



Vigilance-News

Edition 31 – November 2023

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!

<https://www.swissmedic.ch/ueber-uns-publikationen-visible>



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

Impressum

Redaktionsteam

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Tugce Akyüz, Helena Bill

Autoren Swissmedic

Tugce Akyüz, Eva Eyal,
Ioanna Istampoulouoglou, Cedric R. Müntener,
Irene Scholz, Thomas Stammschulte, Valeriu Toma

Autoren Regionale Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ)

RPVZ Genf: Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,
Maja Ratajczak-Enselme, Caroline Samer
RPVZ Lausanne: Kim Dao, Leonore Diezi,
François Girardin, David Haefliger, Ursula Winterfeld
RPVZ Ticino: Carlo W. Cereda, Alessandro Ceschi,
Roberta Noseda
RPVZ Zürich: Jérôme Bonzon, Cynthia J. Huppermans,
Jasmin Maier, Camilla Massoudi

Weitere Autoren

Inselspital Bern: Sarah Banholzer, Manuel Haschke
Universitätsspital Lausanne (CHUV): Roger Hullin

Layout & Satz

Swissmedic, Abteilung Kommunikation

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

In dieser Ausgabe

5 Editorial

6 Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

- 6 Schwangerschaftsbezogene Outcomes nach Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten in der Frühschwangerschaft
- 8 Medikamenteninduzierte Pankreatitis: Bewertung von Meldungen dieser UAW und Literaturübersicht
- 14 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Outcomes von intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nach vorstationärer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern
- 19 Febuxostat und Azathioprin: Eine seltene Interaktion mit schwerwiegenden Folgen
- 23 COVID-19-Impfstoffe: Wird die Einstufung «medizinisch wichtig» in den UAW-Meldungen korrekt angewendet, und gibt es Unterschiede zwischen den Meldungen von medizinischen Fachpersonen und von Patienten?
- 29 Kounis-Syndrom – Eine weniger bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung

33 Regulatory

- 33 Der Maskierungseffekt in der Pharmakovigilanz: Eine durch die COVID-19-Impfmeldungen erkannte Herausforderung für die Signalerkennung
- 35 Information für Privatpersonen, medizinische Fachpersonen und pharmazeutische Industrie zu Meldungen unerwünschter Wirkungen und Behördenzuständigkeit je nach verdächtigem Produkt
- 37 Arzneimittelsicherheit: Anforderungen von Swissmedic an die medizinische Bewertung von Einzelfallberichten werden angepasst
- 38 Aktualisierung der Wegleitung «RMP ICH E2E Informationen Einreichung HAM»

In dieser Ausgabe

39 Statistischer Rückblick 2022

- 39 Pharmacovigilance: Humanarzneimittel
- 40 Vaccinovigilance
- 46 Vigilance der Tierarzneimittel

47 Informationen auf der Swissmedic Webseite

- 47 Pharmacovigilance im Blickpunkt
- 48 Healthcare Professional Communication
- 49 Allgemeine Mitteilungen

Kontakt

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

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Kürzlich wurde im internationalen Drug Safety Journal ein [Bericht](#) über die Hospitalisierungen in der Schweiz aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen veröffentlicht (*Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012–2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate*). Darin zeigte sich die Wichtigkeit von Spontanmeldungen durch medizinische Fachpersonen für die Pharmakovigilanz, aber auch der systematischen Evaluation von Daten mittels Analysen. Im Pharmakovigilanz-System werden verschiedene Methoden benutzt, um potenzielle Risiken zu erkennen und zu evaluieren.

In einer prospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie wurden eventuelle Probleme bei der Schwangerschaft nach Anwendung von GLP-1-Agonisten im ersten Trimenon vermutet, die ersten Ergebnisse werden im Artikel «Schwangerschaftsbezogene Outcomes nach Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten in der Frühschwangerschaft» diskutiert. «Geschlechtsspezifische Unterschiede der Outcomes von intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nach vorstationärer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern» sind das Thema einer anderen Kohortenstudie aus dem RPVZ (Regionales Pharmakovigilanz-Zentrum) Tessin.

Für das Risiko «Medikamenteninduzierte Pankreatitis» wurden die im RPVZ Genf erfassten Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Einbezug der entsprechenden Literatur auf ihre Kausalität überprüft. Ein Artikel in dieser Edition beschäftigt sich mit der seltenen UAW «Kounis-Syndrom», die durch das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms, begleitet von einer allergischen Reaktion, definiert ist.

Fallberichte tragen zum besseren Verständnis von Arzneimitteln und ihren Nebenwirkungen bei. Über eine seltene Interaktion zwischen Febuxostat und Azathioprin und eine daraus resultierende Panzytopenie wird berichtet.

Bei der Pharmakovigilanz spielt nicht nur die Erfassung der aufgetretenen UAW und der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel eine Rolle, sondern auch die anschliessende wissenschaftliche Bewertung von Häufigkeit und Kausalität der gemeldeten Risiken. In dieser Ausgabe finden Sie Beiträge, um die Risikoevaluationen zu unterstützen, z. B. zur korrekten Anwendung des Begriffs «*Medically important*» in den AEFI (*adverse events after immunization*) – Meldungen zu COVID-19-Impfstoffen. Das Problem des «*Masking Effects*» in der Pharmakovigilanz aufgrund der zahlreichen AEFI-Meldungen zu COVID-19-Impfstoffen wird in einem anderen Artikel angesprochen.

Die Meldequalität in der pharmazeutischen Industrie soll, gemäss den «Anforderungen von Swissmedic an die medizinische Bewertung von Einzelfallberichten», verbessert werden. Auch der Beitrag «Meldungen unerwünschter Wirkungen und Behördenzuständigkeit je nach verdächtigem Produkt» soll das Melden von UAW, z. B. von Cannabidiolhaltigen Produkten, erleichtern.

Einen Gesamtüberblick über die gemeldeten UAW bei den Humanarzneimitteln und bei den Impfstoffen finden Sie in der jeweiligen Jahresstatistik 2022.

Swissmedic fordert Sie weiterhin dazu auf, Meldungen von UAW und AEFI einzureichen. Alle Informationen zur Meldungseingabe finden Sie unter: www.swissmedic.ch.

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, eine interessante Lektüre und alles Gute für den bevorstehenden Winter.

Eva Eyal

Pharmazeutin und Redaktorin der Swissmedic Vigilance-News

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

Schwangerschaftsbezogene Outcomes nach Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten in der Frühschwangerschaft

Ursula Winterfeld, Kim Dao, David Haefliger, Leonore Diezi, François Girardin

Swiss Teratogen Information Service (STIS), Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsspital Lausanne (CHUV), Schweiz

Einleitung

GLP-1-Agonisten (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*), namentlich Dulaglutid, Exenatid, Semaglutid, Liraglutid, Albiglutid und Beinsaglutid, werden immer öfter zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Gewisse GLP-1-Agonisten werden nicht nur für eine bessere Blutzuckerkontrolle eingesetzt, sondern auch zur Gewichtsreduktion bei Personen mit Übergewicht.

Diese Arzneimittel werden häufig auch Frauen im gebärfähigen Alter verschrieben. Gemäss einer schweizerischen Studie auf der Basis von Daten über Rückerstattungen von Krankenkassen hatten GLP-1-Agonisten einen Anteil von rund 20 % an allen verschriebenen blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei Schwangeren mit vor der Schwangerschaft bestehendem Diabetes mellitus, die Antidiabetika erhielten (1). Da viele Schwangerschaften ungeplant sind, ist die Zahl der unerwarteten Expositionen gegenüber diesen Arzneimitteln in einem frühen Stadium der Schwangerschaft gestiegen. Der *Swiss Teratogen Information Service* (STIS) und andere Teratologie-Informationendienste (TIS) weltweit registrieren daher eine zunehmende Zahl von Anfragen zu den potenziellen Risiken dieser Arzneimittel in der Frühschwangerschaft. Bisher gestaltet sich eine Beratung dieser Patientinnen und der behandelnden Ärzteschaft aufgrund nur begrenzt verfügbarer Daten schwierig. Für Liraglutid wurde nur ein einziger Fall einer Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft dokumentiert, wobei ein günstiger Ausgang für das Neugeborene beobachtet wurde (2). In einem Register für Schwangerschaften mit Exenatid-Exposition waren sieben Fälle gemeldet, jedoch fehlen genauere Informationen zum *Follow-up* (3).

GLP-1-Agonisten haben eine grosse Molekülmasse von 3700 Da (Liraglutid) bis 63'000 Da (Dulaglutid): Eine Übertragung durch die Plazenta ist nicht grundsätzlich zu erwarten, sofern keine entsprechenden spezifischen Mechanismen bestehen. Die Ergebnisse aus Studien mit Tieren deuten jedoch darauf hin, dass Semaglutid, Dulaglutid, Exenatid und Liraglutid in Dosen, die eine polymorphe maternale Toxizität verursachen, mit einer Reproduktionstoxizität einhergehen können. Für Liraglutid und Semaglutid wurde ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern (fetale Gefäss-, Nieren-, Leber- und Skelettanomalien) bei Dosen beobachtet, die äquivalent zu denen waren, die auch beim Menschen verabreicht werden (4–6).

In Anbetracht der begrenzten Verfügbarkeit von Daten wollten wir untersuchen, ob GLP-1-Agonisten mit ungünstigen Schwangerschafts-Outcomes in Verbindung stehen. Dazu initiierten wir eine multizentrische, prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie mit Beteiligung von Mitgliedern des *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS). Die nicht-gewinnorientierte Organisation ENTIS koordiniert TIS-Aktivitäten und stellt für Patientinnen und medizinische Fachpersonen evidenzbasierte Informationen über Sicherheit und Risiken von Arzneimitteln während Schwangerschaft und Stillzeit bereit. Die TIS erheben Patientendaten und auch Informationen über das Outcome der Schwangerschaft. Dies ermöglicht eine gemeinsame Forschung, die wesentlich zu einem besseren Verständnis der Risiken von Arzneimitteln während der Schwangerschaft beiträgt.

Methode

Diese prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie wurde mit sieben teilnehmenden Zentren in sechs Ländern durchgeführt: in Australien, Deutschland, Israel, Italien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich. Analysiert wurde das Outcome von schwangeren Frauen mit Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten im ersten Trimenon. Ihr Schwangerschafts-Outcome wurde mit zwei Kontrollgruppen verglichen: mit einer Gruppe aus Diabetes-Patientinnen, die andere Diabetika erhielten als GLP-1-Agonisten, und mit einer zweiten Gruppe von übergewichtigen oder adipösen Patientinnen mit Exposition gegenüber nicht-teratogenen Arzneimitteln. Die Datenerhebung erfolgte in zwei Phasen: Erstkontakt mit dem TIS und nach dem erwarteten Geburtstermin. Die Datenerhebung erfolgte mit standardisierten Fragebögen, die den Patientinnen oder den behandelnden medizinischen Fachpersonen vorgelegt wurden. Die Angaben beim ersten TIS-Kontakt betrafen unter anderem Merkmale der Mütter, Krankengeschichte, Angaben zur Arzneimittelexposition und zur gleichzeitigen Einnahme anderer Arzneimittel. Nach dem erwarteten Geburtstermin wurde ein *Follow-up* mittels strukturierter Fragebögen und Telefoninterviews durchgeführt. Damit wurden Daten über Schwangerschafts-Outcome, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsfehler und neonatale Komplikationen gesammelt. Klassifiziert wurden die Geburtsfehler nach dem ICD10-BPA-System des *European Network of Population-based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) (7).

Vorläufige Ergebnisse

Die Analyse ist noch nicht abgeschlossen, die vorläufigen Ergebnisse mit Daten von 173 schwangeren Frauen, die während des ersten Trimenons eine Exposition gegenüber einem GLP-1-Agonisten aufwies, sowie von zwei Vergleichsgruppen (Schwangere mit Diabetes bzw. übergewichtige oder adipöse Schwangere) deuten jedoch darauf hin, dass bei Frauen mit Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten weder ein signifikanter Anstieg der Rate schwerer Geburtsfehler noch ein höheres Risiko für Fehlgeburten auftritt.

Diskussion

Unseres Wissens ist diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie die erste Evaluation, die sich mit der Exposition von GLP-1-Agonisten in der frühen Schwangerschaft und Fortpflanzungsrisiken beschäftigt. Das Netzwerk ENTIS ist hervorragend positioniert, um unabhängige Post-Marketing-Studien über die Verwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft durchzuführen. Angesichts der wenigen Daten über Arzneimittelexpositionen in der Schwangerschaft, die zudem oft erst mit erheblicher Verzögerung in der Literatur auftauchen, sind Studien wie diese prospektive multizentrische Kohortenuntersuchung zentral für ein besseres Verständnis der potenziellen Risiken. Die detaillierte Analyse unserer Resultate ist noch im Gange, und wir rechnen mit der Veröffentlichung der vollständigen Ergebnisse in naher Zukunft.

Literatur

- (1) Gerbier E, Favre G, Maisonneuve E, Ceulemans M, Winterfeld U, Dao K, et al. Antidiabetic Medication Utilisation before and during Pregnancy in Switzerland between 2012 and 2019: An Administrative Claim Database from the MAMA Cohort. *J Diabetes Res.* 2023;2023:4105993.
- (2) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(10):e29-30.
- (3) AstraZeneca. Exenatide Pregnancy Registry. 2016 [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00579150?cond=%22Diabetes%2C+Gestational%22&rank=22>].
- (4) FDA. US. Non-Clinical Review(s). Ozempic (Semaglutide). Center for Drug Evaluation and Research. 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000Approv.pdf].
- (5) FDA. US. Pharmacology Review(s). Drug Approval Package, Trulicity (dulaglutide) injection. 2014 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000PharmR.pdf].
- (6) FDA. US. Byetta (Exenatide) Injection. Drug Approval Package. Pharmacology Reviews. 2004 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021919s000ClinPharmR.pdf].
- (7) EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2013 [Updated 01.12.2020 [Internet]. [Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en].

Medikamenteninduzierte Pankreatitis: Bewertung von Meldungen dieser UAW und Literaturübersicht

Maja Ratajczak-Enselme, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Genf, Schweiz

Einleitung

Die medikamenteninduzierte Pankreatitis ist selten, wobei die reale Inzidenz aufgrund einer schwer zu bestimmenden Kausalität nicht bekannt ist. Diese dürfte bei weniger als 5 % liegen und etwa 2 % der Fälle akuter Pankreatitis ausmachen. Die pathophysiologischen Mechanismen einer medikamenteninduzierten Pankreatitis sind vielfältig: immunologische Reaktionen (6-Mercaptopurin, Aminosalicylate, Sulfonamide), direkte toxische Wirkungen (Diuretika, Sulfonamide), Akkumulation eines toxischen Metaboliten (Valproinsäure, Didanosin, Pentamidin, Tetracyclin), Ischämie (Diuretika, Azathioprin), Thrombose (Östrogene) oder auch eine Erhöhung der Viskosität des Pankreassekrets (Diuretika und Kortikosteroide). Zu den Medikamenten, die am häufigsten unter Verdacht stehen, gehören Antibiotika wie Tetracycline und Sulfonamide, aber auch Immunsuppressiva wie Kortikosteroide und Azathioprin (1, 2).

Eine Pankreatitis kann sich einige Tage bis Wochen nach Beginn einer Behandlung entwickeln und mit einem immunologisch vermittelten Mechanismus verbunden sein. In diesem Fall kann der Patient auch einen Hautausschlag und eine Eosinophilie entwickeln. Im Gegensatz dazu entwickeln andere Patienten bei einer chronischen Akkumulation toxischer Metaboliten (z. B. bei Valproinsäure) erst nach mehreren Monaten der Anwendung eine Pankreatitis (3).

Methoden

Wir analysierten die Fälle mit Verdacht auf medikamenteninduzierte Pankreatitis, die über einen Zeitraum von 18 Monaten zwischen Januar 2022 und Juni 2023 dem regionalen Pharmacovigilance-

Zentrum (RPVZ) in Genf gemeldet wurden, und überprüften die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema. Die Kausalitätsbewertung erfolgte nach dem WHO-UMC-Bewertungssystem. Die verdächtigsten Arzneimittel wurden nach den Kategorien, die von Wolfe et al. 2020 für medikamenteninduzierte Pankreatitis vorgeschlagen wurden, klassifiziert (4). Die Kategorien berücksichtigen das von einem Arzneimittel ausgehende Risiko eines ursächlichen Zusammenhangs mit einer Pankreatitis auf der Grundlage der Daten aus der Literatur (1, 4–6). Mit der aktuellsten Klassifikation, die Daten bis zum 28. März 2019 (4) einschliesst, schlugen Wolfe et al. 2020 folgende 4 Klassen vor:

- Ia) mindestens ein gemeldeter Fall mit positivem Rechallenge unter Ausschluss anderer Ursachen (Alkohol, Hyperlipidämie/Hypertriglyceridämie, Gallenlithiasis und andere Behandlungen)
- Ib) mindestens ein gemeldeter Fall mit positivem Rechallenge, ohne dass andere Ursachen ausgeschlossen wurden
- Ic) mindestens ein gemeldeter Fall ohne positiven Rechallenge (fehlender oder negativer Rechallenge) unter Ausschluss anderer Ursachen
- II) mind. 2 gemeldete Fälle ohne positiven Rechallenge (fehlender oder negativer Rechallenge), ohne Ausschluss anderer Ursachen, übereinstimmende Chronologie

- III) mindestens 2 gemeldete Fälle ohne positiven Rechallenge (fehlender oder negativer Rechallenge), ohne Ausschluss anderer Ursachen, ohne übereinstimmende Chronologie
- IV) mindestens ein veröffentlichter Fall, Arzneimittel, die nicht in die oben beschriebenen Klassen fallen

Resultate

Zwischen Januar 2022 und Juni 2023 erhielt das RPVZ in Genf insgesamt 798 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, darunter 11 Meldungen mit Verdacht auf eine medikamenteninduzierte Pankreatitis. Die Mehrzahl der Fälle betraf Frauen (n=7, 64 %) und das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren (min-max: 27–92 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Meldung an die Pharmakovigilanz (bei mehreren Fällen waren die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen) wurde die Kausalität des Arzneimittels in 2 Fällen als wahrscheinlich und in 9 Fällen als möglich bewertet (Tabelle 1). Wir haben diese Fälle im Rahmen eines *Follow-up* noch einmal beurteilt. Aufgrund der Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen sowie der Ergebnisse des Dechallenge konnte die Kausalitätsbewertung aktualisiert werden. So wurde der ursächliche Zusammenhang mit dem Arzneimittel in 4 Fällen ausgeschlossen (unwahrscheinlich), in 4 Fällen blieb er möglich und in 3 Fällen war er wahrscheinlich.

Tabelle 1: Merkmale der vom RPVZ Genf zwischen Januar 2022 und Juni 2023 bearbeiteten Pankreatitis-Meldungen (n=11)

		Number
Age (years)	≥ 80	1
	50-79	6
	30-49	2
	0-29	2
Sex	Female	7
	Male	4
Causality assessment at declaration	Probable	2
	Possible	9
Causality assessment after follow-up	Probable	3
	Possible	4
	Unlikely	4

Für die Umklassifizierung der Fälle, bei denen die Kausalität nach dem *Follow-up* neu als unwahrscheinlich eingestuft wurde, gab es folgende Gründe:

- Ein negativer Rechallenge (Enalapril) und eine unbestimmte Ätiologie von Gallenblasenschäden mit Status Postcholezystektomiesyndrom.
- Ein Rezidiv der Pankreatitis trotz Absetzen der verdächtigen Behandlungen (Valsartan/Hydrochlorothiazid). Ausserdem zeigte die Krankengeschichte bei diesem Patienten regelmässigen Alkoholkonsum und mehrere Episoden von Pankreatitis in der Vergangenheit (insgesamt 4 Episoden).
- Ein günstiger Ausgang trotz Fortsetzung der Behandlung mit dem verdächtigten Arzneimittel (Azathioprin) und bei Vorliegen von Gallenblasenpolypen.

- Ein günstiger Ausgang trotz Fortsetzung der Behandlungen mit den verdächtigten Arzneimitteln (Sitagliptin, Metformin und Dapagliflozin) bei einer Vorgeschichte von Pankreatitis und einer Cholezystektomie.

Bei den 11 an unser Zentrum gemeldeten Fällen mit Pankreatitis ist uns kein positiver Rechallenge bekannt. Die Merkmale der anderen Fälle (nach *Follow-up* mit möglicher oder wahrscheinlicher Kausalität bewertet) sind in **Tabelle 2** detailliert aufgeführt.

Tabelle 2: Kausalitätsbewertung (nach dem *Follow-up*), Grunderkrankungen, die eine akute Pankreatitis begünstigen und potenzielle Risikofaktoren für eine akute Pankreatitis oder eine medikamenteninduzierte Pankreatitis.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Suspected drugs	empagliflozine	dapagliflozine	ceftriaxon	metronidazole	paracetamol/codeine	semaglutide	valproate
Drug classification for assessment of association with DIP* (according to Wolfe et al. 2020)	Not classified	Not classified	II	Ia	Ia	Not classified	Ia
Causality assessment	Probable	Possible	Probable	Possible	Possible	Possible	Probable
Potential risk factors:							
Previous cholecystectomy	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Previous episode of pancreatitis	No	Yes	No	No	No	No	No
Possible renal dysfunction	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Hepatic disease	No	No	No	No	No	No	No
Gall stones / biliary disease	No	No	No	Yes	No	No	Yes
History of moderate to heavy alcohol use or abuse	No	No	No	Yes	No	No	No
Pre-existing conditions:							
Crohn's disease/ inflammatory bowel disease	No	No	No	Yes (suspicion)	No	No	No
Diabetes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Hepatitis	No	No	No	No	No	No	No
HIV/AIDS	No	No	No	No	No	No	No
Hyperlipidaemia/ hypercholesterolemia/ hypertriglyceridaemia	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes
Immune disorder	No	No	No	No	No	No	No
Infection	No	Yes	Yes	No	No	No	No

*DIP : drug-induced pancreatitis

Von den Fällen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit einem Arzneimittel angenommen wurde, hatten 5 von 7 Patienten mindestens eine Komorbidität, die eine Pankreatitis begünstigen, und bei 5 von 7 Patienten war mindestens ein Risikofaktor für eine akute Pankreatitis oder eine medikamenteninduzierte Pankreatitis bekannt.

In 3 Fällen wurden die verdächtigten Behandlungen auf einen kausalen Zusammenhang in die Kategorie Ia nach Wolfe et al. 2020 eingestuft, gemäss dem betreffenden Kriterium (mindestens ein gemeldeter Fall mit einem positiven Rechallenge, übereinstimmende Chronologie und Ausschluss anderer Ursachen). In einem Fall wurde die Behandlung in Kategorie II eingestuft. In den letzten drei Fällen waren die verdächtigten Behandlungen nicht in den Klassifikationstabellen zur Bewertung eines kausalen Zusammenhangs mit einer Pankreatitis erfasst (4–6).

Diskussion

Wie in der Einleitung erwähnt, ist eine medikamenteninduzierte Pankreatitis selten. Ihr Verlauf ist in den meisten Fällen günstig, sporadisch kann sie jedoch lebensbedrohlich sein. Wenn bekannt ist, dass ein Arzneimittel Pankreatitis auslösen kann, kann die klinische Ärzteschaft diese seltene Ätiologie besser identifizieren und vor allem die erneute Verabreichung bei ihren Patienten vermeiden.

Im Februar 2023 war die medikamenteninduzierte Pankreatitis Gegenstand eines Beitrags in der Rubrik «Pharmacovigilance im Blickpunkt» auf der Website von Swissmedic (7). Darin wurden drei Fallberichte, die Isotretinoin (Klasse II), Azathioprin (Klasse Ia) und Semaglutid (nicht klassifiziert) betrafen, vorgestellt (4), wobei darauf hingewiesen wurde, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung als mögliche Ursache einer akuten Pankreatitis in der Differentialdiagnose nicht vergessen werden sollte.

Die Bewertung der Kausalität eines Arzneimittels in Fällen von Pankreatitis kann schwierig sein. Wie bei anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, bei der zunächst andere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden müssen. Wegen der Häufigkeit muss zunächst namentlich eine durch die Galle

(Gallensteinleiden) oder Alkoholkonsum bedingte Ätiologie ausgeschlossen werden (1). Eine biliäre Ursache ist vor allem dann zu vermuten, wenn eine Störung der Transaminasen-Werte vorliegt. Bei älteren Menschen ist eine Obstruktion der Pankreasgänge durch einen Tumor in Betracht zu ziehen, obwohl diese Form selten ist. Bei jüngeren Patienten sollte systematisch nach einer infektiösen Ursache gesucht werden. Andere ätiologische Ursachen sind Hypertriglyceridämie, Autoimmunfaktoren, Hyper-/Hypocalcämie, ein bösartiger Tumor, eine genetische Ursache, eine Komplikation der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie und ein Trauma (8).

Neben den ätiologischen Nachforschungen sind auch die Chronologie der Symptome mit dem Beginn der verdächtigten Behandlung sowie der klinische Verlauf nach dem Absetzen und die Kinetik der biologischen Tests für die Diagnose hilfreich. Zu beachten ist jedoch, dass eine Verzögerung von mehreren Monaten eine medikamentöse Ätiologie nicht ausschliesst.

Zu den Arzneimitteln, bei denen ein kausaler Zusammenhang in den ans RPVZ Genf gemeldeten Fällen angenommen wird, gehören Medikamente, bei denen ein Zusammenhang mit dem Auftreten von akuter Pankreatitis bekannt ist, wie Metronidazol, Paracetamol/Codein und Valproat, oder auch Ceftriaxon, dessen Assoziation weniger stark zu sein scheint. Die anderen drei Fälle betreffen Antidiabetika, die erst kürzlich auf den Markt gebracht wurden und daher noch nicht in den verschiedenen Klassifikationssystemen eingestuft sind: Semaglutid (ein Analogon von GLP-1 [*Glucagon-like Peptide-1*], Empagliflozin und Dapagliflozin (Inhibitoren von SGLT-2 [*Sodium-Glucose-Transport-Protein-2*])). Es ist jedoch zu beachten, dass die Wirkstoffe derselben Klassen, Liraglutid und Canagliflozin, bereits in der Kategorie Ic eingestuft sind.

In der Literatur bestehen mehrere Fallberichte zur Verwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (9–13) und akute Pankreatitis gehört zu den gelegentlichen unerwünschten Wirkungen ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$) von Semaglutid (14). GLP-1-Rezeptoragonisten stimulieren direkt die GLP-1-Rezeptoren in den Betazellen der Pankreasinseln und den Zellen der exokrinen Kanäle, was zu einer Proliferation der Zellen führen kann, die die kleineren Kanäle auskleiden.

Dies wiederum kann Hyperplasie, Zunahme des Gewichts der Bauchspeicheldrüse, Verschluss der Kanäle, Gegendruck und eine akute oder chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse verursachen (15). Gemäss zwei Metaanalysen sind GLP-1-Analoga im Vergleich zu Placebo mit keinem erhöhten Risiko für akute Pankreatitis verbunden (16, 17). In der ersten, 2017 veröffentlichten Übersichtsarbeit wurden Studien zu allen GLP-1-Agonisten bei der Behandlung von Diabetespatienten eingeschlossen. Dabei wurde kein Unterschied des Risikos für eine Pankreatitis zwischen der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe gefunden (OR 0,93, 95%CI 0,65-1,34) (16). In zwei weiteren Metaanalysen, wiederum bei Diabetespatienten, wurde Pankreatitis jedoch als seltene unerwünschte Wirkung von Semaglutid beschrieben. Es liegen allerdings nur wenige Studien vor und laut den Autoren sind weitere Untersuchungen im Rahmen der Pharmakovigilanz erforderlich (18, 19).

Obwohl Pankreatitis keine bekannte unerwünschte Wirkung von SGLT-2-Hemmern ist, gibt es mehrere Meldungen zu Fällen, bei denen ihre Anwendung mit einer Pankreatitis in Verbindung gebracht wurde (20–23). Dazu gehört der Fall eines 51-jährigen Mannes mit Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie und Cholezystektomie, der wegen einer Pankreatitis ins Krankenhaus eingeliefert wurde und bei dem Rechallenge und Dechallenge positiv waren (24). Nach Untersuchungen wurden als Ursache Alkoholkonsum, eine biliäre Störung, eine Hyperkalzämie und Hypertriglyceridämie ausgeschlossen. Die Behandlung mit Dapagliflozin war fünf Tage vor dem Spitaleinweisung zusätzlich zu seiner langjährigen Behandlung mit Insulin detemir, Sitagliptin, Metformin und Rosuvastatin begonnen worden. Seine Symptome verschwanden nach dem Absetzen von Sitagliptin und Dapagliflozin. Ein Jahr später wurde aufgrund des Anstiegs der HbA1c-Werte beschlossen, dem Patienten erneut Dapagliflozin zu verabreichen, woraufhin er eine weitere Episode akuter Pankreatitis entwickelte. Seine Symptome verschwanden nach Absetzen von Dapagliflozin. Kürzlich wurde eine Analyse des kausalen Zusammenhangs zwischen SGLT-2-Hemmern und akuter Pankreatitis unter Auswertung von Post-Marketing-Daten durchgeführt, die zwischen 2013 und 2021 in der US-amerikanischen Datenbank FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) ge-

sammelt wurden (25). Diese Studie, in der verschiedene statistische Methoden angewendet wurden, kam zum Schluss, dass die Anwendung von SGLT-2-Hemmern das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis erhöhen kann (ROR 5,37 für Canagliflozin bzw. 4,8 für Dapagliflozin und 4,78 für Empagliflozin). In den meisten Fällen trat diese unerwünschte Wirkung innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn der Behandlung auf. Bei der Kombination von SGLT-2-Hemmern mit Dipeptidylpeptidase-4-Hemmern (Gliptinen), mit GLP-1-Analoga oder ACE-Hemmern war das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis höher als bei der Monotherapie mit SGLT-2-Hemmern. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine abschliessende Beurteilung zur Rolle von SGLT2-Hemmern bei der Entstehung von Pankreatitis noch nicht möglich.

Schlussfolgerung

Obwohl die medikamenteninduzierte Pankreatitis nur einen kleinen Teil der Pankreatitis-Fälle ausmacht, ist es wichtig, dass sie bei der Differentialdiagnose einer akuten Pankreatitis berücksichtigt wird, damit die ursächliche Behandlung abgesetzt werden kann. Dennoch ist es nicht immer einfach, auf einen kausalen Zusammenhang zu schliessen, da andere Ursachen häufiger vorkommen, insbesondere bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten und zugrundeliegenden Risikofaktoren. Ausserdem kann in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Pankreatitis und einem bestimmten Medikament nicht definitiv hergestellt werden, weil kein Rechallenge erfolgt oder die Chronologie nicht schlüssig ist. Aus diesem Grund können regelmässig aktualisierte Klassifikations-systeme für den kausalen Zusammenhang zwischen Behandlung und unerwünschter Wirkung für die klinische Ärzteschaft sehr nützlich sein, vor allem bei seltenen Ereignissen wie der medikamenten-induzierten Pankreatitis.

Literatur

- (1) Nguyen-Tang T, Negrin DS, Vonlaufen A, Frossard J-L. [Drug-induced pancreatitis]. *Rev Med Suisse*. 5 sept 2007;3(123):1942, 1944–7.
- (2) Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park B-J, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328–36.

- (3) Santhi Swaroop Vege, MD. Etiology of acute pancreatitis [Internet]. Douglas G Adler, MD, FACP, AGAF, FASGE; 2023 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>
- (4) Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883.
- (5) Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juin 2007;5(6):648–61; quiz 644.
- (6) Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263–73.
- (7) Swissmedic. Pancréatite d'origine médicamenteuse [Internet]. Gros plan sur la pharmacovigilance; 2023. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/vigilance-news/medikamenten-induzierte-pankreatitis.html>
- (8) Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14 juin 2020;26(22):2902–15.
- (9) Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm*. 1 mars 2012;69(5):386–9.
- (10) Khan A baker, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 15(5):e38630.
- (11) Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Pancreatitis during treatment with liraglutide. *JOP*. 10 sept 2012;13(5):540–1.
- (12) Taunk R, Abdelmessieh P, Kurtz L. Liraglutide-Induced Acute Pancreatitis: 744. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. oct 2012;107:S308.
- (13) Shahbazi M, Qudsiya Z, Fahel A, Amini A, Tanoli T, Shahbazi M, et al. First Reported Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis With Normal Serum Lipase Level. *Cureus* [Internet]. 17 juin 2023 [cité 11 sept 2023];15(6). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/136152-first-reported-case-of-dulaglutide-induced-acute-pancreatitis-with-normal-serum-lipase-level>
- (14) Swissmedic. AIPS - Recherche individuelle [Internet]. SwissmedicInfo. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>
- (15) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Elischewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 août 2019;381(9):841–51.
- (16) Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. sept 2017;19(9):1233–41.
- (17) Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. juin 2017;19(6):906–8.
- (18) Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. sept 2018;20(9):2255–63.
- (19) Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. mars 2020;22(3):335–45.
- (20) Foster P, Jha P, Pandit S. Empagliflozin-Induced Pancreatitis: A Case Report Pattern. *Cureus*. 14(5):e25189.
- (21) Jr BSZ, Boadu C, Hernandez A, Frunzi J, Adetula I, Jr BSZ, et al. Adverse Side Effects: Empagliflozin-Related Acute Pancreatitis Case Report. *Cureus* [Internet]. 27 déc 2020 [cité 11 sept 2023];12(12). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/28412-adverse-side-effects-empagliflozin-related-acute-pancreatitis-case-report>
- (22) Poloju A, Majety P, Groysman A. Pancreatitis in a 57-Year-Old Female Two Weeks After Initiation of Empagliflozin. *AACE Clin Case Rep*. 13 avr 2023;9(4):104–7.
- (23) Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A. Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *Ther Clin Risk Manag*. 26 juin 2015;11:991–4.
- (24) Sujanani SM, Elfishawi MM, Zarghamravanbaksh P, Castillo FJC, Reich DM. Dapagliflozin-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 14 févr 2020 [cité 4 sept 2023];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044483/>
- (25) Zhang L, Mao W, Li X, Wang X, Liu J, Hu S, et al. Analysis of acute pancreatitis associated with SGLT-2 inhibitors and predictive factors of the death risk: Based on food and drug administration adverse event report system database. *Front Pharmacol*. 2022;13:977582.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Outcomes von intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nach vorstationärer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern

Roberta Nosedà¹, Carlo W. Ceredà², Alessandro Ceschi¹

¹Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Kantonsspital Lugano, Schweiz

²Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, Kantonsspital Lugano, Schweiz

Der vorliegende Artikel ist eine gekürzte Fassung des Originalartikels von Nosedà R. et al., 2023 (1).

Einleitung

Intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) ist die einzige zugelassene pharmakologische Behandlung zur Reperfusion nach akutem ischämischen Schlaganfall (AIS) (2). Die klinischen Outcomes der IVT mit rtPA hängen stark von den individuellen Gegebenheiten beim Patienten ab, zu denen auch das biologische Geschlecht gehört (3, 4). Geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und die funktionellen Ergebnisse der IVT mit rtPA bei Patienten mit AIS wurden bereits untersucht, allerdings mit heterogenen und unklaren Ergebnissen (5–7).

Obwohl die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (ein oder zwei Wirkstoffe) vor Beginn des Schlaganfalls mit einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Komplikationen nach einer IVT in Verbindung gebracht wurde (7), gilt die vorstationäre Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht als Kontraindikation für eine IVT mit rtPA bei bestimmten Patienten mit AIS (2). Die Daten über den Zusammenhang zwischen der vorstationären Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und der Sicherheit bzw. den funktionellen Ergebnissen einer IVT mit rtPA bei Patienten mit AIS sind ebenfalls widersprüchlich (8–11).

Die Thrombozytenzahl und Reaktivität sind bei weiblichen Personen höher (12–14), weshalb weibliche Personen mit AIS, die vor der Einlieferung mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, möglicherweise anders auf eine IVT re-

agieren als männliche Personen. Es fehlen Studien, in denen spezifisch der Einfluss des Geschlechts des Patienten und der vorstationären Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern auf die Sicherheit und die funktionellen Ergebnisse der IVT bei Patienten mit AIS untersucht wurde.

Ziel dieser Kohortenstudie war es, die Sicherheit der IVT und die funktionellen Ergebnisse nach dieser Behandlung zwischen männlichen und weiblichen Personen zu vergleichen, und zwar im Hinblick auf die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern vor der stationären Aufnahme innerhalb einer grossen multizentrischen Kohorte in der Schweiz, die die tägliche Praxis bei der Behandlung von Schlaganfällen widerspiegelt.

Methoden

Eingeschlossen wurden konsekutive Patienten mit AIS, die zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Januar 2020 in am *Swiss Stroke Registry* (SSR) teilnehmenden Spitälern (15) aufgenommen wurden und bei denen eine IVT ohne endovaskuläre Behandlung durchgeführt wurde. Patienten, die vor der stationären Aufnahme Antikoagulantien einnahmen, und Patienten mit fehlenden Daten zu Alter, Geschlecht und zur vorstationären Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern wurden ausgeschlossen. Die Studienpopulation wurde auf der Grundlage des biologischen Geschlechts der Patienten in zwei Gruppen unterteilt und anschliessend im Hinblick auf die vorstationäre Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern verglichen.

Kriterium für die Sicherheit war eine innerhalb von sieben Tagen nach dem AIS auftretende symptomatische intrazerebrale Blutung (sICH) im Spital. Kriterium für das funktionelle Ergebnis war die funktionelle Unabhängigkeit, die durch einen Wert von 0 bis 2 auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) drei Monate nach der Spitalentlassung bestimmt wurde. Die mRS ist eine Ordinalskala, die von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) reicht und häufig zur Messung funktioneller Ergebnisse verwendet wird (16).

Mit Hilfe multivariater logistischer Regressionsmodelle wurde der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und den Ergebnissen in Abhängigkeit von der vorstationären Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (ein Thrombozytenaggregationshemmer vs. keiner oder zwei Thrombozytenaggregationshemmer vs. keiner) untersucht. Dazu wurden Interaktionsvariablen zum Geschlecht der Patienten und zur vorstationären Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (ein oder zwei Wirkstoffe) eingeführt.

Die Regressionsmodelle wurden um relevante demografische und klinische Patientenvariablen bereinigt, welche die Messung der Ergebnisse beeinflussen könnten. Zu diesen Variablen gehörten das Alter, der Wert nach der NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) bei der stationären Aufnahme, eine Behinderung vor dem Schlaganfall (mRS-Wert), eine Anamnese mit Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes, koronarer Herzkrankheit, Rauchen, Vorhofflimmern, früherer sICH und früherem Schlaganfall sowie die Akutbehandlung mit Antikoagulantien im Spital.

Ergebnisse

Von den 5'412 Patienten mit AIS, bei denen eine IVT durchgeführt wurde und die zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Januar 2020 in Schlaganfallstationen oder Schlaganfallzentren des SSR-Netzwerks aufgenommen wurden, erfüllten 4'996 (92,3 %) Patienten die Einschlusskriterien. Davon waren 2'124 (42,5 %) weiblich und 2'872 (57,5 %) männlich. **Tabelle 1** fasst die

Tabelle 1: Ausgangskriterien der Studienpopulation nach Geschlecht der Patienten

Characteristics	Females (n=2,124)	Males (n=2,872)	p value
Age, years			
Median, min-max	79, 16-102	71, 16-98	<0.0001
Preadmission use of antiplatelet(s), no. (%)	848 (39.9)	1,160 (40.4)	0.7402
Single	807 (38.0)	1,087 (37.9)	
Dual	41 (1.9)	73 (2.5)	
Medical history, no. (%)			
Previous stroke	289 (13.6)	454 (15.8)	0.0387
Previous sICH	32 (1.5)	38 (1.3)	0.5667
Hypertension	1,575 (74.2)	1,984 (69.1)	<0.0001
Diabetes	356 (16.8)	580 (20.2)	0.0031
Hyperlipidaemia	1,271 (59.8)	1869 (65.1)	0.0004
Smoking	258 (12.2)	678 (23.6)	<0.0001
Atrial fibrillation	456 (21.5)	497 (17.3)	<0.0001
Acute coronary disease	266 (12.5)	594 (20.7)	<0.0001

Pre-stroke disability, no. (%)			
mRS score 0 – No symptoms at all	1,158 (54.5)	1,852 (64.5)	<0.0001
mRS score 1 – No significant disability despite symptoms at all	278 (13.1)	324 (11.3)	
mRS score 2 – Slight disability	163 (7.7)	169 (5.9)	
mRS score 3 – Moderate disability	198 (9.3)	137 (4.8)	
mRS score 4 – Moderately severe disability	58 (2.7)	52 (1.8)	
mRS score 5 – Severe disability	11 (0.5)	4 (0.1)	
NIHSS at admission, no. (%)			
0-4	707 (33.3)	1,227 (42.7)	<0.0001
5-10	867 (40.8)	1,068 (37.2)	
11-15	264 (12.4)	302 (10.5)	
16-21	191 (9.0)	190 (6.6)	
≥22	91 (4.3)	78 (2.7)	
Pathogenic subtype of AIS, no. (%)			
Large artery atherosclerosis	197 (9.3)	424 (14.8)	<0.0001
Cardioembolism	593 (27.9)	688 (24.0)	
Small vessel occlusion	179 (8.4)	241 (8.4)	
Stroke of other determined aetiology			
Two or more causes identified	86 (4.1)	147 (5.1)	
Negative evaluation	452 (21.3)	553 (19.3)	
Incomplete evaluation	334 (15.7)	382 (13.3)	
In-hospital acute treatment with anticoagulants, no (%)	33 (1.6)	47 (1.6)	0.9675

Abkürzungen: sICH, symptomatische intrazerebrale Blutung; mRS, modifizierte Rankin-Skala; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; AIS, akuter ischämischer Schlaganfall

Ausgangskriterien der Studienpopulation nach dem Geschlecht der Patienten zusammen.

sICH während des Spitalaufenthalts

Insgesamt wurde bei 136 Patienten (2,7 %) nach einer IVT eine sICH im Spital festgestellt, wobei der Anteil der weiblichen und männlichen Personen ähnlich hoch war, sowohl bei der unbereinigten Rate (3,1 % gegenüber 2,5 %, $p=0,19$) als auch nach Risikoadjustierung (adjusted Odds Ratio, aOR 0,93; 95 %-Konfidenzintervall, CI 0,63-1,39). Die multivariable logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang von Ausgangsmerkmalen der Patienten mit der Wahrscheinlichkeit einer sICH im Spital ergab, dass die vorstationäre Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer im Vergleich zu keiner vorstationären Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern die Wahrscheinlich-

keit einer sICH im Spital nicht signifikant erhöhte (aOR 1,40; 95 % CI 0,90-2,19). Im Gegensatz dazu war die Behandlung mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern vor der stationären Aufnahme im Vergleich zu keiner vorstationären Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer sICH im Spital verbunden (aOR 2,72; 95 % CI 1,04-7,10), mit einem statistisch signifikanten Trend von der einfachen zur doppelten vorstationären Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern ($p=0,04$). Es wurde keine Interaktion zwischen dem Geschlecht der Patienten und der einfachen oder doppelten vorstationären Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf das Auftreten einer sICH im Spital gefunden ($p=0,94$ bzw. $p=0,23$).

Funktionelle Unabhängigkeit 3 Monate nach der Entlassung

Der Anteil der Patienten, die 3 Monate nach der Entlassung unabhängig waren (mRS-Wert 0-2), betrug 44,2 % (939/2'124) bei den weiblichen Personen und 54,7 % (1'571/2'872) bei den männlichen Personen ($p < 0,0001$). Die multivariable logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen den Ausgangskriterien der Patienten und der Wahrscheinlichkeit, drei Monate nach der Entlassung funktionelle Unabhängigkeit zu erreichen, ergab, dass diese Wahrscheinlichkeit bei männlichen Personen höher war als bei weiblichen Personen (aOR 1,34; 95 % CI 1,09-1,65). Die Einnahme von einem oder zwei Thrombozytenaggregationshemmern vor der Aufnahme ins Krankenhaus erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Unabhängigkeit drei Monate nach der Entlassung (aOR 0,88; 95 % CI 0,70-1,12 bzw. aOR 1,62; 95 % CI 0,72-3,62). Es wurde keine Interaktion zwischen dem Geschlecht der Patienten und der vorstationären Einnahme von einfachen oder doppelten Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf das primäre funktionelle Outcome festgestellt ($p = 0,41$ bzw. $p = 0,58$).

Diskussion

In dieser Studie wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zur Sicherheit der IVT bei Patienten mit AIS in Bezug auf die vorstationäre Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt. Bei männlichen Personen war die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Unabhängigkeit 3 Monate nach der Entlassung nach einer IVT höher als bei weiblichen Personen. Der Unterschied war jedoch offensichtlich nicht auf einen geschlechtsspezifischen Mechanismus zurückzuführen, der mit der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern vor der stationären Aufnahme zusammenhängt.

Da sowohl Thrombozytenaggregationshemmer als auch die IVT das hämostatische Gleichgewicht stören, ist ein erhöhtes Risiko hämorrhagischer Komplikationen bei AIS-Patienten mit vorstationärer Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern nach einer Behandlung mit IVT naheliegend, zumal die Ergebnisse früherer Studien heterogen sind (9). In Übereinstimmung mit der einzigen

früheren Studie, in der die Auswirkung des Geschlechts der Patienten auf das Risiko einer sICH im Spital bei einer vorstationären Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern mit einer Subgruppenanalyse untersucht wurde (8), bestätigte die vorliegende Studie, dass die Einnahme von zwei Thrombozytenaggregationshemmern vor der Aufnahme in das Krankenhaus die Wahrscheinlichkeit einer sICH im Spital nach einer IVT erhöhte, wobei ein Trend von einer einfachen zu einer doppelten Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ohne Geschlechtsunterschiede zu beobachten war.

Im Gegensatz dazu profitierten männliche Personen im Vergleich zu den weiblichen Personen stärker von einer IVT, was einige frühere Beobachtungen bestätigt (6). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Wirksamkeit der IVT lassen sich jedoch offenbar nicht durch einen geschlechtsspezifischen Mechanismus erklären, der mit der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern vor der stationären Aufnahme zusammenhängt. Gründe für die geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten auf die Lebenssituation der Patienten, die Unterstützung durch die Familie und das Pflegepersonal sowie den sozialen Hintergrund zurückzuführen sein. Diese Vermutungen lassen sich mit dieser Studie jedoch nicht prüfen und sind im SSR nicht dokumentiert.

Die Ergebnisse dieser Studie sind von grosser Bedeutung für die Ära der Präzisions- und Gender-Medizin, in der das biologische Geschlecht als Einflussfaktor für die Gesundheit und auf Krankheiten gilt (17) – und liefern neue Daten zur aktuellen Debatte über die Auswirkungen von geschlechtsspezifischen Unterschieden auf die Sicherheit und die funktionellen Ergebnisse einer IVT bei männlichen und weiblichen Personen im Zusammenhang mit der vorstationären Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (3). Im Rahmen der personalisierten Medizin sollte bei der Optimierung einer IVT-Therapie das biologische Geschlecht der Patienten mit AIS berücksichtigt werden, da zwischen den Geschlechtern zelluläre, anatomische, hormonelle und verhaltensbezogene Unterschiede bestehen, welche die pharmakologische Wirkung und den Gesundheitszustand beeinflussen (17, 18).

Die Aussagekraft der Studie weist jedoch gewisse Grenzen auf. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs konnten keine separaten Analysen für einzelne Behandlungsschemata mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt werden. Die Compliance bei der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern könnte den Beginn des Schlaganfalls beeinflusst haben. Diese Information ist jedoch im SSR nicht erfasst, in dem auch keine detaillierten radiologischen Befunde zu den Subtypen der hämorrhagischen Transformation enthalten sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Behandlung von AIS-Patienten mit IVT bei weiblichen Personen im Vergleich zu männlichen Personen keine schlechteren Outcomes bezüglich Sicherheit und funktioneller Ergebnisse zu erwarten sind, wenn sie vor der Aufnahme in das Krankenhaus mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden. Für die Untersuchung der Mechanismen, die den besseren funktionellen Ergebnissen bei männlichen Personen mit AIS nach einer IVT zugrunde liegen, sind weitere Studien erforderlich.

Referenzen

- (1) Nosedá R, Rea F, Pagnamenta A, et al. Sex Differences in Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients with Preadmission Use of Antiplatelets. *CNS Drugs*. 2023;37(4):351–361.
- (2) Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):1–12.
- (3) Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641–650.
- (4) Jiang M, Ma C, Li H, et al. Sex dimorphisms in ischemic stroke: from experimental studies to clinic. *Front Neurol*. 2020;11:504.
- (5) Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013;44(12):3401–3406.
- (6) Carcel C, Wang X, Sandset EC, et al. Sex differences in treatment and outcome after stroke: pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology*. 2019;93(24):e2170–2180.
- (7) Bonkhoff AK, Karch A, Weber R, Wellmann J, Berger K. Female stroke: sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(2):406–415.
- (8) Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, et al. Risks and benefits associated with prestroke antiplatelet therapy among patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):50–59.
- (9) Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(6):1227–1235.
- (10) Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003242.
- (11) Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(7):e657–666.
- (12) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (13) Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*. 1975;253(5490):355–357.
- (14) Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost*. 1997;77(4):748–754.
- (15) Bonati L, Baumgartner RW, Bonvin C, et al. Ein Werkzeug für die Qualitätssicherung und Forschung. *Swiss Med Forum*. 2016;16:168–169. <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02576>
- (16) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (17) Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565–582.
- (18) Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, et al. Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: a review. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):574–583.

Febuxostat und Azathioprin: Eine seltene Interaktion mit schwerwiegenden Folgen

Camilla Massoudi, Jasmin Maier, Cynthia J. Huppermans, Jérôme Bonzon

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Azathioprin (AZT) und einem Xanthin-Oxidase (XO)-Hemmer, ohne eine geeignete Dosisreduktion, kann eine Arzneimittel-Interaktion zu unerwünschten hämatologischen Veränderungen führen. Dieser Fallbericht handelt von einer etwa 70-jährigen Patientin, die nach gleichzeitiger Behandlung mit Azathioprin und Febuxostat eine Panzytopenie entwickelte. Aufgrund der bekannten Interaktion der beiden Wirkstoffe, der Besserung der Panzytopenie nach Absetzen der Medikamente, der fehlenden plausiblen alternativen Ätiologien und des hohen Spiegels der hämatotoxischen AZT-Metaboliten 6-Thioguanin-Nukleotide, wurde die Kausalität als sicher beurteilt. Dieser Fallbericht unterstützt die Wichtigkeit klar aufgeführter Interaktionen in den Arzneimittelinformationen.

Einleitung

Febuxostat (FX) oder Allopurinol, die der Klasse der selektiven resp. nicht-selektiven Xanthin-Oxidase (XO)-Hemmer angehören, werden zur Behandlung von Gicht eingesetzt. Bei der Wahl der richtigen Therapie müssen mögliche Interaktionen zwischen den Medikamenten berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung besteht zwischen Azathioprin (AZT) und einem XO-Hemmer (1).

In der Schweiz ist AZT unter anderem zur Behandlung einer schweren primären chronischen Polyarthrit, eines Lupus erythematodes visceralis oder auch bei autoimmuner hämolytischer Anämie zugelassen. Der Wirkmechanismus basiert auf einer Immunsuppression. Dieser zelltoxische Wirkstoff beeinflusst die Bildung von Nukleinsäuren (2). Der Metabolismus von AZT ist komplex und verläuft über mehrere Metabolisierungspfade, welche in

der Diskussion detailliert beschrieben werden. Sowohl die Hämatotoxizität als auch die immunsuppressive Wirkung von AZT werden hauptsächlich durch die Thioguaninnukleotid (6-TGN)-Metaboliten verursacht, die intrazellulär mehrere Wochen im Körper verbleiben. Bei Hemmung der XO werden diese Metabolite vermehrt gebildet (1, 2). Klinisch sind Emesis, Nausea, aber vor allem hämatologische Veränderungen (z. B. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) charakteristisch für die Interaktionen dieser Medikamentenklassen (3). In der Schweiz wurden bisher zwei Panzytopenie-Fälle nach gleichzeitiger Gabe von AZT und FX gemeldet (4).

Fallbericht

Im Jahr 2023 erreichte das Regionale Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) in Zürich eine Meldung über einen Fall von Panzytopenie unter der gleichzeitigen Einnahme von AZT und FX. Bei der Panzytopenie wird im peripheren Blut ein Mangel an allen drei Reihen von Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) festgestellt (5).

Die etwa 70-jährige Patientin wurde bereits seit längerer Zeit aufgrund wiederkehrender Gichtarthrit mit Adenuric® (Febuxostat) 80 mg täglich behandelt. Wegen einer ANCA-Vaskulitis mit Augenbeteiligung wurde zusätzlich Imurek® (Azathioprin) 100 mg verordnet. Einige Wochen später wurde im Rahmen einer Routinekontrolle eine Panzytopenie festgestellt. Der Nadir des Hämoglobins lag bei 66 g/l (Referenz 117–153 g/l), der Thrombozyten bei 89 g/l (Referenz 143–400 g/l) und der Leukozyten bei 1,32 g/l (Referenz 3,0–9,6 g/l). Symptomatisch zeigte die Patientin eine Belastungsdyspnoe, welche einige Wochen zuvor be-

gonnen habe, die durch die Anämie gut erklärt wird. Das Auftreten von Blutungen wurde verneint. Die Vermutung lag nahe, dass die Kombination von Azathioprin und Febuxostat für die Panzytopenie verantwortlich war. Daher wurden beide Medikamente abgesetzt und die Patientin zur Umkehrisolation hospitalisiert. Die Thioguaninnukleotidspiegel wurden wenige Tage später gemessen: Die 6-TGN lagen mit $937 \text{ pmol}/8 \cdot 10^8 \text{ Ec}$ über dem als potentiell hämatotoxische Schwelle angesehenen Wert von $450 \text{ pmol}/8 \cdot 10^8 \text{ Ec}$. Die mit Hepatotoxizität assoziierten 6-methyl-Mercaptopurin (6-MMP)-Metaboliten waren mit $469 \text{ pmol}/8 \cdot 10^8 \text{ Ec}$ nicht erhöht (hepatotoxische Schwelle: $5'000 \text{ pmol}/8 \cdot 10^8 \text{ Ec}$). Vor dem Start der Therapie wurde die TPMT-Aktivität der Patientin gemessen und war mit $63 \text{ nmol MTG}/\text{g} \cdot \text{Hb} \cdot \text{h}(-1)$ normwertig. Da eine chronische Niereninsuffizienz vorlag, wurde auch eine mögliche renale Anämie in Erwägung gezogen, hätte aber die Depletion der anderen Zellreihen nicht erklärt. Therapeutisch wurde eine Erythrozytentransfusion durchgeführt, die den Hämoglobin-Wert stabilisierte. Auf eine Stimulation mit einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (engl. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF) wurde verzichtet, da aufgrund der hohen 6-TGN-Spiegel mit einem relevanten Effekt nicht zu rechnen war. Im Verlauf normalisierte sich das Blutbild und die Patientin konnte in gebessertem Zustand entlassen werden.

Die Patientin wurde gleichzeitig mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Amlodipin, Carvedilol, Pantoprazol, Candesartan, Torasemid und Heparin behandelt. Diese Medikamente können zwar zum Teil auch Zytopenien auslösen, da sich aber die Zellreihen unter Fortführung der Therapie erholt haben, sind sie ätiologisch nicht zu verdächtigen. An relevanten Vorerkrankungen weist die Patientin eine membranöse Glomerulonephritis mit einer chronischen Niereninsuffizienz (nach KDIGO G3a A3), eine arterielle Hypertonie, eine prädiabetische Stoffwechsellage, eine normochrome und normozytäre Anämie und eine Hypothyreose auf. Zudem ist eine Penicillin-Allergie bekannt.

Diskussion

Azathioprin, welches chemisch-strukturell Thiopurinen ähnlich ist, wird in Anwesenheit von

Glutathion durch die Glutathion-Transferase (GST) in 6-Mercaptopurin (6-MP) umgewandelt (6, 7). Der weitere Abbau verläuft über drei verschiedene Metabolisierungswege: Der erste Weg verläuft über die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT), wobei TPMT das entstandene 6-MP durch eine S-Methylierung in 6-MMP modifiziert. Eine weitere Möglichkeit stellt die Oxidation von 6-MP durch XO dar, wobei das dabei gebildete Abbauprodukt 6-Thioharnsäure eine inaktive Form ist. Als dritte Metabolisierung werden aktive Thiopurin-Zwischenprodukte durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) gebildet, wobei 6-TGN in Erythrozyten am aktivsten sind. 6-TGN sind immunmodulatorisch, und entscheidend für die zellschädigenden Eigenschaften von Azathioprin ist der Einbau des Metaboliten in die Erbinformation von Immunzellen. Langfristig kann dies zu DNA-Schäden führen (6, 8). 6-TGN-Spiegel von über $450 \text{ pmol}/8 \cdot 10^8$ Erythrozyten können toxisch auf das Knochenmark wirken (9). In der Literatur werden zwei Fälle von akuter Knochenmarksinsuffizienz dokumentiert, welche mit erhöhten intrazellulären 6-TGN-Konzentrationen infolge einer AZT-Therapie einhergingen. Hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenien unter Langzeittherapie mit Azathioprin sind bekannt, doch Panzytopenien sowie schwere Anämien nach kurzzeitiger AZT-Therapie sind eher selten (10). TPMT, das als eins von drei Schlüsselenzymen für die Metabolisierung von AZT die Substanz S-methyliert, wird durch einen genetischen Polymorphismus bestimmt. Dieser Polymorphismus wurde bereits in den 70er Jahren beschrieben (8, 10, 11). Diese genetische Gegebenheit führt zu unterschiedlicher enzymatischer Aktivität bei verschiedenen Patienten. In einer älteren Studie besaßen 88,6 % einer zufällig gewählten Patientengruppe eine hohe enzymatische Aktivität. 11,1 % hatten eine mässige TPMT-Aktivität und 0,3 % gar keine. Die Forschenden postulierten auch, dass die enzymatische TPMT-Aktivität in Erythrozyten autosomal kodominant vererbt werden könne (12).

Die Xanthin-Oxidase, welche AZT alternativ inaktivieren kann, ist von genetischen Polymorphismen kaum betroffen; frühere Studien zeigten kaum Unterschiede zwischen einzelnen Individuen (8, 10).

Durch die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol kann der Metabolismus aufgrund der Hemmung

des metabolisierenden Enzyms Xanthin-Oxidase ungünstig verschoben werden. Dies trifft auch auf Febuxostat zu. Durch diese Inhibition wird die Bildung von zelltoxischem 6-TGN begünstigt. Gemäss Logan et al. waren im Jahr 2020 in den USA die Richtlinien zur Behandlung von möglichen unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Thiopurinen, wie Azathioprin, und Febuxostat nicht vergleichbar zu jenen für Allopurinol. Während in der US-Fachinformation von Febuxostat die parallele Anwendung mit Azathioprin kontraindiziert ist, wird in der Packungsbeilage der Thiopurine diese Interaktion nicht erwähnt (1). In der Schweizer Fachinformation von Adenuric® (Febuxostat) wird aktuell die gleichzeitige Behandlung mit Febuxostat und Azathioprin (sowie Mercaptopurin) als kontraindiziert angesehen, da dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen und potenziell toxischen Auswirkungen führen kann. Im Vergleich dazu ist gemäss der Schweizer Fachinformation von Imurek® die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Febuxostat nicht kontraindiziert (2, 13). In der Literatur ist die Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Allopurinol hinreichend dokumentiert (1, 14–16). Gemäss der vorliegenden Literatur wird empfohlen, die Dosierung von Thiopurinen zu verringern oder auf eine gleichzeitige Anwendung ganz zu verzichten (1). Auch in der Schweiz wird eine ähnliche Empfehlung abgegeben. Die Schweizer Fachinformation von Imurek® empfiehlt eine Reduktion der Dosis bei Azathioprin auf ¼ der ursprünglichen Dosis, sollte AZT gleichzeitig mit Allopurinol verabreicht werden (2).

Schlussfolgerung

Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen müssen bei der gleichzeitigen Einnahme von Azathioprin und XO-Hemmern wie Febuxostat aufgrund der ungünstigen Verschiebung des Metabolismus von Azathioprin hin zu den hämatotoxischen 6-TGN erwartet werden. Derzeit ist diese Interaktion ausschliesslich in der Schweizer Arzneimittelinformation von Adenuric® (Febuxostat), jedoch nicht von Imurek® (Azathioprin) beschrieben. Dieser Fallbericht zeigt erneut die Wichtigkeit der ausführlichen Konsultation der Arzneimittelinformationen aller eingenommenen Medikamente auf, damit solche schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen möglichst zu verhindern sind.

Referenzen

- (1) Jill K. Logan, S.W.S.Y., Lisa Harinstein, Bhawana Saluja, Monica Muñoz, Chandahas Sahajwalla, Rosemarie Neuner, Sally Seymour, Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature. *Pharmacotherapy*, 2020. 40(2): p. 97–178.
- (2) Refdata. Imurek®. 2023 [cited 2023 07.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (3) Kaczorski S, D.W., Winfrey S, Al-Geizawi S, Farney A, Rogers J, Stratta R., Gout and transplantation: new treatment option-same old drug interaction. *Transplantation*, 2011. 92(3): p. 13–14.
- (4) Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 09.06.2023]; Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- (5) Walter Hofmann, J.A., Georg Hoffmann, *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade. Einführung - Screening - Stufendiagnostik. Vol. 2.* 2014, Berlin/Boston: De Gruyter. 236.
- (6) Cara, C.P., Amado Salvador & Sans, Miquel & Rodrigo, Luis & Guerrero-Esteo, Mercedes & Hinojo-sa, Joaquín & García-Paredes, Julio & Guijarro, Luis., Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.*, 2004. 10: p. RA247–254.
- (7) Stocco G, P.M., Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, Martelossi S, Ventura A, Decorti G., Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: A role for glutathione-S-transferase?. *World J Gastroenterol.*, 2014. 20(13): p. 3534–3541.
- (8) Szumlanski CL, H.R., Scott MC, Weinshilboum RM., Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics.* , 1992. 2(4): p. 148–159.
- (9) P.A. Blaker, M.A.-H., M.A. Smith, E.A. Shobowale-Bakre, L. Fairbanks, P.M. Irving, J.D. Sanderson, A.M. Marinaki, Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochemical Pharmacology*, 2013. 86(4): p. 539–547.

- (10) Lynne Lennard, J.A.V.L., Richard M Weinshilboum, Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1989. 46(2): p. 149–154.
- (11) Weinshilboum RM, R.F., Pazmiño PA., Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta.*, 1978. 85(3): p. 323–333.
- (12) Weinshilboum RM, S.S., Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.*, 1980. 32(5): p. 651–652.
- (13) Refdata. Adenuric®. 2023 [cited 2023 26.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (14) Feinman J, R.B., Contreras J, Parikh A., Pancytopenia caused by allopurinol and azathioprine interaction in a heart transplant patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* , 2020. 4(6): p. 1–4.
- (15) Seidel, W., Pancytopenia from combination therapy with azathioprin and allopurinol. *Z Rheumatol.*, 2004: p. 425–427.
- (16) Daniel T Kennedy, M.S.H., and Kathleen D Lake, Azathioprine and Allopurinol: The Price of an Avoidable Drug Interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996. 30(9).

COVID-19-Impfstoffe: Wird die Einstufung «medizinisch wichtig» in den UAW-Meldungen korrekt angewendet, und gibt es Unterschiede zwischen den Meldungen von medizinischen Fachpersonen und von Patienten?

Sarah Banholzer¹, Irene Scholz², Manuel Haschke¹, Thomas Stammschulte²

¹Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, Schweiz

²Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Einleitung

Bei Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) muss die Schwere (*seriousness*) angegeben werden. Nach der Leitlinie zur guten Pharmakovigilanz-Praxis (GVP) wird eine vermutete UAW als **schwerwiegend** (*serious*) bezeichnet, wenn sie **tödlich** oder **lebensbedrohlich** ist, einen **Spitalaufenthalt erfordert** oder **diesen verlängert**, zu einer **bleibenden Schädigung** oder **Behinderung** führt oder eine **angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler** zur Folge hat (1). Auch andere Situationen können nach medizinischer Beurteilung anhand des Kriteriums «medizinisch wichtig» als schwerwiegend (*serious*) eingestuft werden (1). «Medizinisch wichtige» Reaktionen sind Situationen, die den Patienten gefährden oder eine Intervention erfordern, um das Eintreffen eines der anderen oben aufgeführten Kriterien zu verhindern (1).

Die EudraVigilance-Expertenarbeitsgruppe hat eine Liste von «wichtigen medizinischen Ereignissen» (*important medical events, IMEs*) zusammengestellt (2). Die IME-Liste dient als Standardisierungsinstrument für die Klassifizierung «medizinisch wichtiger» Reaktionen und ist als Orientierungshilfe gedacht (2). Im Allgemeinen wird die **Schwere** (*seriousness*) einer UAW durch die meldende Person eingestuft, wobei pro Fall mehr als ein Kriterium ausgewählt werden kann (3). Im Gegensatz zur **Schwere** (*seriousness*) gibt der **Schweregrad** (*severity*) das **Ausmass** oder den **Grad einer Reaktion** an und reicht im Allgemeinen allein nicht aus, um eine Reaktion als eine schwerwiegende UAW einzustufen.

In der Schweiz besteht gemäss Heilmittelgesetz einerseits eine Meldepflicht für medizinische Fachpersonen, andererseits können auch Patienten und Angehörige UAW melden (4). Seit 2021 können die Meldungen aus beiden Quellen (medizinische Fachpersonen und Patienten/Angehörige) direkt an Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) gesendet werden (5).

Während der COVID-19-Impfkampagne erhielt Swissmedic je rund 50 % der Spontanmeldungen von medizinischen Fachpersonen bzw. direkt von Patienten/Angehörigen. Die Rate der von den Meldenden als schwerwiegend eingestuftes UAW nach der COVID-19-Impfung liegt in der Schweiz mit 37 % deutlich höher als z. B. in den USA (6,6 %), während die Melderate für Ereignisse mit tödlichem Ausgang vergleichbar sind (1,4 % bzw. 1,3 %) (6).

Ein Grossteil der schwerwiegenden Fälle in der Schweiz wurde mittels der Kategorie «medizinisch wichtig» als schwerwiegend eingestuft. Da dieses Kriterium sehr häufig verwendet wird, aber weniger klar definiert ist als die anderen Kriterien für eine schwerwiegende UAW, bestand das Ziel dieser Analyse darin, anhand eines Vergleichs zu beurteilen, wie dieses Kriterium in UAW-Meldungen im Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung durch medizinische Fachpersonen bzw. durch Patienten/Angehörige verwendet wird.

Methoden

Alle schwerwiegenden (*serious*) UAW-Meldungen nach Impfungen mit einem COVID-19-Impfstoff,

welche zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 in der nationalen Datenbank von Swissmedic eingingen, wurden extrahiert. Fälle, die ausschliesslich als «medizinisch wichtig» eingestuft wurden, wurden weiter analysiert. Wir extrahierten die *preferred terms* (PT) der gemeldeten UAW gemäss dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (7) und glichen sie mit der IME-Liste (EMA-Liste vom 8. März 2022, MedDRA-Version 25.0) (8) ab. Die

Signifikanz zwischen den Proportionen wurde mit dem z-Test für Proportionen gemessen.

Ergebnisse

Zwischen dem 1. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 erhielt Swissmedic 11'115 Meldungen von UAW nach COVID-19-Impfungen. **Tabelle 1** zeigt die Anzahl Meldungen pro Impfstoff und die Anzahl der Meldungen pro 1'000 verabreichte Dosen (9).

Tabelle 1: Anzahl Meldungen von UAW nach COVID-19-Impfungen

COVID-19 vaccine	Number of reports (per 1,000 administered doses)
Spikevax® (elasomeran) Moderna	7,667 (1.0)
Comirnaty® (tozinameran) Pfizer	3,143 (0.8)
COVID-19 vaccine Janssen	77 (0.7)
Unknown	224

Abbildung 1 zeigt einen Überblick zu dieser Analyse. Die eine Hälfte der Meldungen wurde von medizinischen Fachpersonen (n = 5'582), die andere Hälfte von Patienten/Angehörigen (n = 5'533) eingereicht.

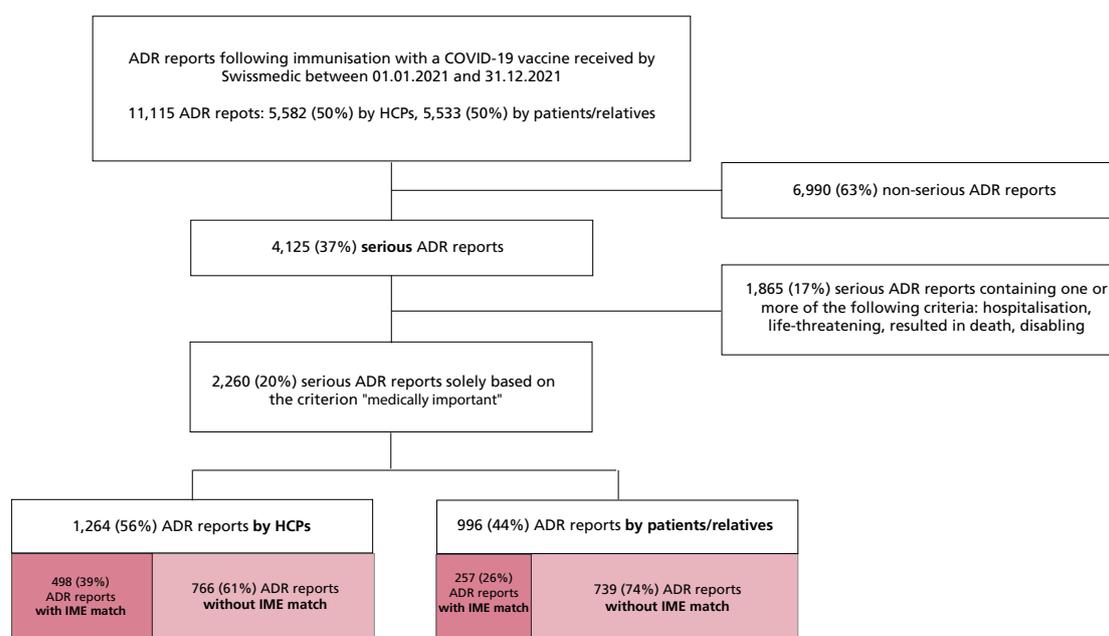


Abbildung 1: Überblick über die Ergebnisse, einschliesslich Anteil (%) der von medizinischen Fachpersonen und Patienten/Angehörigen eingereichten Meldungen mit bzw. ohne IME-Übereinstimmung

Insgesamt 4'125 Meldungen (37 % aller Meldungen zu COVID-19-Impfstoffen) wurden als schwerwiegend eingestuft. In **Abbildung 2** ist jeweils die Gesamtzahl der Meldungen pro Kriterium für die Einstufung einer schwerwiegenden Meldung aufgeführt. Es ist anzumerken, dass bei jeder Meldung mehr als ein Kriterium ausgewählt werden konnte.

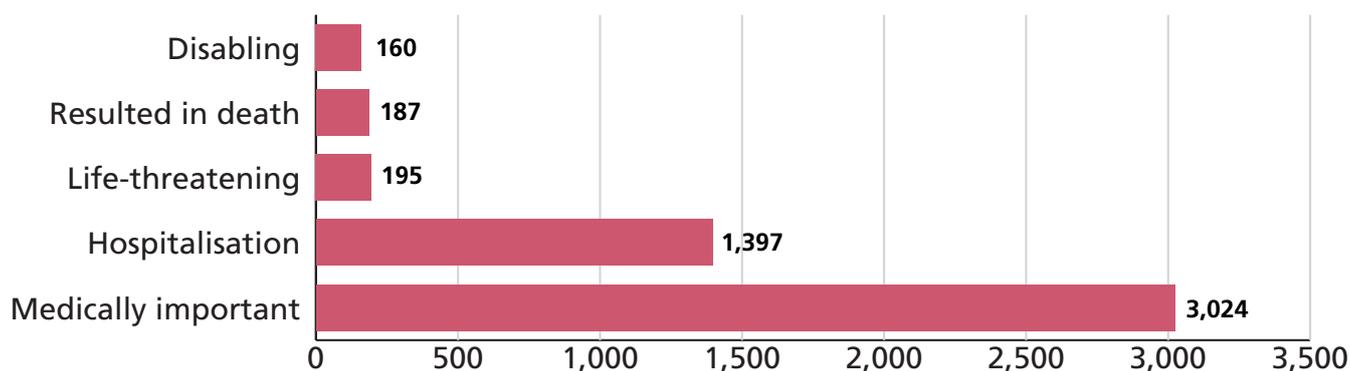


Abbildung 2: Gesamtzahl (n) der Meldungen nach dem Kriterium für die Einstufung als schwerwiegend (serious)

Bei 2'260 der als schwerwiegend bezeichneten Meldungen beruhte die Einstufung als «schwerwiegend» ausschliesslich auf dem Kriterium «medizinisch wichtig». In diesen 2'260 Fällen sind 7'675 UAW enthalten. 1'264 (56 %) Meldungen wurden von medizinischen Fachpersonen (46 % Ärzte, 9 % Apotheker, 1 % andere medizinische Fachpersonen) und 996 (44 %) von Patienten/Angehörigen gemeldet. Bei 498 der 1'264 Meldungen von medizinischen Fachpersonen (39 %) und bei 257 von 996 (26 %) der Meldungen von Patienten/Angehörigen

stimmte die angegebene Schwere (*seriousness*) mit der IME-Liste überein. Wie **Abbildung 1** zeigt, ist der Anteil der korrekt kategorisierten UAW bei Meldungen von medizinischen Fachpersonen signifikant höher ($p < 0,0001$) als bei den Meldungen von Patienten/Angehörigen.

Die zehn häufigsten Reaktionen ohne IME-Übereinstimmung bei Meldungen von medizinischen Fachpersonen bzw. von Patienten/Angehörigen sind in **Abbildung 3** bzw. **Abbildung 4** aufgeführt.

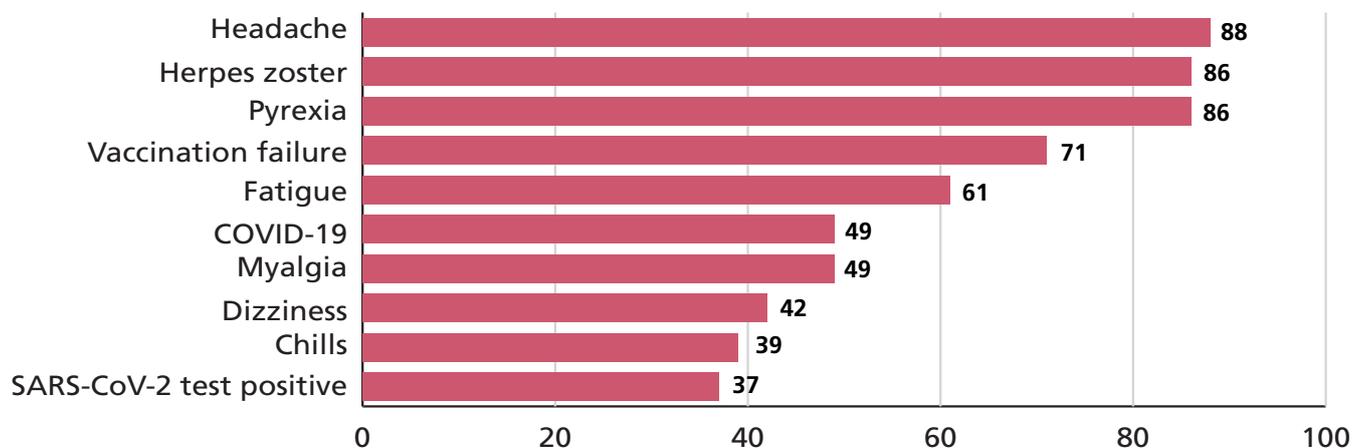


Abbildung 3: Die 10 häufigsten Reaktionen ohne IME-Übereinstimmung bei Meldungen von medizinischen Fachpersonen

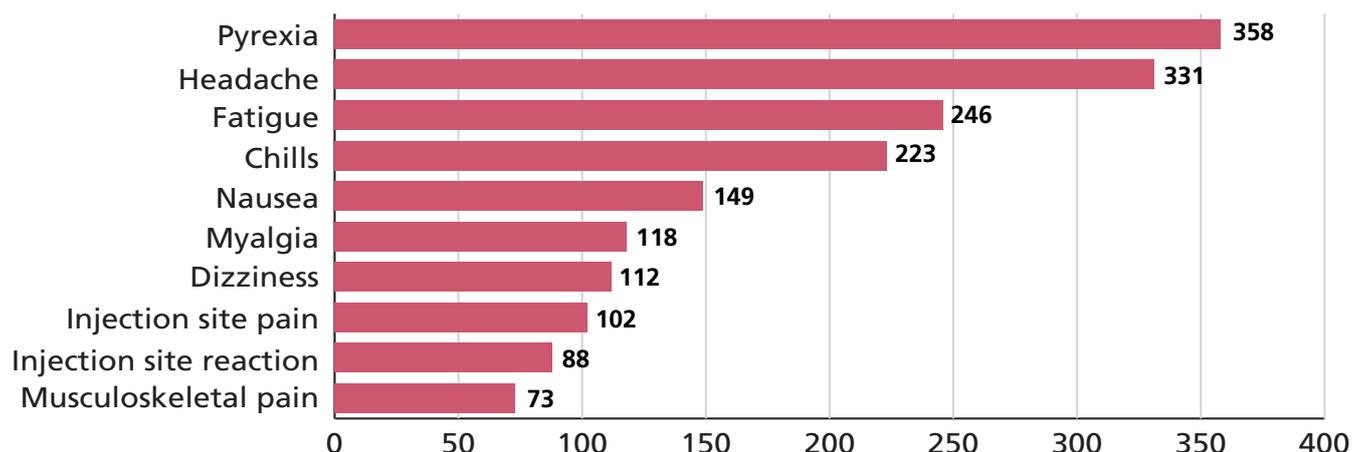


Abbildung 4: Die 10 häufigsten Reaktionen ohne IME-Übereinstimmung bei Meldungen von Patienten/Angehörigen

Diskussion

In der Schweiz wurden mehr als ein Drittel aller im untersuchten Zeitraum gemeldeten UAW nach COVID-19-Impfungen von den Meldenden als «schwerwiegend» eingestuft. 2'260 dieser Meldungen wurden ausschliesslich auf der Grundlage des Kriteriums «medizinisch wichtig» als «schwerwiegend» eingestuft. Im Vergleich dazu ergab eine Analyse der US-amerikanischen VAERS-Datenbank 6,6 % schwerwiegende Meldungen (7,9 % schwerwiegende Meldungen einschliesslich Fälle mit tödlichem Verlauf) (6). In dieser Analyse wurden die

Meldungen nur nach den eindeutigen Kriterien als «schwerwiegend» eingestuft (d. h. Hospitalisation, Verlängerung einer Hospitalisation, dauerhafte Behinderung, lebensbedrohliche Erkrankung, angeborene Anomalie/Geburtsfehler oder Tod) (6). Das Kriterium «medizinisch wichtig» wurde bei der Analyse der VAERS-Meldungen nicht zur Einstufung als schwerwiegend angewendet, was die niedrigere Rate an schwerwiegenden Meldungen erklärt.

Auch andere Analysen zeigen einen deutlich geringeren Anteil an schwerwiegenden UAW-Meldungen als in der Schweiz. Die Einstufung als «schwerwiegend» wurde in den verschiedenen Studien jedoch nicht einheitlich definiert, und das Kriterium «medizinisch wichtig» nicht miteinbezogen (10, 11). Analysen, die sich auf relativ kurze Zeiträume zu Beginn der Impfkampagnen beziehen, zeigen einen tendenziell höheren Anteil an schweren Fällen (12, 13). Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der Daten schwierig, da unterschiedliche Kriterien für die Einstufung als «schwerwiegend» verwendet werden.

Gemäss unserer Analyse sind etwa zwei Drittel der als «medizinisch wichtig» eingestuft Fälle, nicht «schwerwiegend» im Sinne der IME-Liste. Diese Fehlklassifikation kann zu einer generellen Überschätzung der schwerwiegenden UAW führen. Der Anteil der korrekt eingestuften UAW ist bei Meldungen von medizinischen Fachpersonen signifikant höher. Allerdings meldeten medizinische Fachpersonen Herpes Zoster häufig als schwerwiegende Reaktion unter dem Kriterium «medizinisch wichtig». Gemäss der IME-Liste gilt Herpes Zoster mit einer Beteiligung eines einzelnen Dermatoms ohne Komplikationen wie Augenbeteiligung nicht als «schwerwiegend» (8). Ausserdem stuften die medizinischen Fachpersonen Reaktionen wie Impfversagen, COVID-19-Erkrankung oder einen positiven Sars-CoV-2-Test häufig als «medizinisch wichtig» ein.

Bei den Meldungen von Patienten/Angehörigen widerspiegeln die am häufigsten aufgeführten Reaktionen ohne IME-Übereinstimmung das bekannte UAW-Profil von mRNA-COVID-19-Impfungen (14). Von Patienten/Angehörigen wurden auch lokale Reaktionen wie «Schmerzen an der Injektionsstelle» und «Reaktionen an der Injektionsstelle» häufig als «medizinisch wichtig» eingestuft. In diesen Fällen wurde möglicherweise von den Meldenden fälschlicherweise der Schweregrad (*severity*) bei der Einstufung als «schwerwiegend» (*serious*) berücksichtigt, um das Ausmass der Reaktion zu betonen.

In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigt unsere Analyse, dass viele Meldungen, die aufgrund des Kriteriums «medizinisch wichtig» als «schwer-

wiegend» eingestuft wurden, vermutlich falsch klassifiziert wurden (15). Die Verwendung der Kategorie «medizinisch wichtig» in Meldungen von Patienten/Angehörigen bedarf daher einer generellen Überprüfung. Ausserdem scheinen zusätzliche Informationen und Schulungen für medizinische Fachpersonen sinnvoll, um die Einstufung der Schwere (*seriousness*) von UAW-Meldungen zu verbessern. Um die steigende Zahl von Meldungen durch Patienten/Angehörigen bewältigen zu können, sind Leitlinien für den Umgang mit diesen Meldungen erforderlich.

Schlussfolgerung

Die Analyse der Meldungen von UAW nach COVID-19-Impfungen in der Schweiz zeigt, dass im Vergleich zu anderen Ländern/Analysen ein signifikant höherer Anteil der UAW als «schwerwiegend» eingestuft wurde. Da bei einem grossen Teil dieser Meldungen die Einstufung als «schwerwiegend» aufgrund des Kriteriums «medizinisch wichtig» erfolgte, kann von einer Überschätzung der schwerwiegenden UAW-Meldungen in der Schweiz ausgegangen werden. Um die Qualität der Spontanmeldungen in Zukunft zu verbessern, sollten Massnahmen zur Erhöhung des Anteils richtiger Einstufungen der Schwere (*seriousness*) von UAW-Meldungen durch Patienten/Angehörige und auch durch medizinische Fachpersonen getroffen werden.

Literatur

- (1) GVP Annex IV. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf As accessed 2023-09-04.
- (2) EMA. Inclusion/exclusion criteria for the “Important Medical Events” list. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf As accessed 2023-09-04.
- (3) ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf As accessed 2023-09-04.
- (4) Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) / Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices (Therapeutic Products Act, TPA). Available from: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de> As accessed 2023-09-04.
- (5) Swissmedic - Pharmacovigilance. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance.html> As accessed 2023-09-04.
- (6) Rosenblum, H.G., et al., Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22(6): p. 802–812.
- (7) MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities Available from: <https://www.meddra.org/> As accessed 2022-04–29.
- (8) European Medicine Agency: Important medical event terms list (MedDRA version 25.0), 8 March 2022, EMA/138127/2022.
- (9) Schweizerische Eidgenossenschaft, Bundesamt für Gesundheit BAG, COVID-19 Schweiz. Available from: <https://www.COVID19.admin.ch/de/vaccination/persons>.
- (10) Montano, D., Frequency and associations of adverse reactions of COVID-19 vaccines reported to pharmacovigilance systems in the European Union and the United States. *Frontiers in Public Health*, 2022. 9: p. 756633.
- (11) Cappelletti-Montano, B., et al., A comparative analysis on serious adverse events reported for COVID-19 vaccines in adolescents and young adults. *Frontiers in Public Health*, 2023. 11: p. 1145645.
- (12) Dutta, S., et al., Adverse events reported from the COVID-19 vaccines: A descriptive study based on the WHO database (VigiBase®). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2021. 11(8): p. 001–009.
- (13) Albalawi, O.M., et al., Analyzing the US Post-marketing safety surveillance of COVID-19 vaccines. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2022. 30(2): p. 180–184.
- (14) Arzneimittelinformation-Publikationssystem (AIPS), (electronic version). Swissmedic, Bern, Switzerland. Available at: <http://www.swissmedicin.ch/>.
- (15) Inokuma, Y. and R. Kneller, Imprecision in vaccine adverse event reporting and a methodological analysis of reporting systems to improve pharmacovigilance and public health. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2023: p. 1–14.

Kounis-Syndrom – Eine weniger bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung

Tugce Akyüz¹, Thomas Stammschulte¹, Roger Hullin²

¹Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

²Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Lausanne (CHUV), Schweiz

Einleitung

Für die Patientensicherheit ist die rechtzeitige Erkennung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch medizinisches Fachpersonal von entscheidender Bedeutung. Das Kounis-Syndrom ist eine wenig bekannte Nebenwirkung, dessen Inzidenz mit 4,33 Fällen / 100'000 Einwohner berichtet wird, basierend auf 52 Fällen, die über einen Zeitraum von 4 Jahren in einer griechischen Region mit 300'000 Einwohnern dokumentiert wurden (1). In der Schweiz wurden der Swissmedic bis heute insgesamt drei Fälle eines Kounis-Syndroms gemeldet (2).

Das Kounis-Syndrom ist definiert als das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms begleitet von einer allergischen Reaktion, weshalb es auch als «allergisches Angina pectoris-Syndrom» beschrieben wird.

Pathophysiologischer Hintergrund sind Mastzellen (1), welche sowohl im Herzmuskelgewebe als auch im Atherom der Koronargefässwand vorhanden sind (3, 4). Werden diese aktiviert, kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Histaminen, welche einen Spasmus der Koronararterien auslösen können. Dauert dieser länger an, können Herzmuskelzellen schwer geschädigt werden, was mit einem Anstieg des Troponins einhergeht (1).

Risikofaktoren für ein Kounis-Syndrom sind eine positive Anamnese für allergische Reaktionen, arterielle Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Nikotinabusus.

Es werden 3 Formen des Kounis-Syndroms beschrieben (5):

- Typ 1 ist die häufigste Variante (72,6 %), in der Regel bei jüngeren Patienten mit bekannter Diathese für allergische Reaktionen auftretend. Zugrunde liegt hier die Auslösung eines Koronarspasmus ohne dass eine Koronarsklerose besteht;
- Typ 2 tritt bei 22,3 % aller betroffenen Patienten auf und ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Koronarspasmen bei bekannter Koronarsklerose. Hier können Entzündungsmediatoren bestehende Plaques destabilisieren und einen akuten Myokardinfarkt verursachen;
- Typ 3 tritt bei 5,1 % aller Fälle auf und ist beschränkt auf Patienten nach Stent-Implantation, bei denen im Rahmen einer allergischen Reaktion Stent-Thrombosen oder Stent-Restenosen auftreten.

Auslöser für ein Kounis-Syndrom können Lebensmittel, Umwelteinflüsse, oder auch Arzneimittel sein (Tabelle 1) (6).

Tabelle 1: In der Schweiz zugelassene Wirkstoffe, die gemäss Schweizer Arzneimittelinformation ein Kounis-Syndrom auslösen können (7).

Arzneimittelgruppe	Wirkstoff
Analgetika	Metamizol
Antibiotika	Amoxicillin, Amoxicillin / Clavulansäure, Aztreonam, Benzylpenicillin, Cefaclor, Cefazolin, Cefepim, Cefpodoxim, Ceftarolin, Ceftazidim, Ceftazidim / Avibactam, Ceftobiprol, Ceftolozan / Tazobactam, Ceftriaxon, Cefuroxim, Ertapenem, Flucloxacillin, Imipenem / Cilastin, Meropenem, Meropenem / Vaborbactam, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin / Tazobactam
Kontrastmittel	Iobitridol, Iod, Iodixanol, Iohexol, Iomeprol, Iopromid, Iopamidol, Ioversol, Gadobensäure, Natrium-Amidotrizoat / Melglumin, Schwefelhexafluorid
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	Diclofenac, Lysinacetylsalicylat
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel
Andere	Eisen, Rocuronium

Entsprechend den 3 Formen des Kounis-Syndroms, ist das klinische Bild eines Kounis-Syndroms zwar immer verbunden mit einer allergischen Reaktion, jedoch variieren die klinischen Symptome der Angina pectoris durch Lokalisation und die Dauer des Koronarspasmus (Tabelle 2) (1).

Tabelle 2: Klinische, elektrokardiographische sowie Laborbefunde des Kounis-Syndroms (1)

Klinische Symptome	Klinische Befunde	Elektrokardiographische Befunde	Laborbefunde
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Thoraxschmerzen • Brustkorbbeschwerden beim Schlucken • Atemnot • Ohnmachtsgefühl • Kopfschmerzen • Unwohlsein • Übelkeit • Pruritus 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardie • Herz -und Atemstillstand • Kalte Extremitäten • Diaphoresis • Hypotonie • Blässe • Palpitation • Hautausschlag • Plötzlicher Tod 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflimmern • Doppelschlägiger Rhythmus • Herzblock • Knoten-Rhythmus • Sinusbradykardie • Sinustachykardie • ST-Streckensenkung oder -hebung • T-Wellen-Abflachung und/oder -Umkehrung 	<ul style="list-style-type: none"> • Koronarangiographie (Spasmus, Thrombose) • Eosinophilie • Erhöhte Herzenzyme, insbesondere CK-MB • Erhöhte Troponine • Kardiomegalie bei Röntgen-Thoraxaufnahme • Erweiterung der Herzkammern im Echokardiogramm • Eosinophile und/oder Mastzellen bei Koronarbiopsie

Klinische Symptome	Klinische Befunde	Elektrokardiographische Befunde	Laborbefunde
<ul style="list-style-type: none"> • Juckende Haut • Synkope • Erbrechen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwitzen • Tachykardie 	<ul style="list-style-type: none"> • QRS-Komplex-Verlängerung • QT-Verlängerung • Ventrikuläre Ektopien • Kammerflimmern 	<ul style="list-style-type: none"> • MRI: subendokardiale Gadolinium-Konzentration • SPECT: Ischämie

Schlussfolgerungen

Die Diagnosestellung des Kounis-Syndroms ist eine Herausforderung in der klinischen Praxis. In der Praxis kann bei schwach ausgeprägten Angina Pectoris-Symptomen die Abgrenzung zum Hypersensitivitäts-Syndrom schwierig sein, andererseits kann bei schwach ausgeprägter allergischer Reaktion fälschlicherweise «nur» eine klassische Angina Pectoris diagnostiziert werden. Dies wird auch dadurch erschwert, dass die Latenzzeit zwischen allergischer Reaktion und Angina pectoris-Symptomen beim Kounis-Syndrom variabel ist. So zeigen Fallstudien, dass Patienten unmittelbar nach Anwendung eines Arzneimittels Symptome des Kounis-Syndroms entwickelt haben (8–10), während ein Fallbericht einen Patienten beschreibt, der untypischerweise 48 Stunden nach der allergischen Reaktion ein akutes Koronarereignis erlitten hat (11).

Die Diagnose eines Kounis-Syndroms erfordert neben den klinischen Symptomen immer weitere Untersuchungen wie Labor, Elektrokardiographie oder Angiographie (Tabelle 2). In dem Zusammenhang sollte berücksichtigt werden, dass Laborparameter wie Serumkonzentration von Tryptasen nur zeitlich begrenzt untersucht werden können und die Messung bei Verdacht auf ein Kounis-Syndrom zeitnahe erfolgen sollte (12).

Zusammenfassend ist von entscheidender Bedeutung, dass das Kounis-Syndrom bei entsprechenden klinischen Symptomkonstellationen differentialdiagnostisch mit in Betracht gezogen wird. Eine korrekte Diagnosestellung erlaubt eine frühzeitige Intervention, wodurch Myokardschäden verhindert werden können.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Medizinische Fachpersonen sind aufgerufen, schwere und/oder bislang unbekannte Nebenwirkungen an Swissmedic zu melden. Bitte nutzen Sie dafür das Elektronische Vigilance-Meldeportal [«EIViS»](#).

Literatur

- (1) Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10):1545-59. doi: [10.1515/ccclm-2016-0010](#). PMID: [26966931](#).
- (2) Arzneimittelsicherheitsdatenbank der Schweiz VOU. 18.09.2023.
- (3) Marone G, de Crescenzo G, Adt M, Patella V, Arbustini E, Genovese A. Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. *Immunopharmacology*. 1995 Nov; 31(1): 1–18. doi: [10.1016/0162-3109\(95\)00037-3](#).
- (4) Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE. Mast cell distribution, activation, and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J Pathol*. 1997 May; 182(1): 115-22. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199705\)182:1<115::AID-PATH806>3.0.CO;2-9](#). Erratum in: *J Pathol* 1997 Oct;183(2):248.
- (5) Ollo-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelties. *Curr Treat Options Allergy*. 2023 May 30:1-18. doi: [10.1007/s40521-023-00342-9](#). Epub ahead of print. PMID: [37361641](#); PMCID: [PMC10227395](#).

- (6) Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013;35:563–71.
- (7) AIPS: www.swissmedicininfo.ch, 09.09.2023.
- (8) Liang HZ, Zhao H, Gao J, Cao CF, Wang WM. Epirubicin-induced Kounis syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Mar 12;21(1):133. doi: [10.1186/s12872-021-01936-4](https://doi.org/10.1186/s12872-021-01936-4). PMID: [33711934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711934/)
- (9) Omri M, Kraiem H, Mejri O, Naija M, Chebili N. Management of Kounis syndrome: two case reports. *J Med Case Rep.* 2017 May 23;11(1):145. doi: [10.1186/s13256-017-1310-7](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1310-7). PMID: [28532437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532437/)
- (10) Vu VH, Nguyen KD, Nguyen CD, Truong BQ. A Case of Kounis Syndrome Presenting as Coronary Artery Spasm Associated with Acetaminophen Infusion. *Am J Case Rep.* 2021 Nov 22;22:e934190. doi: [10.12659/AJCR.934190](https://doi.org/10.12659/AJCR.934190).
- (11) Kundumadam S, Reddy V, Mallikethi Reddy S, Kathi P, Abidov A. An Unusual Case of Recurrent Hypersensitivity Reaction Associated with Kounis-Like Acute Coronary Syndrome. *Case Rep Cardiol.* 2017;2017:6421208. doi: [10.1155/2017/6421208](https://doi.org/10.1155/2017/6421208). Epub 2017 Aug 27.
- (12) Mastoris I, Flynn B. Kounis Syndrome or Allergic Angina: An Elusive Entity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Jul;36(7):2077–2079. doi: [10.1053/j.jvca.2022.03.006](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.006). Epub 2022 Mar 12.

Regulatory

Der Maskierungseffekt in der Pharmakovigilanz: Eine durch die COVID-19-Impfmeldungen erkannte Herausforderung für die Signalerkennung

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Die COVID-19-Pandemie erforderte als globale Gesundheitskrise eine rasche Entwicklung und Bereitstellung von Impfstoffen zur Eindämmung der Virusverbreitung. Aufgrund der breiten Anwendung der COVID-19-Impfstoffe und den in den Medien und der Öffentlichkeit diskutierten potenziellen Nebenwirkungen, wurde eine bisher noch nicht erreichte Anzahl von vermuteten unerwünschten Ereignissen gemeldet. Alle diese Meldungen werden ausgewertet und in nationalen und internationalen Datenbanken mit dem Ziel erfasst, bisher unbekannte schädliche Auswirkungen zu identifizieren. Dabei stellt ein bekanntes Phänomen, der so genannte «Maskierungseffekt», eine Herausforderung für die statistische Signalerkennung in Datenbanken mit Meldungen über unerwünschte Ereignisse dar. Dieser «Maskierungseffekt» ist durch die grosse Zahl von Meldungen zu COVID-19-Impfstoffen bedingt, der Effekt betrifft jedoch die Signalerkennung für andere Arzneimittel oder beim Vergleich der verschiedenen Impfstoffe in der Datenbank.

Zum Erkennen potenzieller Sicherheitssignale in Datenbanken mit Meldungen über unerwünschte Ereignisse wird eine statistische mit einer wissenschaftlichen Analyse kombiniert. Mit einer statistischen Disproportionalitätsanalyse kann geprüft werden, ob eine Datenbank mit gemeldeten unerwünschten Ereignissen Muster aufweist, die darauf hindeuten, dass bestimmte unerwünschte Ereignisse bei bestimmten Arzneimitteln häufiger auftreten, als es zu erwarten wäre. Wird tatsächlich eine «Disproportionalität (Unverhältnismässigkeit)» festgestellt, kann diese durch eine klinische Prüfung von Fällen und eine Sichtung der wissenschaftlichen Literatur und von Studien untermauert werden. Für eine Disproportionalitätsanalyse stehen verschiedene statistische Methoden zur Auswahl.

Eines der gebräuchlichsten Verfahren basiert auf der *Reporting Odds Ratio* (ROR) unter Verwendung einer 2x2-Kontingenztafel. Die ROR entspricht dem Verhältnis zwischen der Wahrscheinlichkeit eines bestimmten unerwünschten Ereignisses bei einem Arzneimittel oder Impfstoff und der Wahrscheinlichkeit dieses bestimmten unerwünschten Ereignisses bei allen anderen Arzneimitteln und Impfstoffen in der Datenbank (Tabelle 1).

Tabelle 1: Berechnung *Reporting Odds Ratio* (ROR)

	Adverse event of interest	All other adverse events
Medication or vaccine of interest	a	b
All other medications and vaccines	c	d

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls grösser als 1 ist, könnte das untersuchte unerwünschte Ereignis ein Signal sein. Damit eine ROR aussagekräftig ist, muss die Hintergrundrate zufällig gestreut sein.

Seit der COVID-19-Pandemie hat sich die grosse Zahl von Meldungen über unerwünschte Ereignisse weltweit auf die Datenbanken ausgewirkt: Die Signalerkennung für andere Arzneimittel auf der Grundlage von Disproportionalitätsanalysen ist beeinträchtigt, da sich die Hintergrundraten der Meldungen in den Datenbanken erheblich verändert

haben. Dies wird als «Maskierungseffekt» bezeichnet: Die mit quantitativen Methoden ermittelte Signalerkennungsrate für ein bestimmtes untersuchtes Ereignis wird durch das Vorhandensein eines anderen Produkts (z. B. COVID-19-Impfstoffe) in der Datenbank, bei dem das betreffende Ereignis überrepräsentiert ist, verringert oder unterdrückt. Maskierungseffekte können die Interpretation von Daten über unerwünschte Ereignisse erschweren, da sie möglicherweise Sicherheitssignale verdecken und somit das rechtzeitige Ergreifen von Massnahmen verzögern können.

Als Beispiel haben wir die ROR von Myokarditis, Perikarditis und Myoperikarditis für das Antipsychotikum Clozapin in unserer Datenbank mit und ohne Einbezug der COVID-19-Impfstoffe in die Hintergrundraten berechnet. Da Myokarditis, Perikarditis und Myoperikarditis bekannte unerwünschte Wirkungen von Clozapin sind, ist eine statistische Disproportionalität in der Datenbank zu erwarten. **Tabelle 2** zeigt, dass die ROR fast 3,5-mal höher ist, wenn die COVID-19-Impfstoffe aus der Analyse ausgeschlossen werden. Dadurch wird das Signal für Clozapin deutlicher.

Tabelle 2: ROR von Myokarditis, Perikarditis, Myoperikarditis (Bevorzugte Begriffe, PT) für Clozapin unter Einbezug bzw. Ausschluss von COVID-19-Impfstoffen

	Including all ICSRs in the database	Excluding ICSRs related to COVID-19 vaccines
ROR	8.1	27.7
Lower limit confidence interval (95%)	5.9	18.4
Upper limit confidence interval (95%)	12.0	41.9

Eine Strategie zur Abschwächung des Maskierungseffekts ist das Ausklammern der verzerrenden Präparate aus der Disproportionalitätsanalyse. Durch das Ausklammern der COVID-19-Impfstoffe aus einer ROR-Analyse kann sich jedoch die Gesamtempfindlichkeit des Systems zur Signalerkennung

verringern (1). Andere Autoren schlagen vor, einen anderen statistischen Ansatz für die Signalerkennung zu verwenden, z. B. eine Regression, bei der die Analyse um das Vorhandensein anderer Arzneimittel bereinigt werden kann (2).

Schlussfolgerungen

Der durch die Meldungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen bedingte Maskierungseffekt kann eine Herausforderung darstellen, wenn Disproportionalitätsanalysen auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztafel für andere Arzneimittel durchgeführt und interpretiert werden. Damit die Aussagekraft der statistischen Signalerkennung in grossen Datenbanken auch künftig gegeben ist, müssen robustere Analysen wie regressionsbasierte Berechnungen weiterentwickelt werden.

Literatur

- (1) Micallef, B., Dogné, JM., Sultana, J. et al. An Exploratory Study of the Impact of COVID-19 Vaccine Spontaneous Reporting on Masking Signal Detection in EudraVigilance. *Drug Saf* (2023). [https://doi.org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-023-01346-9](https://doi.org/smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-023-01346-9)
- (2) Harpaz R, DuMouchel W, Van Manen R, Nip A, Bright S, Szarfman A, et al. Signaling COVID-19 vaccine adverse events. *Drug Saf*. 2022;45:765–80. <https://doi.org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-022-01186-z>.

Information für Privatpersonen, medizinische Fachpersonen und pharmazeutische Industrie zu Meldungen unerwünschter Wirkungen und Behördenzuständigkeit je nach verdächtigem Produkt

Ioanna Istampoulouglou

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Die Anwendung von Heilmitteln, Lebensmitteln und kosmetischen Mitteln kann mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen einhergehen. Im Gegensatz zu den Heilmitteln, sind unerwünschte Wirkungen von Lebensmitteln und kosmetischen Mitteln jedoch nicht meldepflichtig. Somit ist die richtige Zuordnung des jeweils verwendeten und somit verdächtigen Produktes in die entsprechende Produktkategorie seitens der meldenden Person von Bedeutung, bevor eine Meldung einer unerwünschten Wirkung überhaupt erfolgt.

Zu den Heilmitteln gehören Medizinprodukte und Arzneimittel. Unter «Arzneimittel» sind nicht nur herkömmliche Arzneimittel zu verstehen, sondern auch Komplementärarzneimittel (d. h. homöopathische, anthroposophische und asiatische Arzneimittel) und Phytoarzneimittel. Diese unterstehen der KPAV im HMG (Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung, Heilmittelgesetz) und fallen somit in die Zuständigkeit von Swissmedic (für weitere Informationen, siehe [Phytoarzneimittel, swissmedic.ch](#)). Entsprechende Listen mit den aktuell zugelassenen Komplementär- und Phytoarzneimittel stehen unter [Listen und Verzeichnisse, swissmedic.ch](#) zur Verfügung.

Nach Anwendung von Arzneimitteln besteht beim Auftreten schwerwiegender und/oder bislang unbekannter unerwünschter Wirkungen eine Meldepflicht für medizinische Fachpersonen sowie Pharmafirmen gemäss Art. 59 des HMG (Heilmittelgesetz). Das Schweizer HMG sieht zusätzlich vor, dass Konsumentinnen und Konsumenten, Patientinnen und Patienten und deren Organisationen sowie interessierte Dritte der Swissmedic

unerwünschte Wirkungen von Heilmitteln und Vorkommnisse melden können.

Sowohl [Lebensmittel](#) als auch [kosmetische Mittel](#) (Kosmetika) unterstehen dem Lebensmittelrecht und sind in der [Lebensmittelgesetzgebung](#) geregelt. Somit fallen diese Produkte in die Zuständigkeit vom Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV). Zu den Lebensmitteln gehören unter anderem [Nahrungsergänzungsmittel](#) und neuartige Lebensmittel (sog. «*Novel Food*», wie z. B. Cañihua oder Proteinextrakte aus Insekten), etc. Zu den kosmetischen Mitteln zählen Produkte, welche beim Parfümieren sowie bei Reinigung und Pflege von Haut, Haaren, Zähnen und Schleimhäuten verwendet werden.

Weder für Lebensmittel, einschliesslich Nahrungsergänzungsmittel und neuartige Lebensmittel, noch für kosmetische Mittel, besteht eine Meldepflicht beim Auftreten unerwünschter Wirkungen.

Im Spezialfall, dass eine Meldung schwerwiegender und/oder bislang unbekannter unerwünschter Wirkungen sowohl Arzneimittel als auch Lebensmittel oder kosmetische Mittel als verdächtige Produkte beinhaltet, gilt sie ebenfalls als meldepflichtig und ist primär an Swissmedic weiterzuleiten.

Cannabidiol (CBD)-haltige Produkte werden in der Schweiz nicht nur als zugelassene Arzneimittel, sondern unter anderem auch als (aktuell nicht verkehrsfähige) Lebensmittel (inklusive Nahrungsergänzungsmittel) sowie kosmetische Mittel angeboten ([Produkte mit Cannabidiol \[CBD\] – Überblick, swissmedic.ch](#)). Derzeit sind in der Schweiz zwei

CBD-haltige Arzneimittel von der Swissmedic zugelassen, nämlich Epidyolex® und Sativex®. Sollten unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Cannabinoid-haltigen Produkten auftreten, nimmt Swissmedic diese entgegen. Die Produkte werden gegebenenfalls durch die Fachgruppe Abgrenzungsfragen unter die entsprechende Gesetzgebung eingestuft und – sollte es sich nicht um Arzneimittel handeln – in den richtigen Kanal eingespielen.

Zusammenfassend weist Swissmedic auf Folgendes hin:

Verdächtiges Produkt	Zuständige Behörde für Meldungen von vermuteten unerwünschten Wirkungen
Komplementär- und Phytoarzneimittel (Heilmittel)	Swissmedic Pharmacovigilance Hallerstrasse 7 3012 Bern E-mail: vigilance@swissmedic.ch Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Ärzte/Ärztinnen und Apotheker/Apothekerinnen bzw. Meldung über das Online-Meldeformular für Patientinnen/Patienten und Angehörige
Lebensmittel inkl. Nahrungsergänzungsmittel, Kosmetika	Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) Schwarzenburgstrasse 155 3003 Bern E-mail: info@blv.admin.ch Website: www.blv.admin.ch
Cannabidiol (CBD)-haltige Produkte sind u.a. als Arzneimittel verfügbar: <ul style="list-style-type: none"> • Zugelassene Arzneimittel: Epidyolex® und Sativex® 	Swissmedic

Ergänzende Informationen zur Einordnung bestimmter Produkte in die entsprechende Kategorie finden Sie unter [Abgrenzungsfragen \(swissmedic.ch\)](#) sowie [Abgrenzungskriterien \(admin.ch\)](#).

Wichtige Änderung ab 1. Januar 2024 Arzneimittelsicherheit: Anforderungen von Swissmedic an die medizinische Bewertung von Einzelfallberichten werden angepasst

Valeriu Toma, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Die medizinische Bewertung von Einzelfallberichten verbessert die Qualität der Meldungen und ist ein wichtiges Instrument zur frühzeitigen Erkennung von Signalen. Swissmedic hat die Anforderungen angepasst und erwartet ab 1. Januar 2024 für Einzelfallberichte von pharmazeutischen Unternehmen eine medizinische Bewertung mit folgenden Informationen (Tabelle 1):

1. Bekanntheit der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Für alle gemeldeten UAW sind folgende Informationen erforderlich: Angaben zur «labelledness» in der Schweizer Fachinformation (FI) bzw. bei dort nicht beschriebenen UAW zusätzliche Angaben zur «listedness» im *Company Core Safety Information (CCSI)*.

Zusätzlich, bei «schwerwiegenden und unlabelled» UAW: Erkenntnisse aus der Literatur, Klasseneffekte, ähnliche Fälle in der Datenbank, usw.

2. Beurteilung der Kausalität

Diese soll für schwerwiegende UAW erfolgen. Berücksichtigt werden sollen z. B. der zeitliche Zusammenhang, Informationen zu De- und Rechallenge sowie alternative Ursachen. Eine Bewertung mit «unrelated» oder «not assessable» ist nur gerechtfertigt, wenn dies plausibel und nachvollziehbar begründbar ist. Dabei ist zu beachten, dass bei Spontanmeldungen grundsätzlich von einer sogenannten «implied causality» auszugehen ist.

3. Notwendigkeit risikomindernder Massnahmen (einschliesslich Signalabklärung)

Entsprechende Angaben sind für schwer wiegende UAW erforderlich, die nicht in der Schweizer Fachinformation aufgeführt sind (*serious/unlabelled*).

Swissmedic empfiehlt, die medizinische Bewertung im Feld «Sender's comment» zu machen.

Tabelle 1

Unerwünschte Wirkungen (UAW)	Anforderungen an medizinische Bewertung
<i>Non-serious / unlabelled</i>	Bekanntheit der UAW (beschränkt auf FI + CCSI)
<i>Serious / labelled</i>	Bekanntheit der UAW (beschränkt auf FI + CCSI) Beurteilung der Kausalität Bekanntheit der UAW
<i>Serious / unlabelled</i>	Beurteilung der Kausalität Risikomindernde Massnahmen

Referenzen

- HMG Art. 58, 59
- VAM Art. 61, 65, 66
- Internationale Guidelines zur Good Case Management Practice (EMA Module VI, CIOMS V, ICH E2D)

Aktualisierung der Wegleitung «RMP ICH E2E Informationen Einreichung HAM»

Die Wegleitung «RMP ICH E2E Informationen Einreichung HAM» wurde umfassend überarbeitet. Die wichtigste Änderung betrifft die Vorlagepflicht für RMP, die neu bei Erstzulassungsgesuchen nur noch bei der Einreichung neuer aktiver Substanzen und deren Indikationserweiterungen greift.

Für bekannte Wirkstoffe ohne/mit Innovation sowie für Biosimilars besteht keine RMP Pflicht.

Weitere Anpassungen umfassen unter anderem Präzisierungen zur Einreichung von RMP-Updates sowie zur Umsetzung zusätzlicher Risikominimierungsmassnahmen.

Die Änderungen treten am 01.11.2023 in Kraft.

[Wegleitung RMP ICH E2E Informationen
Einreichung HAM](#)

Statistischer Rückblick 2022

Pharmacovigilance: Humanarzneimittel

Die Swissmedic evaluiert Sicherheitssignale zu Arzneimitteln und Impfstoffen anhand von Meldungen unerwünschter Wirkungen (UAW) aus der Schweiz. Wenn die Abklärungen ein neues Risiko bestätigen, werden die notwendigen Massnahmen (z. B. Anpassung der Arzneimittelinformation) eingeleitet, oft in Abstimmung mit internationalen Partnerbehörden. Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden alle Meldungen der medizinischen Fachpersonen sowie zunehmend der Patientinnen und Patienten in der nationalen Datenbank erfasst und von Spezialisten ausgewertet, teilweise im Auftrag von Swissmedic auch in sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ). Zahlreiche Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen zudem über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

Aktivitäten

Auch 2022 stand die Überwachung der COVID-19-Impfstoffe im Zentrum. Die Anzahl UAW-Verdachtsmeldungen hat aber gegenüber dem Vorjahr deutlich abgenommen (**Abbildung 1**).

Die für die Bearbeitung von UAW-Meldungen aus der Schweiz genutzte Datenbank *VigilanceONE Ultimate* wurde weiterentwickelt und ermöglicht

die Durchführung von spezialisierten Analysen zur Detektion von neuen Sicherheitssignalen. Das 2022 neu eingeführte Tool für direkte Meldungen durch Patientinnen und Patienten hat sich im Alltag bewährt.

Die Dienstleistungen in der Pharmacovigilance wurden für die Periode 2023–2027 neu ausgeschrieben, wobei ein starker Fokus auf spezielle medizinische Fachkompetenzen gelegt wurde.

Die enge Zusammenarbeit mit ausländischen Behörden sowie in multinationalen Fachgremien wurde weiter gepflegt, z. B. im Rahmen eines regelmässigen Austauschs zu sicherheitsrelevanten Signalen. Swissmedic informierte die Öffentlichkeit regelmässig über die Meldungen in Kontext der COVID-Impfungen und daraus gewonnene Erkenntnisse. Bis Ende 2022 publizierte sie 28 COVID-19-Berichte sowie weitere relevante Informationen und beantwortete zahlreiche Anfragen aus der Öffentlichkeit und den Medien.

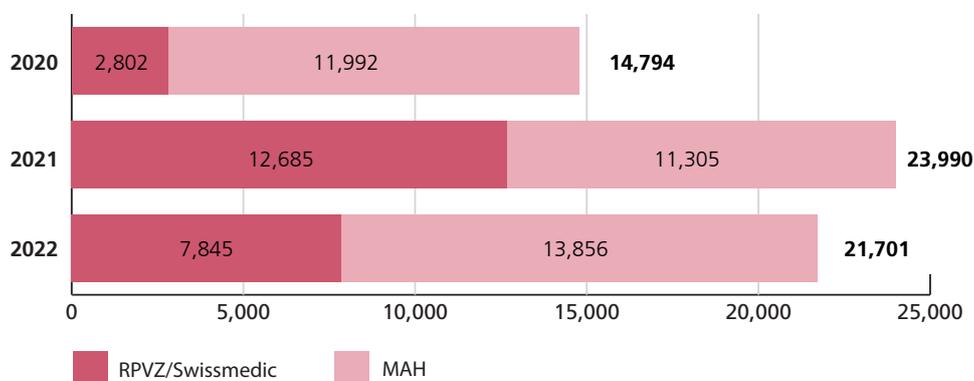


Abbildung 1: Anzahl UAW-Meldungen (*Initials* und *Follow-ups*) in der Schweiz nach primärem Empfänger

Vaccinovigilance

Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Bericht in kompletter Länge:

[Vaccinovigilance - Unerwünschte Ereignisse nach Impfungen - Jahresbericht 2022](#)

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2022

Im Jahr 2022 ging bei der Einheit Pharmacovigilance von Swissmedic eine hohe Anzahl von Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization*, AEFI) in der Schweiz ein. Wie bereits im Vorjahr 2021 stand die überwiegende Mehrheit dieser Meldungen (> 5000 Fälle) im Zusammenhang mit den COVID-19-Impfstoffen während der Impfkampagne, die auch 2022 andauerte. Zusätzlich wurden im Jahr 2022 in der Schweiz 217 AEFI-Meldungen für **Nicht**-COVID-Impfstoffe eingereicht. Diese Zahl ist höher als im Vorjahr 2021 (159 Meldungen), aber tiefer als 2020 (271 Meldungen). Diese Zahlen sind nicht unerwartet und dürften noch eine Folge der breit angelegten COVID-19-Impf- und Informationskampagne sein, da die Hauptaufmerksamkeit auf den COVID-19-Impfungen lag. Die meisten dieser Meldungen betreffen jedoch bekannte Reaktionen nach einer COVID-19-Impfung wie Fieber, Schüttelfrost oder Beschwerden am Anwendungsort. Dieser zusammenfassende Bericht konzentriert sich hauptsächlich auf AEFI bei **Nicht**-COVID-19-Impfstoffen, da regelmässig Sicherheitsberichte zu den COVID-19-Impfstoffen als kumulative Updates auf der Swissmedic-Webseite veröffentlicht wurden. Der letzte Abschnitt dieses Dokuments enthält dennoch eine kurze Zusammenfassung der im Jahr 2022 eingegangenen AEFI-Meldungen zu COVID-19-Impfstoffen.

Wie im Vorjahr wurden die 2022 eingetroffenen AEFI-Meldungen in der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic erfasst, evaluiert und analysiert. Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2022 in der Schweiz verabreichten Dosen für die verschiedenen Impfstoffgruppen vorliegen, die **nicht** COVID-19 betreffen, sind jedoch keine eindeutigen Schlussfolgerungen zur AEFI-Melderate möglich. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Wichtige Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit Impfungen werden bei Bedarf in Zusammenarbeit mit ausländischen Arzneimittelbehörden und/oder mit Beteiligung des Swissmedic *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) evaluiert. Im Falle einer erhöhten AEFI-Melderate in der Datenbank mit anschliessender Evaluation relevanter Fälle können risikomindernde Massnahmen getroffen werden, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

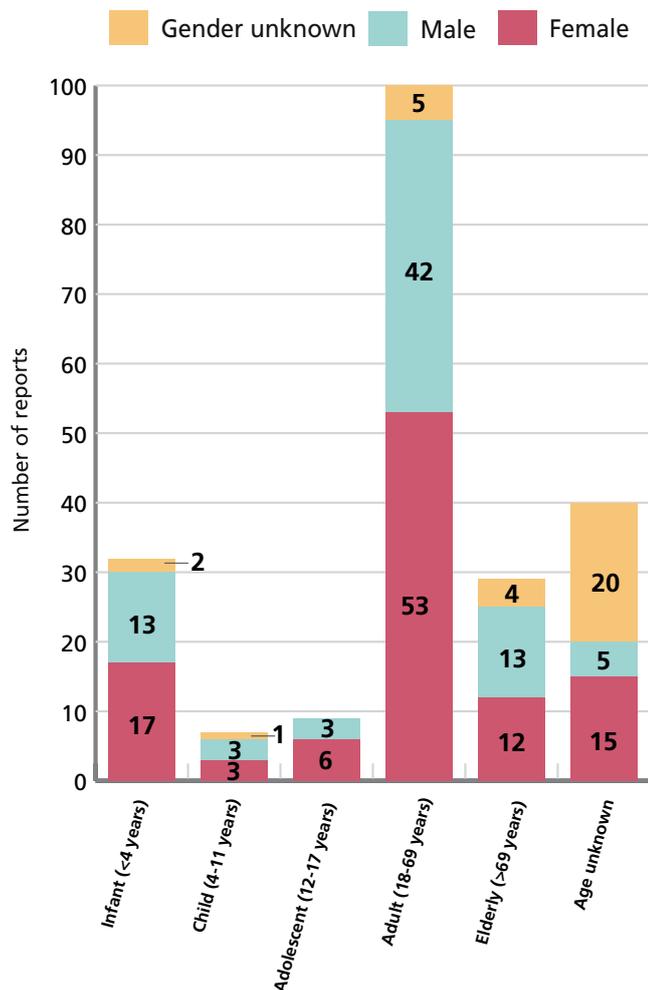


Abbildung 1: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2022

In **Abbildung 1** sind die Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht aufgeführt. Am häufigsten wurden AEFI bei Erwachsenen (100 Meldungen) gemeldet, gefolgt von den Kleinkindern (32 Meldungen), den Älteren (29 Meldungen), den Jugendlichen (9 Meldungen) und den Kindern (7 Meldungen). 2022 betrafen die eingegangenen Meldungen mehr Frauen (106 Meldungen; 48,8 %) als Männer (79 Meldungen; 36,4 %). Bei 32 Meldungen (14,7 %) von AEFI war das Geschlecht der betroffenen Person unbekannt. Bei 40 Meldungen (18,4 %) von AEFI war die Altersgruppe der betroffenen Person unbekannt.

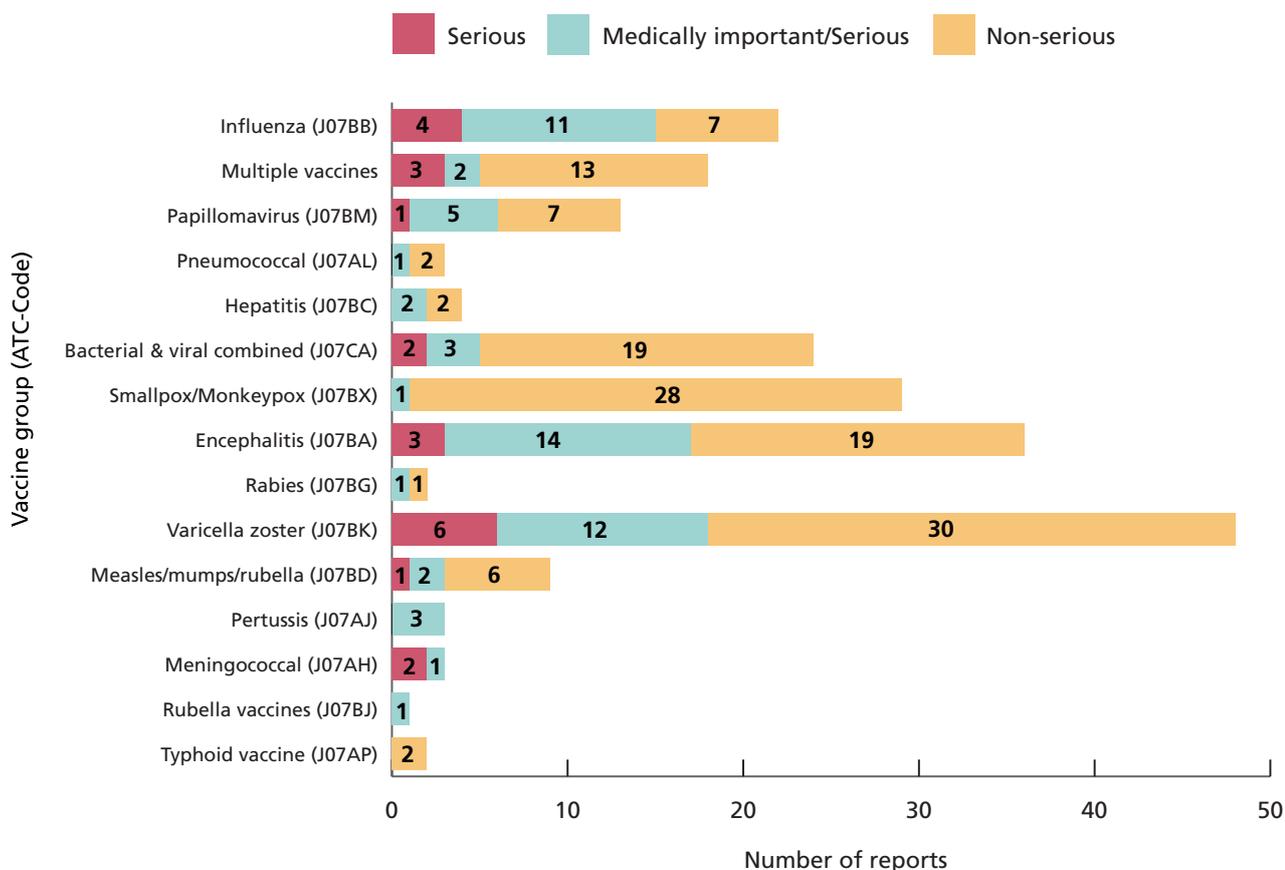


Abbildung 2: Zahl der Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad, 2022

Abbildung 2 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad. Da Swissmedic keine Daten zur Zahl der 2022 verabreichten Dosen der einzelnen Gruppen der Nicht-COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung stehen, geht aus der Abbildung nicht hervor, welche Impfstoffe mit einer höheren Häufigkeit von AEFI (z. B. Anzahl pro 100'000 Dosen) verbunden sind. Eine Meldung wird im Allgemeinen als schwerwiegend (*serious*) bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betrifft, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, lebensbedrohlich war, eine beträchtliche oder bleibende Schädigung bewirkte oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte. Als medizinisch wichtig (*medically important*) – und daher auch schwerwiegend – wird eine Meldung eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein aus medizinischer Sicht bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen werden als nicht-schwerwiegend (*non-serious*)

eingestuft (zum Beispiel selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit vollständiger Erholung). Von den 2022 eingegangenen 217 Spontanmeldungen betrafen 136 (62,7 %) nicht-schwerwiegende Ereignisse, 58 (26,7 %) medizinisch wichtige Ereignisse und 23 (10,6 %) Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen.

Die relative Häufigkeit (prozentualer Anteil) schwerwiegender Ereignisse einschliesslich medizinisch wichtiger Ereignisse für alle Impfstoffgruppen insgesamt belief sich 2022 auf 81 Meldungen (37,3 %) und war damit höher als in den Vorjahren 2021 (32,1 %) und 2020 (29,9 %).

Meldungen, welche die Verabreichung mehrerer ($n > 1$) verschiedener Impfstoffe betrafen und im Zusammenhang mit einem AEFI-Verdacht eingereicht wurden, sind in **Abbildung 2** in der Kategorie «*Multiple vaccines*» aufgeführt.

Im Jahr 2022 gingen im Vergleich zu den Vorjahren mehr Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes Zoster ein, die in **Abbildung 2** unter dem ATC-Code «*Varicella zoster (J07BK)*» erfasst sind. Ebenfalls mehr Meldungen gab es zur Impfung gegen Affenpocken, dargestellt in **Abbildung 2** als «*Smallpox/Monkeypox (J07BX)*». Diese Meldezahlen überraschen nicht, da gegen Ende 2021 von Swissmedic ein neuer Impfstoff gegen Herpes Zoster zugelassen wurde. 2022 konnte zu-

dem ein neuer, in Europa und den USA zugelassener Impfstoff gegen Pocken auch in der Schweiz an Risikopersonen zur Vorbeugung einer Infektion mit dem Affenpockenvirus verabreicht werden. Für die Impfung gegen Herpes Zoster wurden die meisten dieser Fälle als nicht-schwerwiegend eingestuft (30 von 48 Fällen; 62,5 %), ebenso betrafen fast alle Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Pocken/Affenpocken (28 von 29 Fällen im Jahr 2022) ausschliesslich nicht-schwerwiegende AEFI (1).

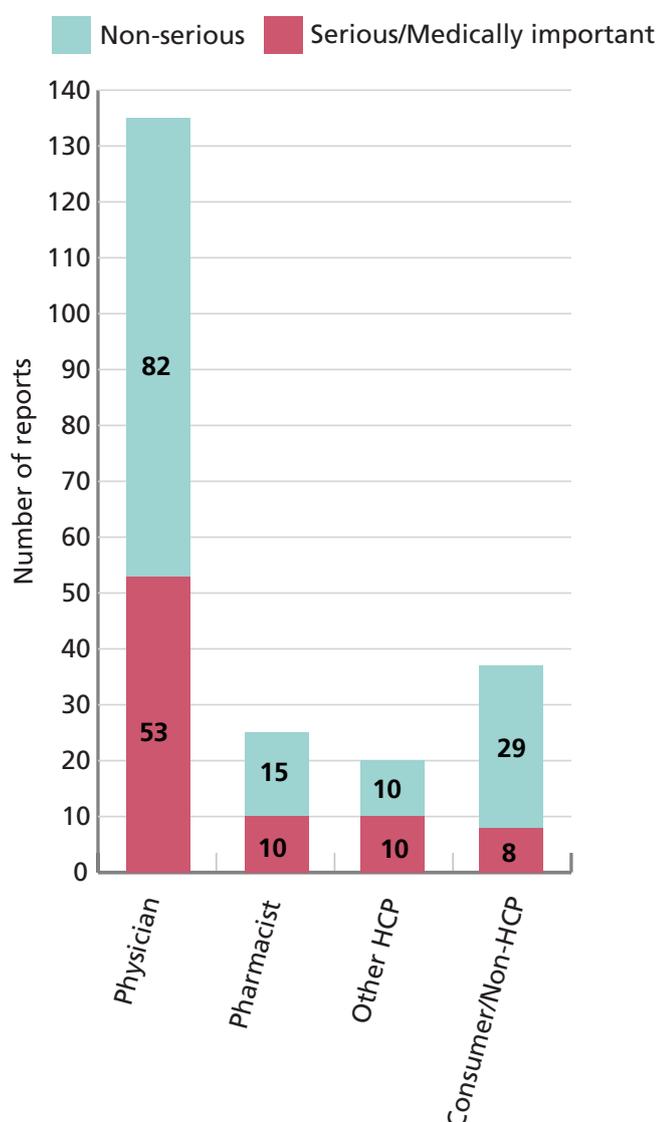


Abbildung 3 zeigt die Zahl der 2022 in der Schweiz eingegangenen AEFI-Meldungen nach Primärmelder und Schweregrad. Die überwiegende Mehrheit der Fälle wurde von medizinischen Fachpersonen gemeldet. Diese AEFI-Meldungen enthielten in der Regel medizinisch bestätigte Angaben und waren von hoher Qualität. Die meisten Meldungen über AEFI stammten von Ärztinnen und Ärzten (135 von 217). Diese meldeten auch am meisten schwerwiegende oder medizinisch wichtige AEFI (53 von 135 Meldungen). Auffallend ist, dass Privatpersonen/Patienten im Jahr 2022 bei Swissmedic am zweitmeisten AEFI meldeten (37), die nicht mit COVID-19-Impfungen in Zusammenhang standen.

Abbildung 3: Anzahl AEFI-Meldungen nach Qualifikation der Melder und Schweregrad, 2022

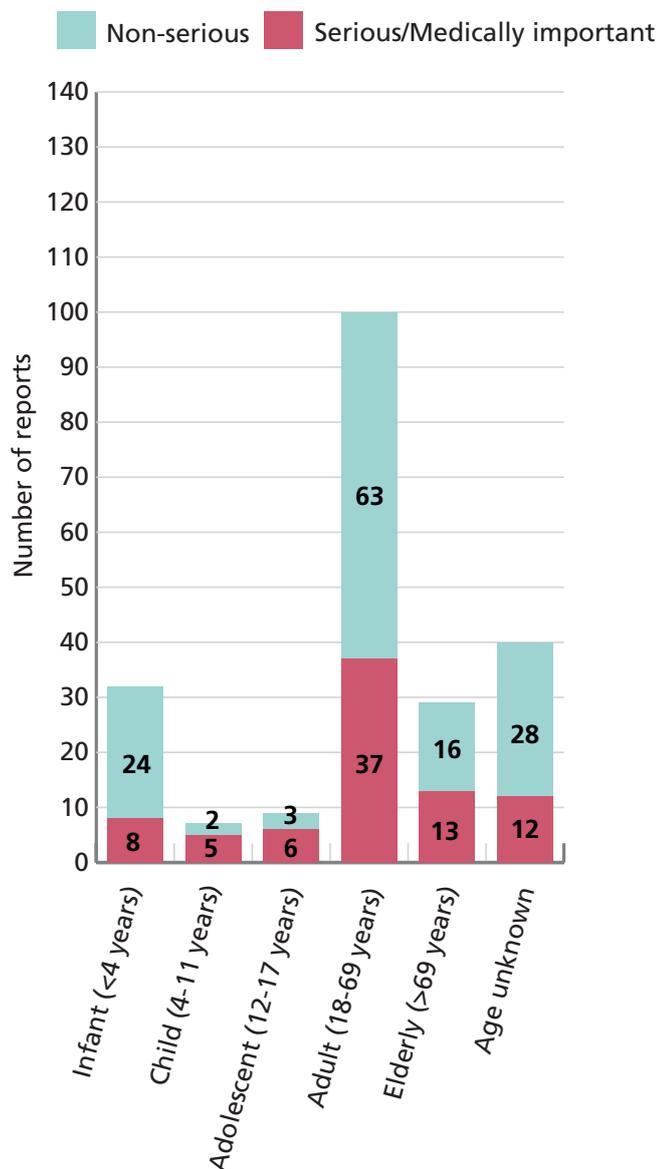


Abbildung 4: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Schweregrad, 2022

Abbildung 4 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Altersgruppe und Schweregrad. Daraus geht hervor, dass die meisten schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen Fälle (37 von insgesamt 100 AEFI-Meldungen) die Altersgruppe der Erwachsenen betrafen, gefolgt von den Älteren (13 von 29 Fällen), den Kleinkindern (8 von 32 Meldungen), den Jugendlichen (6 von 9 Meldungen) und den Kindern (5 von 7 Meldungen).

Bei Swissmedic im Jahr 2022 eingegangene Meldungen von AEFI nach COVID-19-Impfungen

In der Schweiz wurde die Impfkampagne gegen COVID-19 im Jahr 2022 fortgeführt, und die eingegangenen AEFI-Meldungen (>5000 Fälle) spiegeln die Spontanmeldungen zu den COVID-19-Impfstoffen im zweiten Jahr der landesweiten Impfkampagne.

Im Laufe des Jahres 2022 publizierte Swissmedic acht Updates zu «Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz», den letzten des Jahres 2022 – das «28. Update» – am 25.11.2022 (2). Jeder dieser Berichte präsentiert in kumulativer Form die Zusammenfassung der vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach COVID-19-Impfung im Zeitraum vom 01.01.2021 bis zur Veröffentlichung des jeweiligen Berichts durch Swissmedic.

Die Updates enthalten statistische Daten (Gesamtzahlen), die Darstellung und Einordnung der vermuteten Reaktionen nach einzelnen Impfstoffen und Impfdosen sowie aktualisierte Informationen von Swissmedic zu bestimmten Sicherheitsaspekten der COVID-19-Impfstoffe.

Die bis Ende 2022 eingegangenen und ausgewerteten Meldungen über unerwünschte Wirkungen haben das positive Nutzen-Risiko-Profil der in der Schweiz verwendeten COVID-19-Impfstoffe nicht verändert und bestätigen weitgehend das bekannte Nebenwirkungsprofil. Die bekannten Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe sind in den laufend aktualisierten Schweizer Fachinformationen aufgeführt (3).

Der wichtige Sicherheitsaspekt «Myokarditis/Perikarditis» wurde im 28. Update vertieft diskutiert, da nach Impfung mit den COVID-19-mRNA-Impfstoffen sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis gemeldet wurden. Diese Fälle traten im Allgemeinen innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Dosis und bei jüngeren Männern. Im 28. Update wurden die medizinischen Fachpersonen speziell auf die Anzeichen und Symptome bei Myokarditis und Perikarditis hingewiesen, damit sie die Geimpften darüber informieren konnten, dass sie bei Brustschmerzen, Kurzatmigkeit oder Palpationen umgehend

medizinische Beratung und Hilfe einholen sollten. Bei Auftreten solcher Symptome sollten ausgeprägte körperliche Anstrengungen gemieden werden, bis die Ursache der Symptome abgeklärt ist.

Bis zum 22. November 2022 (Datenstichtag für das 28. Update) wurden (bei etwa 16,7 Mio. verabreichten Impfdosen) 416 Verdachtsberichte von Myokarditis und/oder Perikarditis aus der Schweiz gemeldet und evaluiert. Davon traten 94 Fälle in zeitlichem Zusammenhang mit Comirnaty auf (davon 18 nach dritter Impfung) und 306 mit Spikevax (davon 25 nach dritter Impfung), in 12 Fällen ist der Impfstoff nicht bekannt, 4 Fälle wurden nach dem COVID-Impfstoff von Janssen gemeldet. Die Betroffenen waren überwiegend männlich (n = 300; 72,11 %), das Durchschnittsalter lag bei 36,64 Jahren (Median 34, Spanne 14 bis 88 Jahre). Die Betroffenen wurden medizinisch behandelt und sind mehrheitlich bereits wieder genesen. Es gab keine Hinweise dafür, dass nach Booster- bzw. Dritt-Impfungen vermehrt Fälle von Myokarditis und/oder Perikarditis gemeldet wurden (5). Verschiedene Studien zeigen, dass Herzmuskel- und Herzbeutelentzündungen bei Personen unter 30 Jahren nach der Impfung mit Spikevax häufiger beobachtet wurden als nach der Impfung mit Comirnaty.

Ein weiterer Sicherheitsaspekt im Jahr 2022 wurde im 26. Update am 01.07.2022 veröffentlicht (4) und betrifft bei Swissmedic eingegangene Meldungen über Urtikaria (Quaddeln, Nesselsucht) nach COVID-19-Booster-Impfung. Insgesamt ist das Profil der gemeldeten Nebenwirkungen nach Booster- bzw. Dritt-Impfungen weitgehend identisch mit dem Profil nach Erst- und Zweit-Impfungen. Eine Ausnahme bilden jedoch Fälle von Urtikaria, die vor allem nach Booster-Impfungen mit Spikevax an Swissmedic gemeldet wurden.

Bis zum 28. Juni 2022 (Datenstichtag für das 26. Update) sind dazu 1228 Meldungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung (Abstand 0–72 Tage) eingegangen, zum grossen Teil (ca. 78 %) von den Betroffenen selbst. Die gemeldeten Fälle sind häufig von einer verzögert auftretenden Urtikaria an verschiedenen Körperstellen gekennzeichnet, die im Mittel etwa 11 Tage nach der Booster-Impfung auftraten und über einen längeren Zeitraum wiederkehrende Beschwerden verursachten. Das

in vielen dieser Meldungen beschriebene klinische Bild entspricht am ehesten einer akuten (Dauer < 6 Wochen) oder chronischen (Dauer > 6 Wochen) spontanen Urtikaria. Die Meldungen wurden im Mittel etwa 32 Tage nach Symptombeginn eingereicht, und bei der Mehrzahl der Betroffenen waren die Beschwerden zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeklungen. In etwa 60 % der Meldungen waren Frauen und in 40 % Männer betroffen. Das Durchschnittsalter lag bei rund 40 Jahren. Die Erkenntnisse zum Auftreten von Urtikaria im Zusammenhang mit Boosterimpfungen mit Spikevax wurden inzwischen in die Produktinformationen aufgenommen (3).

Das aktuellste kumulative Update (29. Update) zu COVID-19-Impfstoffen wurde von Swissmedic am 24. Februar 2023 auf der Website veröffentlicht (6).

Literatur

- (1) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen nach der Affenpocken-Impfung in der Schweiz](#); Swissmedic Vigilance-News Edition 30 – Mai 2023
- (2) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der COVID-19 Impfungen in der Schweiz – 28. Update](#); Swissmedic Website, 25.11.2022
- (3) AIPS (www.swissmedicin.ch)
- (4) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der COVID-19 Impfungen in der Schweiz – 26. Update](#); Swissmedic Website, 01.07.2022
- (5) [Melderaten von Myokarditis und/oder Perikarditis nach Basis- und Auffrischungsimpfungen mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen in der Schweiz](#); Swissmedic Vigilance-News Edition 28 – Mai 2022
- (6) [Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der COVID-19 Impfungen in der Schweiz – 29. Update](#); Swissmedic Website, 24.02.2023

Vigilance der Tierarzneimittel

Cedric R. Müntener

Abteilung Tierarzneimittel, Swissmedic, Bern, Schweiz

Bericht in kompletter Länge:

[Vigilance der Tierarzneimittel – Jahresbericht 2022](#)

Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2022: Das Wichtigste in Kürze

- 422 Meldungen, Zunahme im Vergleich zum Jahr 2021: 23%
- Häufig betroffene Tierarten: 254 Hunde, 104 Katzen, 31 Kühe/Rinder/Kälber
- Meist betroffene Medikamentenklassen: Antiparasitika (141), Hormonpräparate (103), Präparate zur Beeinflussung des Nervensystems (76), Antiinfektiva (21)
- 139 Fälle vermuteter Unwirksamkeit, meistens bei Antiparasitika und Hormonpräparaten
- 47 Fälle von Tox Info Suisse übermittelt
- 30 Fälle akzidenteller Aufnahme von aromatisierten Tabletten durch Hunde/Katzen
- 104 Fälle von Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln
- 6 Signalverfahren eröffnet

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Pharmacovigilance im Blickpunkt

Aus Nebenwirkungsmeldungen lernen – Fälle aus der Pharmacovigilance

17.11.2023

Hypotone-hyporesponsive Episode und Impfungen der Grundimmunisierung bei Kleinkindern



29.09.2023

Parenterale Eisenpräparate und Hypophosphatämie



11.08.2023

Tizanidin und klinisch relevante Wechselwirkungen



07.07.2023

Betaseptic und Verbrennungen



01.06.2023

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC) und thromboembolische Ereignisse



09.05.2023

Metamizol und Agranulozytose



11.04.2023

Loperamid und absichtliche Überdosierung



08.02.2023

Medikamenten-induzierte Pankreatitis



26.11.2022

Fluorchinolone und Sehnenentzündungen / Sehnenrupturen



21.11.2022

Amiodaron und Hyperthyreose



Erfahren Sie mehr auf unserer Webseite:
www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight

Healthcare Professional Communication

25.10.2023

DHPC – Gavreto® (Pralsetinib)

Nicht-Verlängerung der befristeten Zulassung in der Indikation «Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation»

24.10.2023

DHPC – Nulojix® (Belatacept)

Änderung der Erhaltungsdosis von 5 mg/kg auf 6 mg/kg aufgrund eines neuen Herstellungsverfahrens

20.10.2023

DHPC – Integrilin® (Eptifibatid)

Einstellung der Produktion von Integrilin Infusionslösung und Integrilin Injektionslösung: Zunahme der Anzahl Fälle von Übelkeit und/oder Erbrechen nach Verabreichung von Integrilin

04.10.2023

DHPC – Vaxneuvance® (Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff [15 valent, adsorbiert])

Wichtige Information bezüglich der Möglichkeit des Bruchs der Vaxneuvance Fertigspritze

29.09.2023

HPC – Propofol (Disoprivan®, Disoprivan PFS®, Propofol Labatec®, Propofol-Lipuro®, Propofol MCT Fresenius®, Recofol EDTA®)

Risiko für Sepsis bei Mehrfachentnahme aus einem Behälter

26.09.2023

DHPC – Nordimet® (Methotrexatum)

Sicherheitsrelevante Informationen zum Produkt NORDIMET® Fertigen

29.08.2022

DHPC – Simulect (Basiliximabum)

Update – Wichtige Produkteinformation zu Simulect Injektionspräparat 10 mg und 20 mg

23.08.2022

DHPC – Valproat (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern – Neue Informationen 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

23.06.2022

DHPC – Opdualag® (Nivolumab, Relatlimab)

Fehler im Abschnitt «Sonstige Hinweise, Hinweise für die Handhabung» der Arzneimittelfachinformation

Allgemeine Mitteilungen

27.11.2023

Warnung vor Importen von Melatonin und DHEA durch Privatpersonen

Die Einnahme von Schlafhormonen oder angeblichen «Anti-Aging»-Präparaten in Eigenregie kann die Gesundheit ernsthaft gefährden

13.11.2023

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

Erfreuliche Fortschritte bei den ICH-Harmonisierungsaktivitäten in Prag (Tschechische Republik)

07.11.2023

Neuer Hinweis zur Einreichung von Vigilance-Meldungen zu Medizinprodukten

Swissmedic hat die Angaben zur Einreichung von Vigilance-Meldungen (Vorkommnisse, Trendberichte und FSCA-Berichte) für Produkte gemäss Medizinprodukteverordnung (SR 812.213) und Verordnung über In-vitro-Diagnostika (SR 812.219) ergänzt

06.11.2023

Access Consortium Arbeitsgruppe für Advanced Therapy Medicinal Products

2023 wurde im Rahmen von Access eine Arbeitsgruppe für Arzneimittel für Advanced Therapy Medicinal Products gebildet

02.11.2023

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

Dieses Merkblatt gilt neu nicht nur für CBD, sondern für alle Cannabinoide pflanzlicher, synthetischer oder halb-synthetischer Herkunft, sofern sie nicht dem Betäubungsmittelrecht unterliegen.

01.11.2023

Swissmedic als WHO-anerkannte Behörde (WLA) bestätigt

Swissmedic galt bereits bisher als stringente Regulierungsbehörde und ist nun als WHO Listed Authority (WLA) in allen regulatorischen Funktionen anerkannt

31.10.2023

Operation PANGEA XVI: Internationale Aktion gegen gefälschte und illegal importierte Arzneimittel

Behörden kontrollierten weltweit Sendungen von Medikamenten aus kriminellen Online-Angeboten

09.10.2023

Fälschungen des Diabetesmedikaments Ozempic im Umlauf

Das Regierungspräsidium Freiburg im Breisgau (D) warnt vor der Anwendung von gefälschten Ozempic®-Pens

09.10.2023

Gesundheitsrisiken durch Designerdrogen: Weitere psychoaktive Substanzen verboten

Betäubungsmittelverzeichnis um 10 Einzelsubstanzen und eine Substanzgruppe ergänzt

01.10.2023

Anpassung der Wegleitung Mobile Technologien und des dazugehörigen Formulars

Schulungsunterlagen gemäss letztgenehmigtem RMP gelten als heilmittelrechtliche Informationen

01.10.2023

Anpassung der Wegleitung Formale Anforderungen

Präzisierung der Einreichung per eDOK und eCTD bei Co-Marketing Arzneimitteln

28.09.2023

Swissmedic genehmigt Corona-Impfstoff XBB.1.5 von Moderna Switzerland GmbH

Spikevax XBB.1.5. ab 18 Jahren zugelassen

25.09.2023

Swissmedic bietet Scientific Advice für Weight-of-Evidence Approach gemäss Addendum der ICH Guideline S1B(R1)

Scientific Advice für Weight-of-Evidence Approach

22.09.2023

Swissmedic genehmigt Corona-Impfstoff Comirnaty XBB.1.5 von Pfizer

Comirnaty XBB.1.5 ab 12 Jahren zugelassen

15.09.2023

Anpassung der Wegleitung Befristete Zulassung Humanarzneimittel

Präzisierung zugelassenes Arzneimittel, harmonisierte Fristen für Gesuche vor Ablauf Befristung und Anpassung Terminologie

10.09.2023

SwissGMDP Datenbank

Swissmedic wird analog zu der EudraGMDP Datenbank der EMA (European Medicines Agency) eine SwissGMDP Datenbank in Betrieb nehmen

06.09.2023

Ethanolhaltige Komplementär- und Phytoarzneimittel bei pädiatrischen Populationen

Der Nutzen der Anwendung des ethanolhaltigen Arzneimittels muss die potenziellen Risiken überwiegen.

01.09.2023

Zuteilung der Arzneimittelgruppen KPA

wurde aktualisiert

24.08.2023

Potenzielles Risiko für Kinder, deren Väter den Wirkstoff Valproat eingenommen haben

Vorsorgliche Anpassung der Arzneimittelinformationen von Valproat-Präparaten

17.08.2023

Benchmarking-Studie 2022

Internationaler Vergleich der Schweizer Zulassungszeiten

02.08.2023

Swissmedic-Teilnahme an «OPEN» Initiative der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

Die Europäische Arzneimittelagentur EMA öffnet Verfahren für Nicht-EU-Behörden (OPEN Initiative)

27.07.2023

MRA zwischen der Schweiz und den USA zur Herstellungspraxis von Arzneimitteln in Kraft

Grundsätzliche Anerkennung der Inspektionen der jeweils anderen Behörde Swissmedic und FDA

26.07.2023

Betriebsbewilligung der Dr. Heinz Welti AG: Sistierung Betriebsbewilligung am Standort Bubendorf aufgehoben

Sistierung für die Dr. Heinz Welti AG vollumfänglich aufgehoben

26.07.2023

Die Schweiz wird Official Observer bei der International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)

Auf Antrag von Swissmedic und scienceindustries hat VICH der Schweiz den Status als Official VICH Observer erteilt

25.07.2023

Neue Blutspendekriterien für Männer, die Sex mit Männern haben

Swissmedic passt auf Antrag von Blutspende SRK Schweiz die Spendekriterien an

14.07.2023

Auslandreisen mit Medikamenten - das sollten Sie wissen

Wer auf Medikamente angewiesen ist, sollte sich vor einer Auslandsreise über die Bestimmungen im Bestimmungsland und in den Transitländern informieren

07.07.2023

Lancierung der Public Consultation zum ICH-Reflexionspapier in der Schweiz

International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines

05.07.2023

Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln: Swissmedic setzt Fachgruppe ein

«Fachgruppe Nitrosamine»: Kompetenzzentrum und Koordinationsstelle für Nitrosamin-Fragen

23.06.2023

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

Verabschiedung neuer Harmonisierungsbereiche und substanzielle Fortschritte bei den laufenden Aktivitäten in Vancouver (Kanada)

22.06.2023

Anpassung der Wegleitung Zulassung Biosimilar

Aktualisierung von Kapitel 5.10 zur Austauschbarkeit

21.06.2023

Arzneimittel mit einer Medizinproduktkomponente (Kombinationsprodukte)

Umsetzung der Übergangsbestimmungen für Medizinprodukte

15.06.2023

Anpassung der Wegleitung Zulassung Homöopathika, Anthroposophika und weitere Komplementärarzneimittel

Inhaltliche Präzisierung und Ergänzung der Wegleitung, unter anderem zur Deklaration, zu Packmitteltexten und zu Angaben in der Patienteninformation

13.06.2023

Swissmedic veröffentlicht Geschäftsbericht 2022

Der Bundesrat hat am 9. Juni 2023 den Geschäftsbericht 2022 der Swissmedic genehmigt

01.06.2023

Verzögerte Implementierungsfristen bei Replacement Changes

Anpassung der Wegleitungen Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM und Änderungen TAM

01.06.2023

Anpassung der Wegleitung beschleunigtes Zulassungsverfahren und Wegleitung befristete Zulassung Humanarzneimittel

Dokumentaustausch zum AAA neu über das eGov-Portal möglich

Die komplette Liste finden Sie unter:

www.swissmedic.ch/updates





Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Hallerstrasse 7
3012 Bern
Schweiz
www.swissmedic.ch