besitzt einen Tropismus für Gliazellen, hauptsächlich Oligodendrozyten (1–5). Die Infektion dieser Zellen führt zu lytischen Läsionen, und die daraus resultierende Demyelinisierung verursacht die neurologischen Zeichen und Symptome der PML. Das inflammatorische Immunrekonstitutionssyndrom nach PML (PML-IRIS) tritt auf, wenn sich das Immunsystem zu erholen beginnt. Diese Erholung kann eine überschüssige oder ungeeignete Immunreaktion gegen JCV-Antigene auslösen, wobei Lymphozyten in das Gehirnparenchym zurückkehren und unverhältnismässige Gewebeschäden verursachen (1–4).

Welche Risikofaktoren für PML und PML-IRIS gibt es?

PML tritt in der Regel auf, wenn das Immunsystem aufgrund einer Grunderkrankung wie Leukämie, einem

Lymphom oder einer HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium (AIDS) geschwächt ist, oder als Folge von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva) oder die Immunfunktion modulieren (Immunmodulatoren). Die vermehrte Anwendung von Behandlungen zur Immunsuppression und Immunmodulation hat dazu geführt, dass arzneimittelassoziierte PML immer häufiger auftreten. Zwar scheint hauptsächlich Natalizumab für arzneimittelinduzierte PML verantwortlich zu sein, es wurden aber auch andere Arzneimittel mit einer JCV-Reaktivierung in Verbindung gebracht. Dazu gehören Dimethylfumarat, Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Ocrelizumab), Tacrolimus, Mycophenolat-Mofeti und Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (S1PRM) (diese Liste ist nicht abschliessend) (1–3, 6–9).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für PML-IRIS gehören eine starke Immunsuppression vor der Immunrekonstitution und eine schnelle Erholung des Immunsystems (10).

Welche klinischen Manifestationen von PML und PML-IRIS gibt es?

Die neurologische Manifestation der PML ist vielfältig und komplex. Die Patienten können verschiedene Symptome zeigen, unter anderem eine veränderte mentale Verfassung, motorische Defizite, Ataxie der Gliedmassen, Gangataxie, Ungeschicklichkeit und visuelle Symptome wie Hemianopsie und Diplopie. Sehstörungen sind besonders häufig und betreffen einen erheblichen Teil der Patienten. Die anfänglichen Symptome können je nach Patient sehr unterschiedlich sein, je nach Ort der Läsionen in der weissen Substanz des ZNS. Die PML kann im Frühstadium asymptomatisch sein.

Die Krankheit nimmt in der Regel einen progressiven Verlauf, wobei sich die neurologische Situation bei den meisten Patienten rasch verschlechtert. Die Prognose ist schlecht, da viele Patienten innerhalb von 6–9 Monaten nach dem Auftreten der Symptome der Krankheit erliegen, obwohl Verlauf und Schweregrad in den einzelnen Fällen sehr unterschiedlich sein können (11, 12).

Bei Patienten mit einer reversiblen Ursache für die Immunsuppression kann es in den PML-Läsionen zu einer Entzündungsreaktion kommen. Klinisch äussert sich PML-IRIS durch einen Neuausbruch oder eine paradoxe klinische Verschlechterung der PML-Symptome trotz Wiederherstellung des Immunsystems (4).

Wie werden PML und PML-IRIS diagnostiziert?

Patienten mit subakuten neurologischen Defiziten im Rahmen einer Immunsuppression oder immunmodulatorischen Therapie sollten auf eine mögliche PML untersucht werden. Die Diagnose stützt sich auf die Magnetresonanztomographie (MRI) des Gehirns und die Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor). MRI-Aufnahmen mit Kontrastmittel zeigen asymmetrische fokale oder multifokale Läsionen der weissen Substanz. Der Liquor wird mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf DNA des JC-Virus untersucht. Ein positives Ergebnis in Verbindung mit kompatiblen Befunden der Bildgebung des ZNS ist nahezu pathognomonisch (13). Die Diagnose von PML-IRIS erfolgt ebenfalls klinisch und wird durch MRI-Befunde mit Kontrastverstärkung gestützt, die PML-Läsionen, ein periläsionales Ödem und einen Masseneffekt zeigen (4, 14).

Wie werden PML und PML-IRIS behandelt?

Es gibt keine spezifische Behandlung für PML. Die Behandlung konzentriert sich in erster Linie auf eine unterstützende Betreuung und die Wiederherstellung des Immunsystems. Bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie ist, falls möglich, das Absetzen oder die Reduzierung des immunsuppressiven Mittels zentral,

um eine Erholung des Immunsystems zu ermöglichen. Zur Behandlung von PML-IRIS werden Kortikosteroide eingesetzt, um die Entzündung zu lindern, gleichzeitig wird so weit wie möglich eine Erholung des Immunsystems angestrebt.

Was sind S1PRM?

S1PRM sind eine Klasse pharmakologischer Wirkstoffe, die selektiv Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1PR) binden und modulieren. Diese Rezeptoren sind am Transport von Immunzellen, an der Aufrechterhaltung der Gefässintegrität und an Entzündungsprozessen beteiligt. Indem sie die Funktion dieser Rezeptoren verändern, modulieren S1PRM die Migration von Lymphozyten und anderen Immunzellen und werden vor allem zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS) und entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa (CU) eingesetzt. In der Schweiz sind für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger MS und/oder CU die fünf S1PRM Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod und Etrasimod zugelassen.

Was ist neu für die Verschreibenden?

Swissmedic gibt regelmässig aktualisierte Arzneimittelinformationen (sowohl Fach- als auch Patienteninformationen) heraus, die auf den aktuellsten Daten aus verschiedenen Quellen wie der wissenschaftlichen Literatur und Pharmacovigilance-Meldungen basieren. Dieses Verfahren stellt sicher, dass medizinische Fachpersonen und Patienten Zugang zu aktuellen, zuverlässigen Informationen haben, was zu einer sicheren und wirksamen Anwendung von Arzneimitteln beiträgt.

Während PML eine bekannte unerwünschte Wirkung der Klasse der S1PRM (15) ist, auf die auch in den Arzneimittelinformationen (sowohl in den Fachinformationen als auch in den Patienteninformationen) mit Erwähnung von Symptomen, Risikofaktoren und Vorsichtsmassnahmen hingewiesen wird, wurden kürzlich in der Literatur neue Daten über PML-IRIS nach Behandlungen mit S1PRM publiziert (16–18), und es wurden Fälle in

verschiedenen Pharmacovigilance-Datenbanken gemeldet, unter anderem in VigiBase (Pharmacovigilance-Datenbank der WHO) und FAERS (FDA-Meldesystem für unerwünschte Ereignisse). Wegen der Schwere dieser Erkrankungen und einem möglichen Klasseneffekt aufgrund des gemeinsamen Wirkmechanismus haben mehrere Zulassungsbehörden, darunter auch Swissmedic, Aktualisierungen der Arzneimittelinformationen (sowohl Fach- als auch Patienteninformationen) für alle S1PRM gefordert. Damit soll sichergestellt werden, dass medizinische Fachpersonen und Patienten über die damit verbundenen Risiken informiert sind. In der Schweiz werden PML-IRIS und die Empfehlungen zur sorgfältigen Überwachung der Patienten auf PML-IRIS nach Absetzen eines S1PRM jetzt in den Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» für alle S1PRM-Arzneimittel aufgenommen. Für alle Produkte wird empfohlen, die Patienten *«nach Absetzen der Behandlung mit S1PRM über einen längeren Zeitraum zu überwachen»*. Es wird auf Symptome wie eine *«möglicherweise schnell eintretende klinische Verschlechterung des Zustands des Patienten»* und das Risiko *«schwerer neurologischer Komplikationen oder eines tödlichen Verlaufs»* hingewiesen.

Diese Aktualisierung ist in den neuesten Versionen der Arzneimittelinformationen (Fachinformationen und Patienteninformationen) für Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod und Etrasimod vorhanden, die auf swissmedicinfo.ch verfügbar sind.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Durch die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen tragen medizinische Fachpersonen wesentlich zur Patientensicherheit bei. Medizinische Fachpersonen in der Schweiz sind verpflichtet, schwerwiegende und/oder bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen an Swissmedic zu melden.

Diese Meldungen sind entscheidend für die frühzeitige Erkennung potenzieller Arzneimittelrisiken und die kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Profiles aller zugelassenen Arzneimittel. Die Meldungen können über das Elektronische Vigilance-Meldeportal (EIViS) eingereicht werden.

Abkürzungen:

EIViS	Elektronisches Vigilance-Meldeportal
FAERS	FDA-Meldesystem für unerwünschte Ereignisse (<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Food and Drug Administration (U.S.)
IRIS	Inflammatorisches Immunrekonstitutions-syndrom
JCV	JC-Virus
MRI	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
S1PR	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren
S1PRM	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator
UC	Colitis ulcerosa
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literatur

- 1**
Major EO et al., Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):467–480.
- 2**
Major EO et al., Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 1992 Jan;5(1):49–73.
- 3**
Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425–37.
- 4**
Bernard-Valnet R et al., CCR5 Blockade in Inflammatory PML and PML-IRIS Associated With Chronic Inflammatory Diseases' Treatments. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 2;9(1):e1097.
- 5**
Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol.* 2004 Jun;17(3):365–70.
- 6**
Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, Major EO. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):471–506.
- 7**
Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf.* 2012 Oct;3(5):227–39.
- 8**
Kumar D et al., A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov;62(11):3191–5.
- 9**
Blant JC et al., for CORPUS and Italian study groups. Presentation and Outcome in S1P-RM and Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Multicenter Cohort Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 Sep;11(5):e200281.
- 10**
Beishuizen SJ, Geerlings SE. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *Neth J Med.* 2009 Nov;67(10):327–31.
- 11**
Berger JR et al., PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013 Apr 9;80(15):1430–8.
- 12**
Scarpazza C et al., Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Mar;90(3):261–267.
- 13**
Hodel J et al., Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2016 Apr 19;86(16):1516–23.
- 14**
Wattjes MP et al., Dutch-Belgian Natalizumab-associated PML study group. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Aug;87(8):879–84.
- 15**
Sriwastava S et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy and sphingosine 1-phosphate receptor modulators used in multiple sclerosis: an updated review of literature. *J Neurol.* 2022 Mar;269(3):1678–1687.
- 16**
Nishiyama S et al., Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Nov 10;5(1):e415.
- 17**
Mickeviciene D et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy or immune reconstitution inflammatory syndrome after fingolimod cessation? A case report. *BMC Neurol.* 2022 Aug 19;22(1):306.
- 18**
Piñar Morales R et al., Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome after Discontinuation of Fingolimod. *Case Rep Neurol.* 2022 Feb 7;14(1):38–43.

Valproat: Übersicht der Einzelfallmeldungen von kongenitalen Missbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen nach pränataler Exposition

Valeriu Toma, Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Valproat ist in der Schweiz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Formen der Epilepsie sowie für die Behandlung bipolarer Störungen zugelassen. Valproat ist ein Teratogen mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko und es bringt auch ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen des Nervensystems bei Kindern mit sich, die ihm *in utero* ausgesetzt sind (1, 2, 9, 10, 11).

Valproat ist daher in der Schwangerschaft kontraindiziert, ausser wenn für die Behandlung der Epilepsie keine alternative Therapie in Frage kommt, und nachdem die Patientin im Detail über die Risiken informiert wurde. Eine Kontraindikation besteht ebenfalls bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, wenn nicht alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Es muss sichergestellt werden, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der gesamten Behandlungsdauer eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Die Patientinnen müssen eingehend über die Risiken informiert werden, die mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft assoziiert sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Valproat muss regelmässig einer neuerlichen Abwägung unterzogen werden, insbesondere dann, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist (1).

Eine retrospektive Beobachtungsstudie deutet zudem auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (*neurodevelopmental disorders*) bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. Der verschreibende Arzt muss die männlichen Patienten über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungs-

methode (auch für die Partnerin) während der Behandlung mit Valproat sowie in den drei Monaten nach Beendigung der Behandlung informieren (1, 3).

Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick der Einzelfallmeldungen, die im Zusammenhang mit der Teratogenität bei pränataler Exposition mit Valproat in der Schweiz erfasst wurden. Zwischen 1994 und Mitte Februar 2025 konnten insgesamt 58 Fälle in der Swissmedic Datenbank identifiziert werden, in denen entweder angeborene Anomalien oder neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern gemeldet wurden. Hiervon betrafen 19 Meldungen kongenitale Anomalien, 16 neurologische Entwicklungsstörungen und in 23 Fällen wurde beides berichtet. Die am häufigsten genannten medizinischen Begriffe, sowie die am häufigsten berichteten kongenitalen Anomalien und neurologischen Entwicklungsstörungen sind in den [Tabellen 1, 2 und 3](#) dargestellt.

Tabelle 1: Rangliste der häufiger als 5mal genannten medizinischen Begriffe (MedDRA PT Ebene) in 58 Einzelfallmeldungen zu Valproat

Exposure during pregnancy	21
Foetal exposure during pregnancy	18
Dysmorphism	11
Autism spectrum disorder	11
Cognitive disorder	9
Developmental delay	9
Foetal anticonvulsant syndrome	9
Psychomotor skills impaired/retardation	7
Speech disorder (developmental)	7
Hypospadias	6
Mental disability/disorder	6
Neurodevelopmental disorder	6
Learning disorder	5

Tabelle 3: Rangliste der mehr als dreimal genannten neurologischen Entwicklungsstörungen (MedDRA PT Ebene) in 58 Einzelfallmeldungen zu Valproat

Autism spectrum disorder	11
Cognitive disorder	9
Developmental delay	9
Psychomotor skills impaired/retardation	7
Speech disorder (developmental)	7
Mental disability/disorder	6
Neurodevelopmental disorder	6
Learning disorder	5
Attention deficit hyperactivity disorder	3

Tabelle 2: Rangliste der mehr als dreimal genannten kongenitalen Anomalien (MedDRA PT Ebene) in 58 Einzelfallmeldungen zu Valproat

Dysmorphism	11
Foetal anticonvulsant syndrome	9
Hypospadias	6
Atrial septal defect	4
Astigmatism	3
Congenital foot/hand malformation	3
Heart disease congenital	3
Hydrocephalus	3
Strabismus	3
Spina bifida	3
Talipes	3
Meningomyelocele	3

Zu mehreren Zeitpunkten wurde über die Risiken der Valproat-Einnahme informiert und umfangreiche Massnahmen wurden eingeleitet, um das Auftreten von Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen zu verhindern (4–8). Vor dem Hintergrund der hohen öffentlichen Aufmerksamkeit für dieses bedeutsame Thema wurden in einzelnen Jahren zahlreiche Fälle nachgemeldet, die Kinder betrafen, deren Geburt teilweise schon viele Jahre zurückliegt (siehe Abbildung 1). Ein weiterer Grund für die späten Meldungen von neurologischen Entwicklungsstörungen und angeborenen Anomalien kann sein, dass Diagnosen erst zu einem späteren Zeitpunkt im Leben der Betroffenen gestellt werden können, bzw. der mögliche Zusammenhang mit der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft erst später erkannt wird. Das Intervall zwischen dem Geburtsdatum der betroffenen Personen und dem Datum der Meldung liegt bei den untersuchten Meldungen im Median bei 11 Jahren (Spannweite 0 bis 36 Jahre) (siehe Abbildung 1). Späte Meldungen von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen können dazu beitragen, dass das Ausmass eines Sicherheitsproblems erst später korrekt einzuschätzen ist und risikomindernde Massnahmen erst verzögert eingeleitet werden.

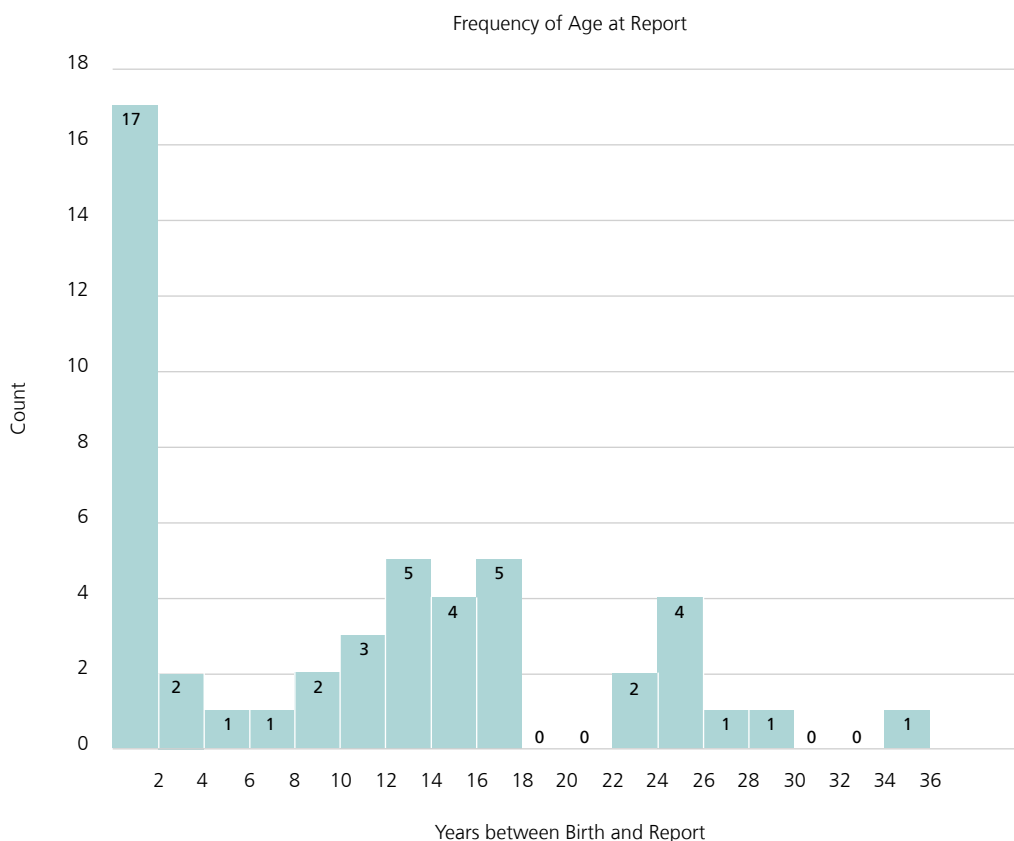


Abbildung 1: Das Diagramm zeigt die Verteilung der Einzelfallmeldungen nach dem Zeitintervall zwischen Geburt und Meldedatum.

In den letzten Jahren sind nur vereinzelt Fälle aufgetreten (siehe **Abbildung 2**), dies kann als ein Hinweis gewertet werden, dass die eingeleiteten Massnahmen im Alltag umgesetzt werden und wirksam sind.

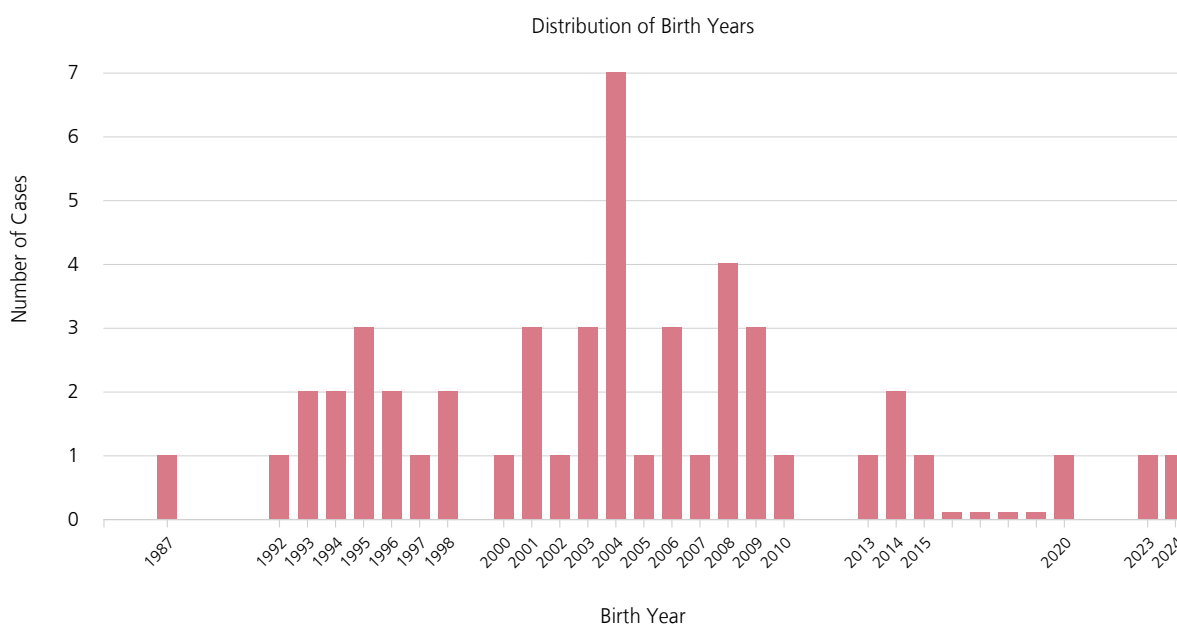


Abbildung 2: Das Diagramm zeigt die Einzelfälle nach dem Jahr der Geburt des betroffenen Kindes (rote Säulen). In 9 von 58 Meldungen liegen keine genauen Informationen zum Geburtsjahr vor; die betreffenden Meldungen stammen aus den Jahren 2022 (1), 2020 (1), 2018 (1), 2017 (5) und 2016 (1).

Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist eine der wichtigsten Säulen für die Arzneimittelsicherheit. Diese Meldungen tragen entscheidend dazu bei, potenzielle Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen und das Nutzen-Risiko-Profil aller verfügbaren Arzneimittel kontinuierlich zu überwachen.

In Bezug auf Valproat kann die Zahl der gemeldeten Fälle im zeitlichen Verlauf auch als Hinweis auf die Wirksamkeit der Massnahmen zur Risikominimierung in Betracht gezogen werden. Wichtige Informationen zur Übermittlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch pharmazeutische Unternehmen, medizinische Fachpersonen, sowie durch Patienten sind auf der Webseite der Swissmedic publiziert (8).

Literatur

- 1**
Fachinformationen, verfügbar unter www.swissmedicinfo.ch
- 2**
Meador KJ et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1597-605.
- 3**
DHPC – Potenzielles Risiko für Kinder, deren Väter den Wirkstoff Valproat eingenommen haben, 23.08.2023, Swissmedic.ch, verfügbar unter [DHPC 23.08.2023 – Valproat](#).
- 4**
DHPC – Valproat: Risiko kongenitaler Missbildungen und von Entwicklungsstörungen bei der Exposition während der Schwangerschaft, 13.03.2015, Swissmedic.ch, verfügbar unter [DHPC 13.03.2015 – Valproat](#).
- 5**
HPC – Valproat: Risiken während der Schwangerschaft – Ausgabe einer Patientenkarte, 12.10.2016, Swissmedic.ch, verfügbar unter [HPC 12.10.2016 – Valproat](#).
- 6**
DHPC – Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, 12.12.2018, Swissmedic.ch, verfügbar unter [DHPC 12.12.2018 – Valproat](#).
- 7**
DHPC – Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern – Neue Massnahmen zum potenziellen Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, 18.03.2024, Swissmedic, verfügbar unter [DHPC 18.03.2024 – Valproat](#).
- 8**
Swissmedic Homepage (www.swissmedic.ch).
- 9**
Weston J et al., Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
- 10**
Wiggs KK et al. Specific Birth Defects Following Antiseizure Medications Used By Pregnant Women With Epilepsy. Neurol Clin Pract. 2024 Jun;14(3):e200289. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200289. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38720955; PMCID: PMC11073867.
- 11**
Bromley R, Weston J et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;2014(10):CD.

Regulatory

Swissmedic informiert: Kennzeichnung von DHPC und Informationsmaterial ab Juli 2025

Christoph Küng, Nora Ruef, Stephanie Storre

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

«Rote Sicherheitsinformation» – Neu kennzeichnet ein Symbol die DHPC

Ein neues Symbol wird künftig die von Swissmedic angeordneten «Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit» (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) zu neuen sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneimitteln kennzeichnen. Nicht behördlich beauftragte Kommunikationen dürfen dieses Symbol nicht tragen.



Abbildung 1: Symbol «Rote Sicherheitsinformation»

Das Symbol mit rotem Ausrufezeichen wird ab 1. Juli 2025 auf dem Versandumschlag sowie auf der DHPC abgebildet werden. Die Kennzeichnung soll es den Empfängern erleichtern, diese wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen in ihrem Posteingang zu erkennen. Ausserdem wird durch das Symbol ein Wiedererkennungswert geschaffen. Somit sollen die Adressaten der DHPC, also Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker, zukünftig verlässlicher erreicht werden.

Was genau ist eine DHPC?

Eine DHPC ist ein wichtiges Instrument der Risikokommunikation.

Hinweise auf mögliche neue Arzneimittelrisiken werden von Swissmedic fortlaufend evaluiert und, falls nötig, werden Massnahmen zur Risikominimierung ergriffen (siehe Beitrag «Risikomanagement-Aktivitäten der Abteilung Arzneimittelsicherheit 2024»). Dies meist in Form von Anpassungen der Fach- und Patienteninformationen der betroffenen Arzneimittel mit neuen Erkenntnissen. In manchen Fällen ist zusätzlich eine aktive behördlich koordinierte Kommunikation zu einem neuen Risiko oder einer neuen Therapieempfehlung notwendig.

Eine DHPC wird in der Regel dann durch Swissmedic angeordnet, wenn neue sicherheitsrelevante Informationen zu einem oder auch mehreren vergleichbaren Arzneimitteln vorliegen, welche zeitnah den medizinischen Fachpersonen zur Kenntnis gebracht werden müssen.

So ist eine DHPC z. B. angezeigt bei einer Einschränkung der Indikation, einer neuen Kontraindikation, einer Änderung der Dosierung aus Sicherheitsgründen oder bei sicherheitsrelevanten Qualitätsmängeln. Auch bei neuen Empfehlungen zur Vermeidung oder Behandlung von unerwünschten Wirkungen oder zur Vermeidung von Missbrauch oder Medikationsfehlern kann eine DHPC zum Einsatz kommen.

Der Inhalt jeder DHPC wird von Swissmedic geprüft und genehmigt. Die Zulassungsinhaberinnen versenden diese dann postalisch an einen, mit Swissmedic vereinbarten, definierten Empfängerkreis. Zusätzlich wird die Information in vielen Fällen über Inserate in Fachjournalen verbreitet. Auch erfolgt immer eine Publikation der DHPC auf der [Swissmedic Homepage](#) sowie eine Information über den «Newsletter Arzneimittelsicherheit»¹. Durch die Bereitstellung der Information über mehrere Kanäle soll sichergestellt werden, dass die Adressaten bestmöglich erreicht werden und Kenntnis von wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen erhalten.

Die Einführung der Kennzeichnung mit dem Symbol «Rote Sicherheitsinformation» soll einen weiteren Beitrag leisten, dass die DHPC als wichtige behördlich angeordnete sicherheitsrelevante Information durch die Adressaten erkannt wird und damit die Arzneimittel- und Patientensicherheit weiter verbessert wird.

«Blaue Sicherheitsinformation» – Neu kennzeichnet ein Symbol behördlich angeordnetes Informationsmaterial

Behördlich angeordnetes Informationsmaterial wird zukünftig, in Anlehnung an das Symbol «Rote Sicherheitsinformation», mit dem Symbol «Blaue Sicherheitsinformation» gekennzeichnet.

Dieses Symbol darf ausschliesslich zur Kennzeichnung von behördlich gefordertem Informationsmaterial verwendet werden.



Abbildung 2: Symbol «Blaue Sicherheitsinformation»

¹ «Der «Newsletter Arzneimittelsicherheit» informiert fortlaufend über neue Informationen aus den Bereichen Pharmacovigilance und Marktkontrolle Arzneimittel.

Das Symbol mit blauem Ausrufezeichen wird auf Informationsmaterial abgebildet werden. Die Kennzeichnung soll auch hier den Empfängern erleichtern, diese sicherheitsrelevante, behördlich angeordnete Information zu identifizieren. Gleichzeitig wird damit ein Wiedererkennungswert geschaffen. Somit sollen die Adressaten des Informationsmaterials zukünftig verlässlicher erreicht werden. Die Kennzeichnung soll auch zur klaren Abgrenzung zwischen behördlich angeordneten Informationen und Werbematerialien der pharmazeutischen Unternehmen beitragen.

Was ist behördlich angeordnetes Informationsmaterial?

Die Fachinformationen sowie die Patienteninformationen (Packungsbeilage) informieren, wie ein Arzneimittel bestimmungsgemäss angewandt werden soll und bilden die Risiken des Arzneimittels nach aktuellem Stand des Wissens ab. Sie stellen die verbindliche, behördlich genehmigte Information zu einem Arzneimittel dar. Bei einigen Arzneimitteln reichen diese Informationen jedoch nicht aus, um bestimmte Risiken der Anwendung zu minimieren. Ergänzend kann sogenanntes «Informationsmaterial» notwendig sein, um Fachpersonen und/oder Patientinnen und Patienten über die sichere Anwendung des Arzneimittels zu informieren.

Es kommen unterschiedliche Materialien zur Anwendung wie zum Beispiel Leitfäden und Checklisten für Fachpersonen oder Informationsbroschüren und Ausweise für Patientinnen und Patienten. Die Bereitstellung solcher ergänzenden Informationsmaterialien wird durch Swissmedic angeordnet. Für einige Arzneimittel ist die Einführung von zusätzlichem Informationsmaterial die Voraussetzung dafür, dass Swissmedic das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel positiv beurteilen kann und die Zulassungsinhaberinnen das Arzneimittel auf den Markt bringen darf.

Swissmedic definiert, welche Risiken vom Informationsmaterial adressiert werden, welche Materialien zur Verfügung gestellt werden sollen (z. B. Patientenkarte, Schulungsvideo oder anderes) und an wen das Material verteilt werden soll. Für die inhaltliche Gestaltung des

Informationsmaterials müssen sich die Zulassungsinhaberinnen an die Vorgaben der gültigen durch Swissmedic publizierten Wegleitungen halten. Insbesondere darf das Material keine Werbung enthalten und muss den Angaben der Arzneimittelinformation entsprechen. Die rechtliche Verantwortung für den Inhalt des Materials verbleibt bei der Zulassungsinhaberin.

In der Schweiz ist aktuell für etwa 250 Arzneimittel zusätzliches Informationsmaterial von Swissmedic angeordnet.

Konkrete Beispiele für behördlich angeordnetes Informationsmaterial sind die Anwendungskarte für Fachpersonen und der Antikoagulationsausweis für Patientinnen/Patienten zum Risiko schwerwiegender Blutungen

bei Rivaroxaban-haltigen Arzneimitteln sowie Informationsmaterial bei Valproat-haltigen Arzneimitteln zum Risiko für Kinder bei mütterlicher oder väterlicher Exposition (Leitfaden für med. Fachpersonen, Informationsbroschüren für Patientinnen und Patienten, Formular zur Risikoaufklärung, Patientenkarte).

Neu angeordnetes Informationsmaterial wird ab 1. Juli 2025 einheitlich gekennzeichnet werden. Für bereits existierendes Informationsmaterial wird eine Übergangsfrist bis zum 30. Juni 2026 zur nachträglichen Kennzeichnung gewährt. Ab dem 1. Juli 2026 darf dann nur noch Informationsmaterial mit der entsprechenden Kennzeichnung in Umlauf gebracht werden.

Direkte Verlinkung von wichtigen Sicherheitsinformationen (DHPC/HPC – (Direct) Healthcare Professional Communications) auf www.swissmedicinfo.ch

Nora Ruef, Melanie Patt

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Ab sofort ist auf www.swissmedicinfo.ch bei Arzneimitteln, für die eine aktuelle DHPC/HPC vorliegt, ein direkter Link zur entsprechenden DHPC/HPC vorhanden. Zusätzlich sind neu jeweils einige Stichworte ersichtlich, die den Inhalt der DHPC/HPC beschreiben und somit eine schnelle Orientierung zur Thematik erlauben (siehe Abbildung 1). Durch diese neue Verlinkung mit Stichworten können Fachpersonen sofort er-

kennen, ob zu einem bestimmten Arzneimittel eine aktuelle, für sie relevante DHPC/HPC vorliegt und mit einem Klick direkt weitere Detailinformationen abrufen. Die DHPC/HPC bleiben in der Regel 18 Monate auf www.swissmedicinfo.ch verlinkt. Eine Aufstellung aller DHPC/HPC ist weiterhin auf der Swissmedic-Webseite (DHPC/HPC – (Direct) Healthcare Professional Communications) zu finden.

Fachinformationen (1) ▲	DHPC/HPC	RMP	Zulassungsinhaberin	Stand der Info
Novalgin®	DHPC Agranulozytose		Opella Healthcare Switzerland AG	Mrz 2023

Abbildung 1: Beispiel Verlinkung DHPC mit Stichwort

Statistischer Überblick 2024

Pharmacovigilance: Humanarzneimittel

Verdachtsmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Schweiz

Einführung und Hinweise zur Interpretation der Daten

Der vorliegende Bericht gibt einen statistischen Überblick über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Jahr 2024 an Swissmedic gemeldet wurden. Aufgrund gesetzlicher Vorgaben erhält Swissmedic Meldungen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus verschiedenen Quellen: Meldungen kommen von medizinischen Fachpersonen oder direkt von den Betroffenen; ein grosser Teil der Meldungen wird über die pharmazeutischen Firmen eingereicht. Bei den Meldungen kann es sich um Fälle handeln, die in der Praxis oder Klinik aufgetreten sind, um Fälle aus Studien oder systematischen Beobachtungen oder auch um Fälle, die in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Grundsätzlich ist bei der Interpretation von Daten aus dem Spontanmeldesystem zu beachten, dass es sich um Verdachtsfälle handelt. Dies bedeutet, dass im Einzelfall ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem verabreichten Arzneimittel bzw. Impfstoff und einer aufgetretenen Reaktion nicht gesichert ist. Auf der anderen Seite wird trotz gesetzlicher Verpflichtungen nur ein kleiner Teil der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich gemeldet. Trotz dieser Einschränkungen sind die Meldungen nach wie vor einer der wichtigsten Bausteine in der Arzneimittelsicherheit. Die Mehrzahl von seltenen und bislang unbekannten Nebenwirkungen wird zuerst über dieses System entdeckt und dann mithilfe von anderen Daten bestätigt. Für die Interpretation der hier gezeigten Daten aus dem Schweizerischen Spontanmeldesystem ist darüber hinaus zu beachten, dass sich die Zahlen zu Meldungen

im Verlauf verändern können. Dies hängt z. B. damit zusammen, dass zu einer initialen Meldung zu einem späteren Zeitpunkt zusätzliche Informationen eingehen können, die die Daten verändern. Daher können Zahlen zu Meldungen aus Veröffentlichungen von Swissmedic zu verschiedenen Zeitpunkten voneinander abweichen.

Gesamtzahl der eingegangenen Meldungen

Im Jahr 2024 wurden insgesamt 13'461 Meldungen bearbeitet, wobei es sich um 8'294 Initialmeldungen handelt (diese Zahl entspricht den gemeldeten Verdachtsfällen) und 5'167 (Nach-) Meldungen von Zusatzinformationen (sogenannte Follow-up-Meldungen) (siehe Abbildung 1). Von den Initialmeldungen waren 54 % schwerwiegend, wobei aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtungen immer von einem höheren Anteil schwerwiegender Meldungen auszugehen ist.

Angaben zu meldenden Personen und Meldequellen

Primärmelder: medizinische Fachpersonen

In 86 % der Fälle ($n = 7'095$) wurden Verdachtsfälle primär von medizinischen Fachpersonen, wie Ärztinnen und Ärzten sowie Apothekerinnen und Apothekern gemeldet. Etwa 2/3 dieser Meldungen erreichten Swissmedic über die pharmazeutischen Firmen ($n = 4'819$, 68 %). In 32 % der Fälle erreichten Swissmedic die Meldungen von medizinischen Fachpersonen über das

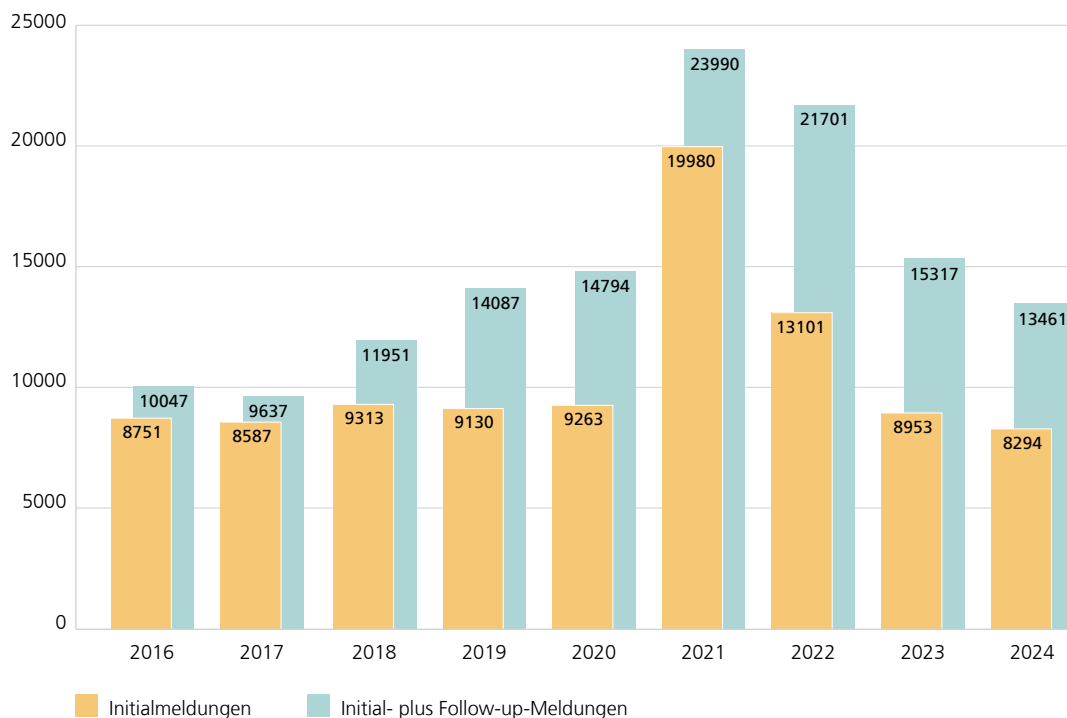


Abbildung 1: Anzahl der Meldungseingänge in den Jahren 2016 bis 2024

ELViS Portal (n = 994), direkt über die regionalen Pharmacovigilance-Zentren oder per Post, Fax oder E-Mail.

Primärmelder: Nicht-medizinische Fachpersonen

In 14 % (n = 1'199) waren die Primärmelder Patientinnen/ Patienten/Verwandte bzw. andere Nicht-medizinische Fachpersonen. Die Meldungen durch Nicht-Fachpersonen kamen in 77 % (n = 927) über die pharmazeutischen Firmen und zu etwa einem Fünftel (21 %, n = 249) über das online-Meldetool für Patientenmeldungen.

Von den insgesamt 8'294 Initialmeldungen wurden 5'746 (69,3 %) von den pharmazeutischen Firmen (*Marketing authorisation holders*, MAH) und 2'548 (30,1 %) direkt an Swissmedic berichtet. Die Meldungen der pharmazeutischen Firmen waren zu 78,4 % Spontanmeldungen (n = 4'506) und zu 21,6 % (n = 1'240) Meldungen aus Studien oder anderen Beobachtungsprogrammen nach Markteinführung.

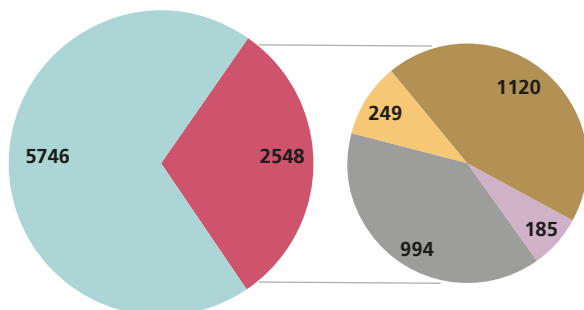
Swissmedic arbeitet bei der Bewertung von Einzelfallmeldungen eng mit fünf regionalen Pharmacovigilance-Zentren in Basel, Genf, Lausanne, Lugano und Zürich zusammen. Im Jahr 2024 wurden für insgesamt 1'931 Meldungen vertiefte Bewertungen von den regionalen Zentren erstellt.

Angaben zu betroffenen Patientinnen/ Patienten

Für die nachfolgenden Angaben wurde ein Datenset verwendet, in dem vermutliche Doppelmeldungen nicht mehr berücksichtigt wurden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8'171 Meldungen.

Das Alter der Betroffenen lag in den Verdachtsmeldungen zwischen 0 und 101 Jahren mit einem Median von 58 Jahren, wobei in 3'150 Meldungen keine Angaben zum Alter angegeben wurde. Für die Zahl der Meldungen nach Altersgruppen bzw. nach Geschlecht siehe [Abbildung 3](#) bzw. [Abbildung 4](#).

Reports received by source



- MAH: Marketing authorisation holders=pharmazeutische Firmen
- ELViS: Meldungen über das Meldetool ELViS
- Webtool: Meldungen über das Meldetool für Nicht-Fachpersonen
- RPVZ: Meldungen von den regionalen Pharmacovigilance-Zentren
- E-Mail, Fax, Telefon: Direkt über E-Mail, Fax, Telefon oder Brief eingegangene Meldungen

Abbildung 2: Eingegangene Meldungen nach Meldequelle

In Türkis: Meldungen von Marketing authorisation holders (MAH)

In Rot: Direkt eingegangene Meldungen an Swissmedic bzw. RPVZ

Number of reports by age group

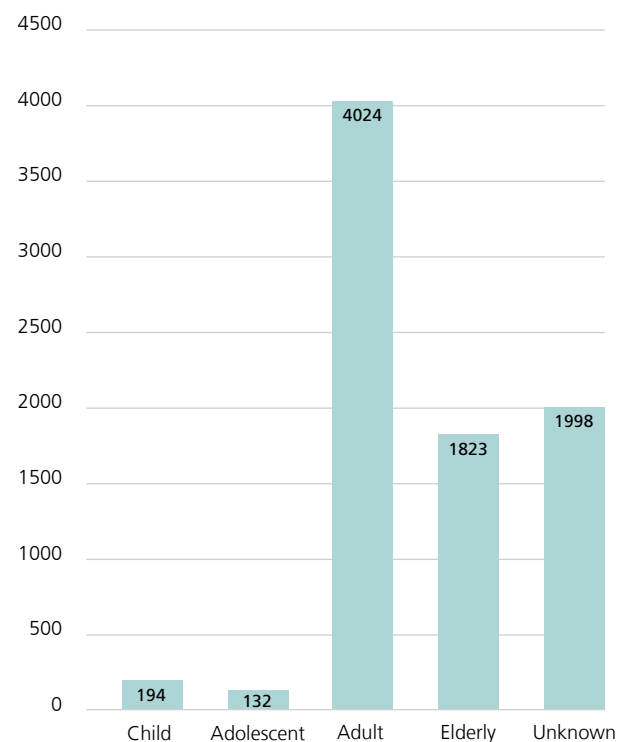


Abbildung 3: Meldungen nach Altersgruppe der betroffenen Patientinnen/Patienten

Number of reports by sex

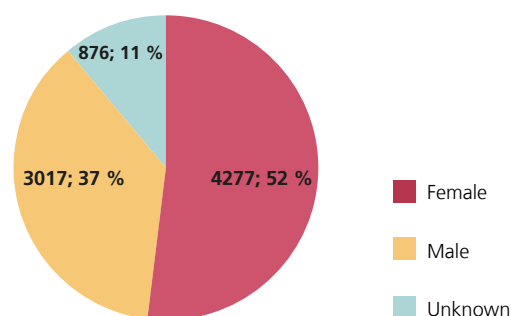


Abbildung 4: Meldungen nach Geschlecht der betroffenen Patientinnen/Patienten

Angaben zu verdächtigten und interagierenden Arzneimitteln

In den Verdachtsmeldungen werden jeweils ein oder mehrere Arzneimittel angegeben, die verdächtig werden, die entsprechende unerwünschte Arzneimittelwirkung verursacht zu haben oder an einer Wechselwirkung (Interaktion) beteiligt zu sein.

Tabelle 1 sind die Arzneimittel zu entnehmen, die 2024 am häufigsten in den Meldungen als «verdächtig» bzw. «interagierend» angegeben wurden. Dargestellt sind die 20 häufigsten Arzneimittel entsprechend der chemisch/therapeutisch/pharmakologischen Untergruppe in der ATC-Klassifikation.

Tabelle 1: Rangliste der 20 häufigsten als «verdächtig» oder «interagierend» angegebenen Arzneimittel nach chemisch/therapeutisch/pharmakologischer Untergruppe in der ATC-Klassifikation

ATC Code	Bezeichnung	Anzahl
L01XC	Monoklonale Antikörper zu Behandlung von Krebserkrankungen	655
L04AA	Selektive Immunsuppressiva	569
L01XE	Proteinkinaseinhibitoren	323
L04AC	Interleukin-Inhibitoren	283
H02AB	Glukokortikoide	248
J07BX	Covid-19 Impfstoffe und andere virale Impfstoffe	241
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	217
N06AX	Andere Antidepressiva	208
N03AX	Andere Antiepileptika	202
L04AB	TNF-alpha Inhibitoren	194
L04AX	Andere Immunsuppressiva	192
N05BA	Benzodiazepin-Derivate	187
B03AC	Eisen, parenterale Zubereitungen	186
N05AH	Diazepine, Oxazepine, Thiazepine, Oxepine	169
L01BC	Pyrimidin-Analoga (antineoplastische Mittel)	153
N02BE	Anilide (v.a. Paracetamol)	140
A10BJ	Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptor-agonisten	139
N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	139
N02BB	Pyrazolone (v.a. Metamizol)	129
J06BA	Immunglobuline	127

Angaben zu den gemeldeten Reaktionen

Die in einer Verdachtsmeldung angegebenen Reaktionen werden nach einer international gültigen Klassifikation (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), eingeordnet, die es ermöglicht, alle Reaktionen bestimmten Organsystemen zuzuordnen. Insgesamt wurden in den Meldungen im Jahr 2024 etwa 20'602 Reaktionen berichtet, entsprechend etwa 2,5 Reaktionen pro Meldung. **Abbildung 5** zeigt die Anzahl der gemeldeten Reaktionen nach den MedDRA-Organsystemen und in **Tabelle 2** sind die häufigsten *preferred terms* (PT) (PT aus der Gruppe der Medikationsfehler ausgeschlossen).

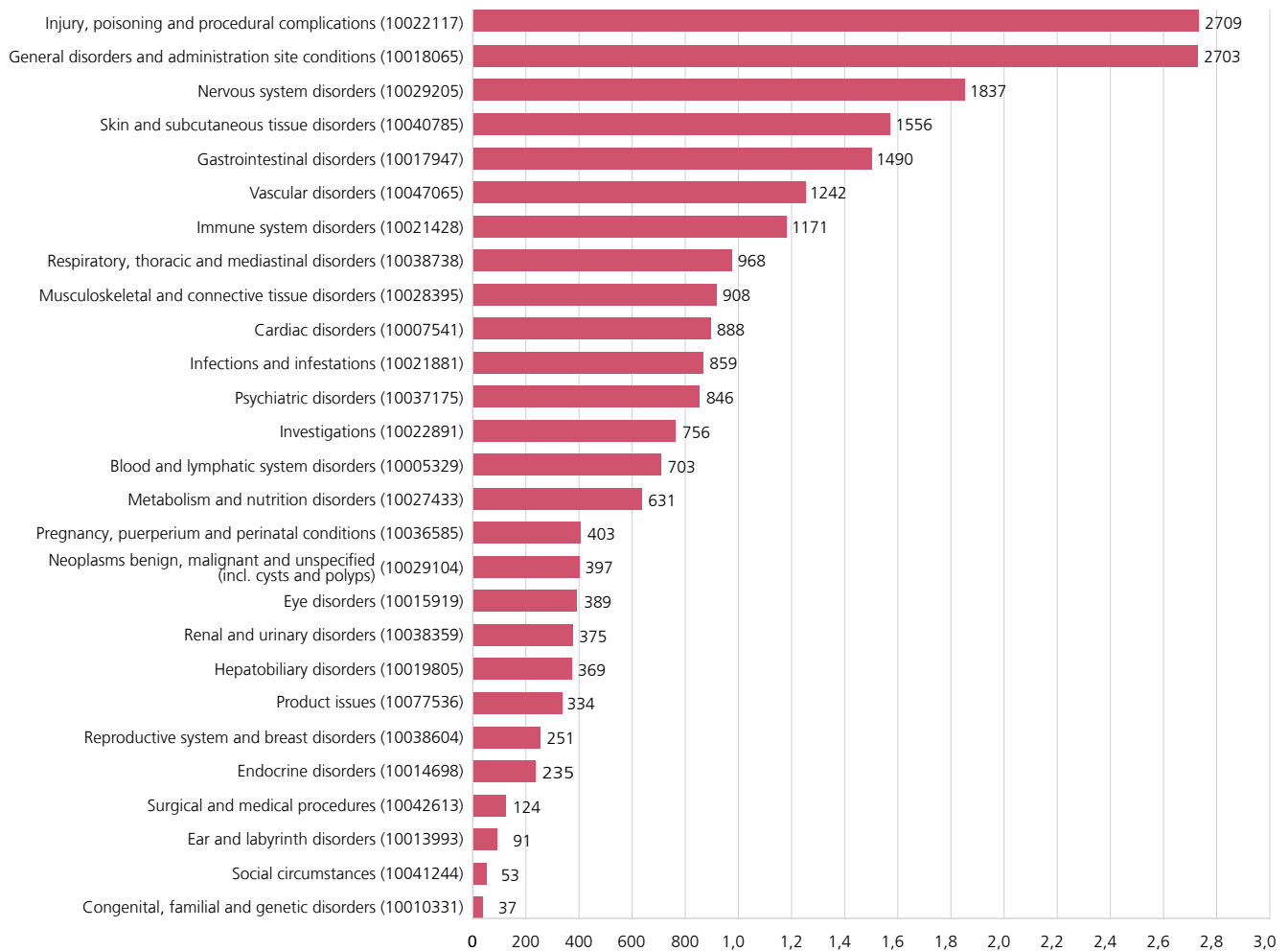


Abbildung 5: Anzahl der gemeldeten Reaktionen nach betroffenen Organsystemen (entsprechend *System Organ Classes*, SOC in MedDRA)

Risikomanagement-Aktivitäten der Abteilung Arzneimittelsicherheit 2024

Oliver Würstlin, Stephanie Storre

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Die Sicherheit von Arzneimitteln wird nicht nur während der klinischen Entwicklungsphase untersucht, sondern auch nach der Zulassung und Markteinführung kontinuierlich überwacht. Das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels kann in klinischen Studien aufgrund enger Ein- und Ausschlusskriterien, einer beschränkten Anzahl an Studienteilnehmern und genau definierter Anwendungsvoraussetzungen nicht abschliessend ermittelt werden; viele seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie klinisch relevante Interaktionen werden daher erst nach Zulassung bzw. Markteinführung durch die breite Anwendung im klinischen Alltag aufgedeckt.

Die Risikomanagement-Aktivitäten der Abteilung Arzneimittelsicherheit stellen sicher, dass potenzielle Risiken frühzeitig identifiziert und bewertet werden und gegebenenfalls Massnahmen zur Reduzierung der Risiken zeitnah umgesetzt werden. Hierfür werden einerseits gemeldete Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausgewertet (siehe Artikel «Pharmacovigilance Humanarzneimittel, Statistischer Überblick 2024»). Andererseits greifen die Risikomanagementaktivitäten der Abteilung Arzneimittelsicherheit auf Signalmeldungen sowie aggregierte Berichte zurück, zu denen die *Periodic Update Safety Reports* (PSUR) und die Risikomanagementpläne (RMP) zählen.

Der vorliegende Bericht soll einen Einblick in die wesentlichen Instrumente des Risikomanagements der Abteilung Arzneimittelsicherheit¹ geben und die Ergebnisse dieser Aktivitäten für das Jahr 2024 aufzeigen.

Signalmanagement – Kerninstrument, um Risiken von Arzneimitteln zu reduzieren

Arzneimittelsignale sind Hinweise auf mögliche unbekannte Risiken, neue Aspekte bekannter Risiken oder unerwünschte Wirkungen (UAW), die während der Anwendung eines Arzneimittels auftreten können. Das Signalmanagement ist ein Kerninstrument des Risikomanagements.

Berücksichtigt werden Häufigkeit und Schweregrad des jeweiligen Ereignisses sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels insgesamt. Je nach Indikation, Abgabekategorie oder therapeutischen Alternativen kann das gleiche Risiko in einem Fall akzeptabel sein und im anderen Fall nicht. Im Fokus der Signalbewertung steht immer, ob neue risikominimierende Massnahmen notwendig sind, damit ein Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Meist handelt es sich bei den risikominimierenden Massnahmen um Anpassungen der Arzneimittelinformationen (Fach- und Patientinformationen), z. B. die Aufnahme eines neuen Warnhinweises oder einer neuen Interaktion. Kann die sichere Anwendung nicht durch Risikominimierungsmassnahmen gewährleistet werden, bleibt als letztes Mittel der Widerruf der Zulassung.

¹ Das Risikomanagement für Blutprodukte, *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) und Tierarzneimittel wird durch spezifische Fachabteilungen abgedeckt und ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Ebenfalls ausserhalb des Zuständigkeitsbereichs von AMS liegen Qualitätsmängel.

Signalquellen

Signale werden zum einen in Zusammenarbeit mit den regionalen Pharmacovigilance-Zentren durch die fortlaufende Analyse von Einzelfallmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus dem Inland detektiert.

Von entscheidender Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit in der Schweiz sind weitere Signalquellen, wie internationale UAW-Datenbanken, wissenschaftlichen Publikationen oder neue Daten aus Studien. Erst der Einbezug in- und ausländischer Daten ermöglicht es, ein umfassendes Bild von den Risiken eines Arzneimittels zu erhalten und frühzeitig auf potenzielle Sicherheitsbedenken reagieren zu können.

Signalmeldungen

Das Heilmittelrecht trägt der notwendigen globalen Überwachung von Arzneimittelrisiken Rechnung; Zulassungsinhaberinnen sind verpflichtet, Swissmedic Signale aus dem In- und Ausland zu ihren zugelassenen Arzneimitteln zu melden.

Die Anzahl der Meldungen nimmt seit Jahren zu; 2024 wurden 738 Signalmeldungen (Initial- und Folgemeldungen) bearbeitet. Die meisten Meldungen betreffen sicherheitsrelevante Verfahren der beiden grossen Regulierungsbehörden EMA und FDA.

Diese Signalmeldungen werden geprüft und bei Bestätigung eines potenziellen Risikos wird ein Signalevaluationsverfahren zur eingehenden Prüfung eröffnet.

Signalevaluationsverfahren

Im Signalevaluationsverfahren wird überprüft, ob ein Kausalzusammenhang zwischen dem verdächtigten Arzneimittel und dem Risiko zumindest plausibel ist. Ist dies der Fall, wird evaluiert, wie das Arzneimittel, unter Berücksichtigung des neuen Risikos weiterhin sicher angewendet werden kann. Beispielsweise können Anpassungen der Arzneimittelinformation erforderlich sein, wie die Aufnahme neuer Warnhinweise, neuer Dosierungsempfehlungen oder neuer Interaktionen. Bei besonders bedeutenden Anpassungen, z. B. wenn sich aufgrund des neuen Risikos die therapeutischen Anwendungsempfehlungen ändern, werden die Fachkreise mit einer DHPC (*Direct healthcare professional communication*) informiert.

2024 wurden insgesamt 127 Signalevaluationsverfahren durch die Abteilung Arzneimittelsicherheit abgeschlossen (siehe Abbildung 1).

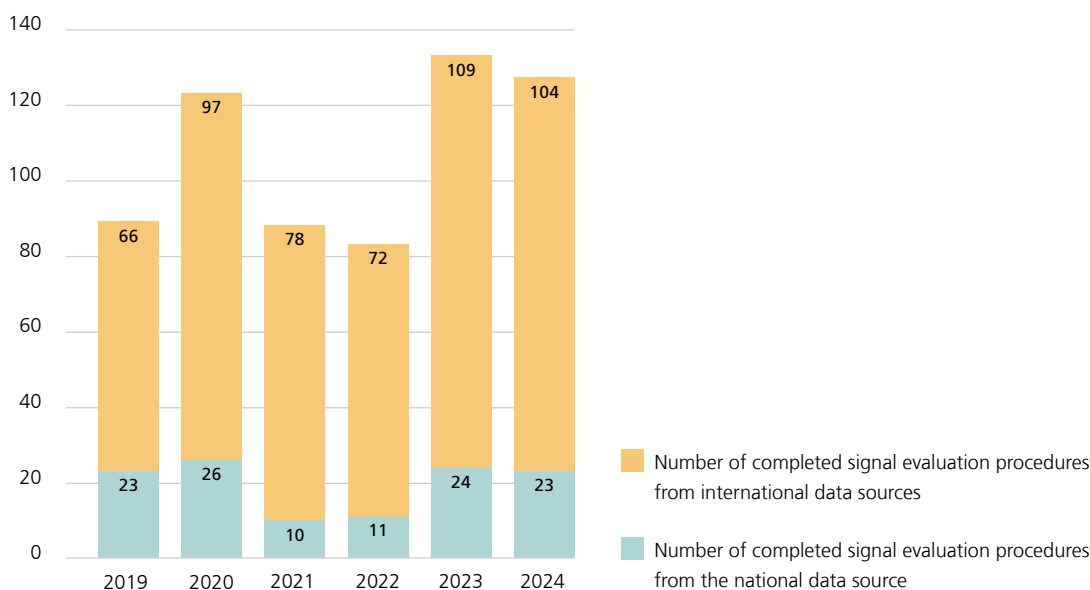


Abbildung 1: Anzahl Signalevaluationsverfahren

Etwa 20 % der Verfahren betrafen antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe (ATC Code L), davon wiederum die meisten für die Untergruppen der Immunsuppressiva (L04A), der monoklonalen Antikörper (mAB) und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) (L01F) sowie der Proteinkinase-Inhibitoren

(ATC Code L01E). Ein ähnlicher Anteil der Signalverfahren betraf Arzneimittel, die auf das Nervensystem wirken (ATC Code N), überwiegend die Untergruppen der Analgetika (ATC Code N02), der Antiepileptika (ATC Code N03) und der Psychoanaleptika (ATC Code N06). (siehe Abbildung 2).

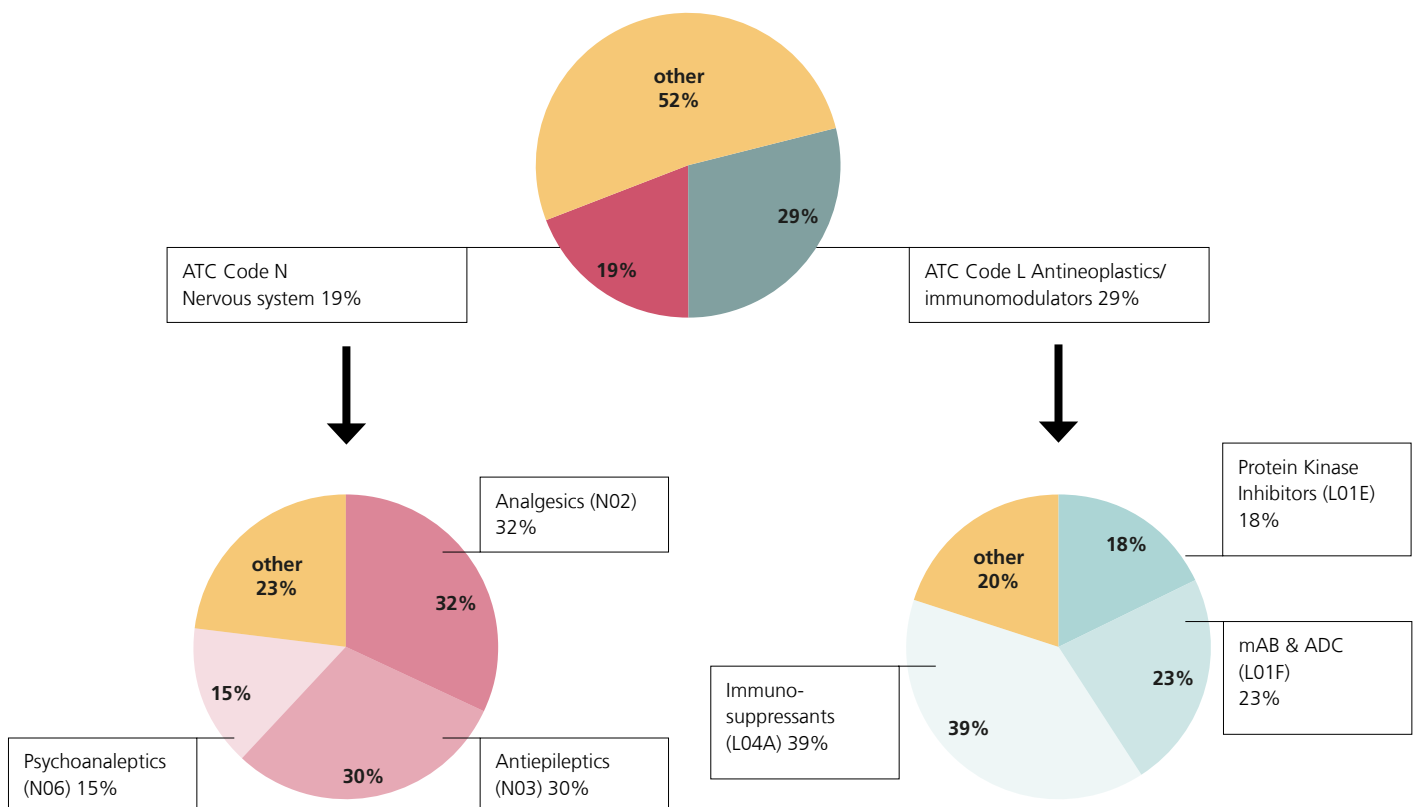


Abbildung 2: betroffene Arzneimittel in 2024 abgeschlossenen Signalverfahren nach ATC-Code (von einem Verfahren können mehrere Arzneimittel betroffen sein)

Ergebnisse der Signalevaluationsverfahren

In 64 % (82 von 127) der evaluierten Signale wurden risikominimierende Massnahmen eingeleitet, in den meisten Fällen Anpassungen der Arzneimittelinforma-

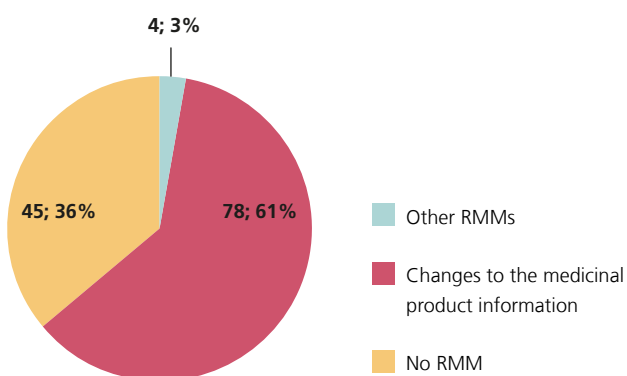


Abbildung 3: Ergebnis der Evaluation der in 2024 abgeschlossenen Signalevaluationsverfahren

Verfahren zur Umsetzung von Risikominimierungsmassnahmen

Um Risikominimierungsmassnahmen umzusetzen, führt Swissmedic Verwaltungsmassnahmeverfahren mit den betroffenen Zulassungsinhaberinnen. Von einem Signal sind in der Regel mehrere Zulassungsinhaberinnen betroffen. Im Jahr 2024 wurden insgesamt 314 Verfahren zur Prüfung und Umsetzung von Risikominimierungsmassnahmen geführt.

tionen (siehe Abbildung 3). Am häufigsten betroffen waren die Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» (WH, engl. W/P) und «Unerwünschte Wirkungen» (siehe Abbildung 4).

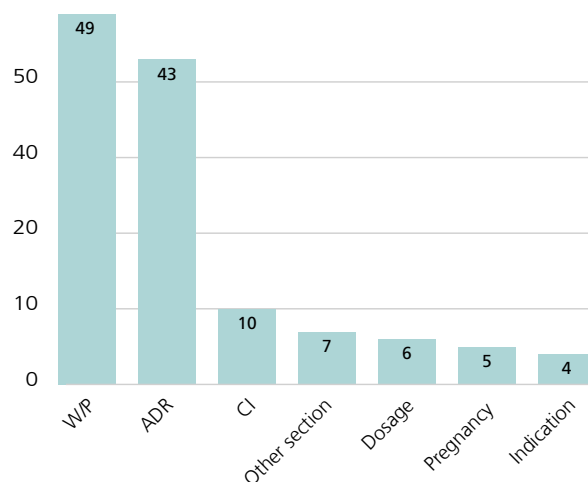


Abbildung 4: Anpassungen der Arzneimittelinformation (AI) nach Rubriken in abgeschlossenen Signalevaluationsverfahren 2024 (76 Anpassungen der AI, in 31 Fällen war mehr als eine Rubrik betroffen); Kontraindikation (CI); Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)

Insgesamt führten diese Verfahren bei 503 Arzneimitteln zu einer Anpassung der Arzneimittelinformationen (siehe Abbildung 5). Zu 11 Risiken wurden die Fachpersonen mit einer (D)HPC informiert (siehe Tabelle 1).

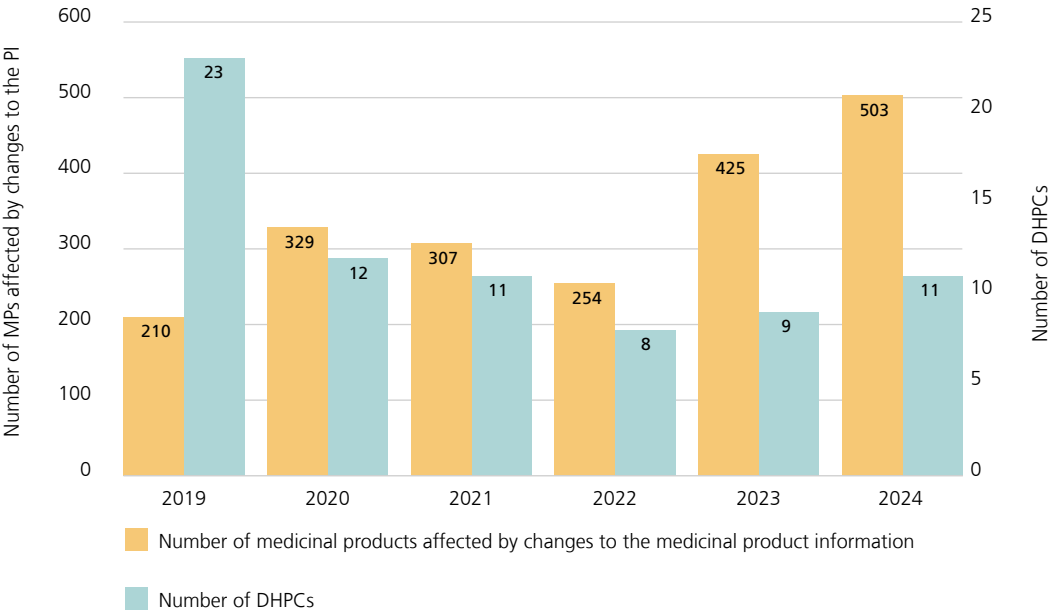


Abbildung 5: Anzahl der Arzneimittel, deren AI infolge von VMV von AMS geändert wurde und Anzahl der (D)HPCs pro Jahr seit 2019

Tabelle 1: 2024 publizierte DHPCs und HPCs

Wirkstoff/Substanzgruppe	Thema	Datum der Publikation
Metronidazol und andere Nitroimidazole	Kontraindikation für Patienten mit Cockayne-Syndrom aufgrund schwerer Hepatotoxizität	23.12.2024
Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolonantibiotika	Erinnerung an Anwendungseinschränkungen aufgrund des Sicherheitsprofils	16.12.2024
Kontrazeptiva (Chlormadinonacetat/ Ethinylestradiol)	Risiko venöser Thromboembolien	02.12.2024
Glatirameracetat	Anaphylaktische Reaktionen können Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten	17.09.2024
Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen	Massnahmen zur Minimisierung von Risiken von Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen	16.08.2024
Tolperison	Einschränkung der Indikation und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen	08.05.2024
Pseudoephedrin-haltige Arzneimittel	Mögliches Risiko für posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)	30.04.2024
Etoposid Sandoz®	Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen bei Verabreichung von Etoposid Sandoz®, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, mit Inline-Filtern	24.04.2024
Opiode	Einführung einheitliches «Boxed Warning»	03.04.2024
Topiramat	Aktualisierung der Arzneimittelinformation bezüglich Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie die Implementierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms	19.03.2024
Valproat	Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern	18.03.2024

Periodic Safety Update Report – Kontinuierliche Bewertung der Arzneimittelsicherheit

Eine weitere wichtige Aktivität des Risikomanagements ist die Bewertung der Sicherheitsprofile von Arzneimitteln basierend auf aggregierten Daten der Periodic Safety Update Reports (PSURs).

Periodic Safety Update Reports (PSURs) sind durch die Zulassungsinhaberinnen erstellte periodische Berichte, die neue Erkenntnisse aus verschiedenen Quellen zu Nutzen und Risiken eines Arzneimittels zusammenfassen. Der Inhalt der PSUR ist in international gültigen Richtlinien definiert und umfasst unter anderem Expositions-, Studien, Post-Marketing-Daten, eine Zusammenfassung der neuen Literatur und einen Überblick über neue, laufende und abgeschlossene Signale.

In der Schweiz müssen PSUR während 4 Jahren nach der Zulassung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff oder eines Biosimilars eingereicht werden, in der Regel jährlich. Swissmedic kann z. B. bei konkreten Sicherheitsbedenken die PSUR-Pflicht verlängern oder jederzeit neu auferlegen.

2024 wurden von der Abteilung Arzneimittelsicherheit insgesamt 359 PSUR bewertet, was in etwa der Zahl der letzten Jahre entspricht. Der grösste Anteil der eingereichten PSUR betraf mit 47 % (168 PSUR) die Kategorie der antineoplastischen und immunmodulierenden Wirkstoffe (ATC Code L), an zweiter Stelle stehen mit 12 % PSUR zu systemischen Antiinfektiva (ATC Code J; 44 PSUR). Dies spiegelt die Anzahl der PSUR-pflichtigen Neuzulassungen der letzten 4 Jahre wider (siehe Abbildung 6).

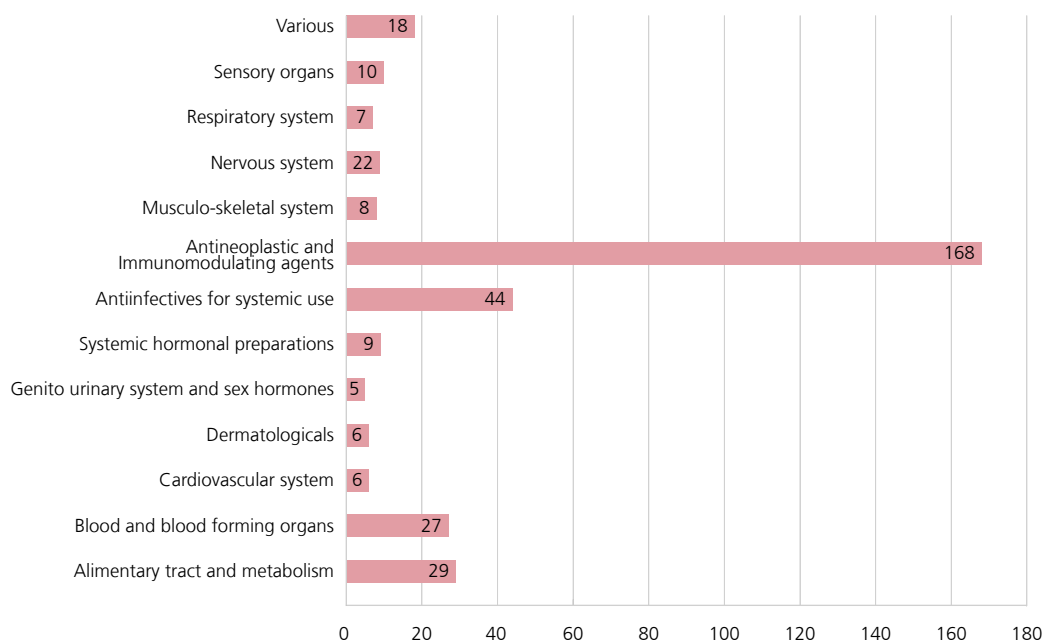


Abbildung 6: In 2024 abgeschlossene PSUR-Evaluationen nach ATC-Code

Ergebnisse der PSUR-Evaluationen

Bei der PSUR-Begutachtung steht die Beurteilung des aktuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels im Zentrum. Der Fokus liegt auf laufenden und abgeschlossenen Signalevaluationen im Berichtszeitraum und der Beurteilung, ob risikominimierende Massnahmen notwendig sind.

2024 wurden in 22 Fällen Anpassungen der Arzneimittelinformation eingefordert (siehe Abbildung 7); in 13 Fällen wurde eine Rubrik und in 9 Fällen 2 Rubriken der Arzneimittelinformationen angepasst. Die Anpassungen betrafen überwiegend die Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» (WH, engl. W/P) sowie «Unerwünschte Arzneimittelwirkungen» (UAW).

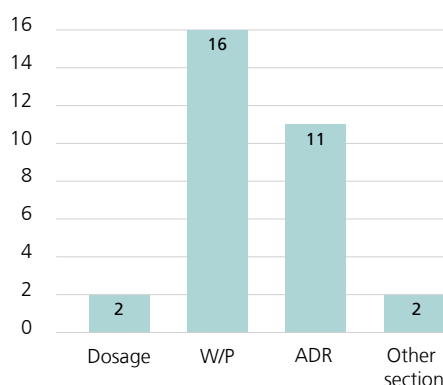


Abbildung 7: Anpassungen der Arzneimittelinformation (AI) nach Rubriken aus abgeschlossenen PSUR-Verfahren 2024 (22 Anpassungen der AI, in 10 Fällen war mehr als eine Rubrik betroffen)

Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen (W/P)
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)

Risikomanagementpläne (RMP) – Planungsinstrument

Der RMP ist ein wichtiges Planungsinstrument, das besonders bedeutende Risiken und Wissenslücken eines Arzneimittels abdeckt, welche in der Regel aktiv weitergehend charakterisiert werden müssen (z. B. durch *Post-Authorisation-Safety-Studies*, PASS) oder besondere Formen der Risikominimierung benötigen, wie z. B. Informationsmaterial für Fachpersonen oder Patientinnen/Patienten.

Aufbau des RMP

Der Inhalt des RMP ist in international gültigen Richtlinien definiert. Die wichtigsten Bestandteile sind die «Safety Specifications», der «Pharmacovigilance Plan» und die «Risk Minimisation Measures»:

- In den «Safety Specifications» wird, überwiegend auf Basis von Studiendaten, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels definiert und die besonders bedeutenden Risiken und Wissenslücken, die man zusammen als «Safety Concerns» bezeichnet, festgelegt.
- Der «Pharmacovigilance Plan» definiert die notwendigen Aktivitäten, um die «Safety Concerns» näher zu charakterisieren; insbesondere werden Aktivitäten beschrieben, die über die zwingend vorzusehenden Routineaktivitäten (z. B. Systeme zur systematischen Erfassung von Einzelfallmeldungen) hinausgehen. Hier sind vor allem *Post-Authorization Safety Studies* (PASS) zu nennen.
- Die «Risk Minimisation Measures» beschreiben die erforderlichen Massnahmen, um möglichst weitgehend den Eintritt der in den «Safety Concerns» zusammengefassten Risiken zu verhindern oder zu minimieren. Im RMP werden vor allem die über die Routinemassnahmen – das ist in erster Linie die Arzneimittelinformation – hinausgehenden Massnahmen beschrieben, wie z. B. Informationsmaterial für Patientinnen und Patienten oder für Fachpersonen. Dieses behördlich angeordnete Informationsmaterial ist von den Zulassungsinhaberinnen verpflichtend umzusetzen.

Zusammenfassend dokumentiert der RMP das Risikomanagementsystem, das zur Identifizierung, Charakterisierung und Minimierung der wichtigsten Risiken eines Arzneimittels erforderlich ist.

Einreichungspflicht

Für neue Wirkstoffe besteht in der Schweiz eine rechtliche Verpflichtung zur Vorlage eines RMP, der somit einen integralen Bestandteil der Zulassungsunterlagen darstellt. Da sich der Wissenstand zu Risiken und Wissenslücken mit der Zeit entwickelt, ist der RMP ein

dynamisches Dokument, das im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels bei Vorliegen neuer Erkenntnisse aktualisiert werden muss. Eine rechtliche Verpflichtung zur Einreichung eines aktualisierten RMP besteht bei Indikationserweiterungen neuer Wirkstoffe, selbst wenn keine neuen Erkenntnisse von erheblicher Bedeutung vorliegen.

Begutachtung des RMP

Die Kernaspekte der behördlichen RMP-Begutachtung fokussieren auf die Prüfung der adäquaten Abbildung aller bedeutsamen Risiken und Wissenslücken und über Routinemassnahmen hinausgehende Tätigkeiten zur weiteren Charakterisierung und Risikominimierung.

2024 hat Swissmedic 271 RMP geprüft und falls notwendig Anpassungen der «Safety Specifications», der Pharmacovigilance-Aktivitäten und/oder der zusätzlichen Risikominimierungsmassnahmen gefordert.

Öffentliche RMP-Zusammenfassungen

Die Zusammenfassungen der RMP werden auf der Swissmedic Homepage publiziert ([RMP summaries](#)) und geben einen Überblick über die Risiken, die Pharmacovigilance- und die risikominimierenden Massnahmen, die für das Arzneimittel festgelegt wurden.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Pharmacovigilance im Blickpunkt

Aus Nebenwirkungsmeldungen lernen – Fälle aus der Pharmacovigilance

02.05.2025

Finasterid und persistierende Nebenwirkungen

22.11.2024

Verwechslungsgefahr bei unterschiedlichen Insulin-Produkten

07.04.2025

Eosinophile Ösophagitis unter einer oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie

01.11.2024

Mikroskopische Kolitis im Zusammenhang mit Sertralin und Duloxetin

24.03.2025

Hyperkaliämie unter Behandlung mit einem Sartan und einem NSAR

23.09.2024

SonoVue® (Schwefelhexafluorid) und anaphylaktische Reaktionen

10.01.2025

Octenisept® und Fehlanwendung zur Spülung tiefer Wunden

30.08.2024

Medikamenten-induzierte Suizidalität



UAW melden durch medizinische
Fachpersonen

Erklärvideo

Healthcare Professional Communication

24.04.2025

DHPC – OPZELURA® (ruxolitinibum)

Wichtige Informationen über das potenzielle Vorhandensein von kristallähnlichen Partikeln in OPZELURA-Creme

10.04.2025

DHPC – Luvit D3 zur Prophylaxe (cholecalciferolum)

Anleitung korrekte Art der Verabreichung

10.04.2025

DHPC – Entonox® (dinitrogenii oxidum/ oxygenium)

Wichtige Präzisierung bezüglich der maximalen Durchflussrate

08.04.2025

DHPC – Vitamin D3 Streuli Prophylax (cholecalciferolum)

Anleitung korrekte Art der Verabreichung

03.04.2025

DHPC – Novalgin®, Metamizol Spirig HC®, Minalgin®, Novaminsulfon Sintetica®, Metamizol-Mepha® (metamizolum)

Risikominimierende Massnahmen zur Früherkennung einer Agranulozytose, zur Reduktion des Off-Label-Use und zur Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Methotrexat

03.04.2025

DHPC – Cyanokit® (hydroxocobalaminum)

Qualitätsmangel aufgrund möglicher mikrobieller Kontamination bestimmter Chargen und daraus resultierendem potenziellem Infektionsrisiko

01.04.2025

DHPC – 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel (i.v.-Anwendung)

5-Fluorouracil (i.v.): Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die zur Bestimmung eines Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangels erfolgte Messung des Uracilspiegels mit Vorsicht interpretiert werden

25.02.2025

DHPC – Inrebic® (fedratinibum)

Erlöschen der befristeten Swissmedic-Zulassung von INREBIC® (Fedratinib) Hartkapseln per 28.02.2025 und Einstellung des Vertriebes auf dem Schweizer Markt per 28.02.2025

27.12.2024

DHPC – Qdenga (virus Dengue typus 1, 2, 3, 4 vivus attenuatum)

Defekt der Flip-off-Kappe, der die Reinigung der Stopfenoberfläche verhindern kann

23.12.2024

HPC – Metronidazol und andere Nitroimidazole

Kontraindikation für Patienten mit Cockayne-Syndrom aufgrund schwerer Hepatotoxizität

19.12.2024

HPC – Betahistin-haltige Arzneimittel

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

16.12.2024

HPC – Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolonantibiotika

Erinnerung an Anwendungseinschränkungen aufgrund des Sicherheitsprofils

12.12.2024

DHPC – Rabipur (virus rabiei inactivatus)

Berichte über Partikel nach der Rekonstitution - Empfehlungen zur Minimierung des Risikos für Partikel

02.12.2024

DHPC – Kontrazeptiva (Chlormadinonacetat/ Ethinylestradiol)

Risiko venöser Thromboembolien

Allgemeine Mitteilungen

12.05.2025

Public Consultation für ICH Guideline Q1 «Stability Testing of Drug Substances and Drug Products» in der Schweiz eröffnet

Swissmedic eröffnet die Public Consultation für die Guideline Q1 des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH Guidelines) mit Deadline für Kommentare bis 30. Juli 2025

09.05.2025

Kurzbericht Zulassung – Voranigo®

Erstzulassung

09.05.2025

Kurzbericht Zulassung – Zilbrysq®

Erstzulassung

05.05.2025

Kurzbericht Zulassung – Omjjara®

Erstzulassung

02.05.2025

Kurzbericht Zulassung – Pluvicto®/Pluvicto CA®

Erstzulassung

01.05.2025

Risikobewertung bezüglich Nitrosaminen in Wirkstoff und/oder Fertigarzneimittel

Swissmedic verankert die Anforderung zur Einreichung von Risikobewertungen bezüglich Nitrosaminen in Wirkstoff und/oder Fertigarzneimittel in den entsprechenden Vorgabedokumenten

01.05.2025

Parallelimport: Anpassungen der Wegleitung sowie des Formulars

Inhaltliche Präzisierungen und Anpassungen

01.05.2025

Schwerpunktaktion 2025 zur Überprüfung der Einhaltung der Importeurspflichten

Swissmedic wird im Jahr 2025 eine Schwerpunktaktion zur Überprüfung der Einhaltung der Importeurspflichten durchführen.

01.05.2025

Merkblatt: Produkte mit Cannabidiol (CBD) und anderen Cannabinoiden, die nicht dem Betäubungsmittelrecht unterliegen – Überblick und Vollzugshilfe

Das Merkblatt wurde an das neue Tabakproduktegesetz, das am 1. Oktober 2024 in Kraft trat, angepasst.

29.04.2025

Fälschung des Medizinprodukts SmartBone®, Knochenersatzmaterial, von Industrie Biomediche Insubri SA

Sicherheitshinweis

29.04.2025

Verbesserter Zugang zu Medikamenten bei Engpässen – besonders für Kinderarzneimittel

Medienmitteilung Eidgenössisches Departement des Innern (EDI)

22.04.2025

Public Consultation für ICH Guideline M13B «Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms» in der Schweiz eröffnet

Deadline für Kommentare bis 09 Juli 2025

22.04.2025

Kurzbericht Zulassung – Rybrevant®

Indikationserweiterung (01)

17.04.2025

Kurzbericht Zulassung – Hympavzi®

Erstzulassung

14.04.2025

Kurzbericht Zulassung – Transfert de microbiote fécal pour utilisation allogénique CHUV, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung®

Erstzulassung

14.04.2025

Kurzbericht Zulassung – Transfert de microbiote fécal pour utilisation allogénique CHUV, Rektalsuspension®

Erstzulassung

08.04.2025

Merklblatt: Einstufung von ätherischen Ölen - Abgrenzungskriterien

Anpassung an das neue Tabakprodukterecht

04.04.2025

Kurzbericht Zulassung – Desveneurax®

Erstzulassung

01.04.2025

Erweiterung des Swissmedic Positionspapiers zu Real World Evidence

Swissmedic ergänzt ihr Positionspapier zu Real World Evidence (RWE) mit einer Übersicht relevanter internationaler Richtlinien und Publikationen

01.04.2025

Anpassung der Begleitung Firmenmeetings für Zulassungsverfahren

Optimierung der Firmenmeetings für Zulassungsverfahren

01.04.2025

Roundtable eSubmissions

Der Roundtable eCTD heisst neu Roundtable eSubmissions

01.04.2025

Anpassung Begleitung Beschleunigtes Zulassungsverfahren und Begleitung Befristete Zulassung Humanarzneimittel

Präzisierung des Einreichdatums für ein Zulassungsgesuch für ein Beschleunigtes Zulassungsverfahren (BZV) resp. die Durchführung einer befristeten Zulassung (bZul / bIE)

27.03.2025

Gefälschte Arzneimittel in der Lieferkette: Swissmedic intensiviert Kontrollen beim internationalen Handel mit Lieferanten aus nicht-EU-Ländern

Erhöhte Wachsamkeit im internationalen Arzneimittelhandel – Swissmedic reagiert auf Fälle von Produktfälschungen mit verschärften Kontrollen

26.03.2025

Zulassungen und Arzneimittelsicherheit Tierarzneimittel 2024

Jahresübersicht

21.03.2025

Kurzbericht Zulassung – Abecma®

Erstzulassung

21.03.2025

Kurzbericht Zulassung – Abecma®

Indikationserweiterung (01)

21.03.2025

Lancierung Strategieplan Access Consortium 2025–2028

Access Consortium: Aktualisierter Strategieplan für die Zusammenarbeit der Regulierungsbehörden

20.03.2025

Zulassungen von Komplementär- und Phytoarzneimittel 2024

Orphan Drug Status für ein Phytoarzneimittel

17.03.2025

Neubesetzte Swissmedic-Expertengremien nehmen ihre Arbeit auf

Die Swissmedic Medicines Expert Committees (SMEC) sind in neuer Zusammensetzung in die Amtsperiode 2025–2028 gestartet

07.03.2025

Übersicht internationale Zulassungsverfahren

Internationale Zusammenarbeit bei Zulassungsverfahren

01.03.2025

Anpassung der Wegleitung Zulassung Phyto-arzneimittel

Inhaltliche Präzisierungen, Ergänzungen und Restrukturierung der gesamten Wegleitung

01.03.2025

Anpassung der Wegleitung PSUR PBRER Information Einreichung HAM

Redaktionelle Überarbeitung

28.02.2025

Neue Informationsplattform Abgrenzungsfragen Humanbereich

Erfahren Sie in zwei kurzen Videos und einer interaktiven Infografik, welche Behörde für welche Produkte zuständig ist – einfach erklärt und anschaulich aufbereitet.

28.02.2025

Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2024

46 Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen zugelassen

28.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Fabhalta®

Erstzulassung

24.02.2025

Einführung der Leitlinie ICH GCP E6 (R3)

In Krafttreten ICH GCP E6 (R3) und Anhang 1 im Sommer 2025

17.02.2025

Überprüfung der Dokumentation zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen durch Swissmedic

Swissmedic überprüfte für 30 altrechtliche Medizinprodukte der Risikoklassen IIa und höher die Einhaltung der Anforderungen an die Überwachung nach dem Inverkehrbringen

17.02.2025

Swissmedic Portal Release Notes – 14.02.2025

We have expanded the functionality of the Swissmedic Portal.

With the release on February 14, 2025, the restriction on the user group has been removed, granting access to all existing company administrators. Company administrators can now authorize their users to access the Swissmedic Portal.

With this new version, GxP certificate orders will now be processed exclusively through the Swissmedic Portal instead of the eGov-Portal/MLP. For more details, please refer to the linked Release Notes.

14.02.2025

Illegale Arzneimittelimporte 2024: Anhaltender Trend bei hochdosierten Potenzmitteln

Zahl der illegal eingeführten Arzneimittel leicht rückläufig

11.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Hemgenix®

Erstzulassung

10.02.2025

Aktualisierung des Positionspapiers von Swissmedic und swissethics zu dezentralisierten klinischen Versuchen (DCTs) mit Arzneimitteln

Neu findet sich unter anderem ein Vergleich der Schweiz mit europäischen Mitgliedstaaten in Bezug auf die Durchführbarkeit verschiedener DCT-Elemente.

07.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Ervebo®

Indikationserweiterung (01)

07.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Bimzelx®

Indikationserweiterung (01)

07.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Bimzelx®

Indikationserweiterung (02)

04.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Abrysvo®

Erstzulassung

03.02.2025

Kurzbericht Zulassung – Livmarli®

Erstzulassung

31.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Enhertu®

Indikationserweiterung (02)

31.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Filspari®

Erstzulassung

31.01.2025

Revidierte Auslegung des Mutual Recognition Agreement (MRA) zwischen der Schweiz und Kanada

Swissmedic und Health Canada sind übereingekommen, ihren Ansatz zur Umsetzung des geltenden MRA zu erweitern.

28.01.2025

Vermeintlich pflanzliche Produkte

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

21.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Carvykti®

Erstzulassung

21.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Casgevy®

Erstzulassung

20.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Trodelvy®

Indikationserweiterung (01)

17.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Enhertu®

Indikationserweiterung (03)

17.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Altuvoco®

Erstzulassung

17.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Velsipity®

Erstzulassung

13.01.2025

Kurzbericht Zulassung – Padcev®

Indikationserweiterung (01)

01.01.2025

Optimierung Labellingphase für Humanarzneimittel

Swissmedic optimiert die Labellingphase: Textprüfungen sollen möglichst vermieden und die Swissmedic-Fristen verkürzt werden

01.01.2025

Anpassung Formular Informationen bei Antrag Art. 13 HMG

Das bisherige Formular Informationen bei Antrag Art. 13 HMG wird gesplittet in zwei Formulare – eines spezifisch für Tierarzneimittel und das andere für Humanarzneimittel

01.01.2025

Anpassung der Wegleitung Einfuhr eines Humanarzneimittels nach Art. 14 Abs. 2 und 3 HMG (Parallelimport)

Massnahmen der Marktüberwachung aufgrund von Sicherheitssignalen oder Qualitätsmängeln beim Originalarzneimittel müssen auch für parallelimportierte Arzneimittel umgesetzt werden

01.01.2025

Anpassung Formular Volldeklaration

Die Angabe von vollständiger qualitativer Zusammensetzung von Aromatika in Human- und Tierarzneimitteln ist nicht mehr Pflicht

30.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Fruzaqla®

Erstzulassung

30.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Winrevair®

Erstzulassung

27.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Vyvgart®

Erstzulassung

23.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Rinvoq®

Indikationserweiterung (05)

20.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Sarclisa®

Indikationserweiterung (01)

20.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Lytgobi®

Erstzulassung

20.12.2024

Aktualisierte Informationen zu BIA-ALCL

Meldungen zu Brustimplantat-assoziierte anaplastische Grosszell-Lymphom (BIA-ALCL) in der Schweiz 2012 bis 2024

20.12.2024

Swissmedic Podcast #4: Klinische Versuche - Basis für qualitativ hochstehende Medikamente

Alex Josty im Interview mit Simone Ferbitz-Scheurer, Abteilungsleiterin klinische Versuche

18.12.2024

Erfolgreicher Einsatz bei Kontrollaktion gegen illegalen Arzneimittelhandel

Swissmedic, das Bundesamt für Zoll und Grenzsicherheit (BAZG) und Swiss Sport Integrity (SSI) haben einen Viertel von über tausend kontrollierten Postsendungen beschlagnahmt

16.12.2024

Swissmedic: Zentrale Schaltstelle im gemeinsamen Kampf gegen Heilmittelkriminalität

Fünf Jahre nationale Kontaktstelle (SPOC) gemäss Medicrime-Konvention

16.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Skylarys®

Erstzulassung

13.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Tecartus®

Indikationserweiterung (01)

13.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Tibsovo®

Erstzulassung

11.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Trikafta®

Indikationserweiterung (03)

06.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Qdenga®

Erstzulassung

06.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Zolgensma®

Erstzulassung

06.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Tegsedi®

Erstzulassung - nicht mehr zugelassen

04.12.2024

**Public Consultation zur ICH-Guideline E6(R3)
Annex 2 «Good Clinical Practice (GCP)» in der
Schweiz lanciert**

Frist für die Einreichung von Kommentaren ist
der 28. Februar 2025.

04.12.2024

**Public Consultation für ICH Guideline M15
«General Principles for Model-Informed Drug
Development» in der Schweiz eröffnet**

Stakeholder in der Schweiz können zum Entwurf
der Guideline M15 «General Principles for
Model-Informed Drug Development» bis zum
28. Februar 2025 Stellung nehmen

03.12.2024

Kurzbericht Zulassung – Leqvio®

Erstzulassung

01.12.2024

**Positionspapier zu klinischen Versuchen mit
Arzneimitteln, die erstmalig im Menschen unter-
sucht werden**

Swissmedic und swissethics publizieren Positionspapier

30.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Awiqli FlexTouch®

Erstzulassung

29.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Prevenar 20®

Erstzulassung

28.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Tecartus®

Erstzulassung

28.11.2024

Roundtable Hämato-Onkologie

Schnellerer Zugang zu innovativen Krebstherapien:
Swissmedic, FDA und Schweizer Fachgesellschaften
im Dialog

25.11.2024

**Swissmedic vergibt IT-Dienstleistungen neu
an Swisscom (Schweiz) AG**

Die Auslagerung der IT-Dienstleistungen ist langfristig
vorgesehen und bezieht sich auf eine Zeitdauer bis
2039

22.11.2024

**Treffen des ICH (International Council for
Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use)**

Weitere Fortschritte bei den weltweiten Harmoni-
sierungsinitiativen des ICH

22.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Rinvoq®

Indikationserweiterung (04)

20.11.2024

Vaccinovigilance - Jahresbericht 2023

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten
unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr
2023

15.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Libmeldy®

Erstzulassung

15.11.2024

Kurzbericht Zulassung – Ervebo®

Erstzulassung

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 (Healthcare Professional Communication) und Marktkontrolle (Chargenrückrufe, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter

Kennen Sie das Magazin «Visible»?

«Visible» erscheint zweimal jährlich mit Themen rund um die vielfältigen Tätigkeiten von Swissmedic. Jetzt kostenlos abonnieren!

www.swissmedic.ch/ueber-uns-publikationen-visible



Scannen Sie den QR-Code und verbinden Sie sich mit Swissmedic auf den sozialen Medien!

