

# Vigilance - News

Dezember 2010

## In dieser Ausgabe:

- NSF u. Kontrastmittel..6
- Isotretinoin..... 8
- Cluster..... 12
- Methylphenidat..... 14
- Intravenöses Eisen... 16
- Kontakt.....25

I:	Editorial.....	1
II:	Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance .....	3
III:	Tagungen .....	18
IV:	Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	24

## I: Editorial

### Arzneimittelsicherheit - Qualität der Information und Kommunikation

Liebe Leserin, lieber Leser

In den heutigen Medien tauchen immer öfter Schlagworte wie „Qualität“, „Ausgewogenheit“ und/oder „Transparenz“ auf. Auch in der Kommunikation zur Arzneimittelsicherheit sind diese Anforderungen von höchster Bedeutung, denn unsere Aufgabe ist es, potentielle Risiken eines Arzneimittels rechtzeitig zu erkennen und entsprechende Massnahmen, insbesondere auch die erforderliche Information, einzuleiten.

Viele Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden erst nach der Zulassung durch unser Spontanmeldesystem erfasst und bewertet. Bei der Beurteilung einer individuellen Spontanmeldung spielt die ausführliche Information und die Qualität der Daten eine grosse Rolle. So lassen sich Kausalzusammenhänge zum Beispiel in Kenntnis der Anamnese und der Begleitmedikation des Patienten besser verstehen.

Je mehr Informationen über ein entsprechendes Präparat vorliegen, desto umfassender kann die Nutzen-Risiko-Analyse über den gesamten Lebenszyklus des Arzneimittels erfolgen. Dieser Prozess findet laufend statt und, gegebenenfalls, müssen adäquate behördliche Massnahmen zur Risikoüberwachung und -minimierung getroffen werden. Das Spektrum dieser Massnahmen reicht von der Information von Fachleuten und Publikum bis zum Rückzug eines Präparates. Wir haben einige Beispiele ausgewählt und versucht, die komplexen Fragen, die sich uns bei unserer alltäglichen Arbeit oft stellen, zu beleuchten.

Ein gut funktionierendes Spontanmeldesystem beruht auf der Zusammenarbeit zwischen Behörde und diversen Partnern. Dazu gehören Fachpersonen wie Ärzte, Apotheker und Krankenpflegefachpersonal, aber auch die Patienten selbst, die das ausgefüllte Meldeformular der Swissmedic an eines der sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren in Basel, Bern, Genf, Lausanne, Lugano oder Zürich senden, die diese Meldung anonymisiert und evaluiert wiederum an Swissmedic weiterleiten:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00136/00146/index.html?lang=de>

Weiterhin trägt die Kooperation mit anderen Gesundheitsbehörden, z.B. mit der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) oder der australischen TGA (Therapeutic Goods Administration) dazu bei, internationale Signale mit dem Erkenntnisstand in der Schweiz zu vergleichen und zeitnah zu reagieren (s. Kapitel IV. Informationen zur Arzneimittelsicherheit – publiziert auf der Webseite von Swissmedic).

Auch seitens der pharmazeutischen Industrie besteht ein erhöhtes Interesse, vor allem noch weniger bekannte und schwerwiegende UAW frühzeitig zu erkennen. Daher sind ein zeitnahe Austausch von Informationen und eine transparente Kommunikation zwischen allen Beteiligten unerlässlich. Entsprechend wurde bei der letzten Fachtagung Arzneimittelsicherheit für die Industrie das Thema „Kommunikation“ in den Vordergrund gestellt. Aktuelle und zukünftige Entwicklungen bei der Anwendungssicherheit hingegen waren der Schwerpunkt der dritten Schweizer Haemovigilance-Tagung. Mit einem Kapitel über diese und weitere Veranstaltungen wollen wir auch denjenigen, die nicht persönlich daran teilnehmen konnten, einen Überblick verschaffen.

Wir hoffen, Ihnen mit der vorliegenden Ausgabe des Vigilance-Newsletters unsere Wege zur Entscheidungsfindung ein wenig näher zu bringen, und freuen uns auf Ihr Feedback unter [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch).

Die Redaktion

## II: Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance

### Laufende Evaluation der Arzneimittelsicherheit und Information der Öffentlichkeit

Das aktuelle Geschehen ruft uns regelmässig in Erinnerung, wie wichtig eine laufende Evaluation der Arzneimittelsicherheit und rasche, transparente Informationen sind, die auf einer sorgfältigen Analyse der verfügbaren, häufig provisorischen und lückenhaften Daten basieren. Heute werden die Ergebnisse von wissenschaftlichen Studien ausführlich in den Medien besprochen. Die Behörden haben die Aufgabe, die Bevölkerung und die Fachpersonen zu informieren, indem sie neue Erkenntnisse richtig bewerten. Dazu müssen sie die Daten innerhalb nützlicher Frist und in einer verständlichen Form vorlegen und die Bedeutung, die Grenzen und die praktischen Auswirkungen der verfügbaren Informationen klar darstellen. Diese Aufgabe ist besonders anspruchsvoll, wenn mehr Unsicherheiten und Fragen als Antworten vorhanden sind.

In diesem Zusammenhang, muss der Schutz der Patienten im Zentrum der Kommunikation stehen und die Vorgehensweise bestimmen. Angesichts des ständigen Flusses an Informationen, die nicht alle gleich relevant sind, braucht es einen systematischen Ansatz. Deshalb wurden Kriterien aufgestellt, welche die Grundfrage beantworten sollen: „Ist die Information geeignet, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten?“ Diese Kriterien sind nachfolgend kurz aufgelistet und sollen folgende Fragen beantworten:

Ist das potenzielle oder das erwiesene Risiko, das mit der Behandlung in Zusammenhang steht:

- unerwartet (nicht voraussehbar, weshalb es nur in seltenen Fällen erkannt und mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden dürfte)?

- schwerwiegend (unerwünschte Wirkungen, die zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führen)?
- häufig (Inzidenz oder Prävalenz der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) bei den behandelten Fällen)?
- vermeidbar, wenn geeignete Massnahmen getroffen werden (Auswahl der Patienten, Voruntersuchungen, klinische oder biologische Überwachung, andere Behandlungsmöglichkeiten)?

Sind genügend Daten vorhanden?

- Ist das vermutete Risiko gut oder schlecht belegt (Qualität der Studien, Kausalitätskriterien)?

Wie wichtig ist das Arzneimittel für die Behandlung eines gesundheitlichen Problems?

- Wie gross ist der Nutzen des Arzneimittels (lebensnotwendige Behandlung, Wahlbehandlung, Wirksamkeit, usw.)?
- Gibt es eine Behandlungsalternative (andere verfügbare Behandlungen, Wirksamkeit und Sicherheit der Alternativen, usw.)?

Zu diesen 7 Kriterien, die einer wissenschaftlichen Bewertung unterzogen werden, kommt ein weiteres Kriterium hinzu, das für die Patientensicherheit entscheidend sein kann. Es ist nicht wissenschaftlich evaluierbar, erfordert aber eine Reaktion und Informationen selbst dann, wenn kein Risiko identifiziert wurde. Es geht um das Medieninteresse an einem bestimmten Thema.

Es gibt zahlreiche Beispiele von Fällen, in denen behauptet wurde, dass ein letztendlich nicht bewiesenes Risiko bestehe, über das aber in den Medien ausführlich berichtet wurde. Dadurch entstanden tatsächlich Gesundheitsprobleme, weil wirksame und nützliche Behandlungen abgebrochen oder auf Impfungen verzichtet wurden. So hatten die Kontroversen um das Auftreten von Autismus nach MMR-Impfungen zum Beispiel zur Folge, dass in England die Durchimpfungsrate deutlich zurückging und wieder Masern- und

Mumpsepidemien auftraten, obwohl später zahlreiche Studien keinerlei Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Autismus lieferten. Im vorliegenden Fall wurde der betroffene Artikel zudem vom Herausgeber zwölf Jahre nach der Veröffentlichung aufgrund schwerwiegender ethischer und methodologischer Mängel bei der Durchführung der entsprechenden Studie zurückgezogen [1].

Andererseits, trägt das Medieninteresse manchmal auch dazu bei, dass ein unbekanntes Problem schneller identifiziert wird, dass rascher Korrekturmassnahmen erfolgen und vor allem, dass wichtige Informationen bei der Bevölkerung ankommen. Das Medieninteresse führt jedoch dazu, dass Zufallselemente vermehrt die Festlegung der Prioritäten im Bereich der öffentlichen Gesundheit bestimmen. Ausserdem erschwert die zuweilen ausgeprägte Diskrepanz zwischen wahrgenommenem und tatsächlichem Risiko die Kommunikation und stellt somit eine Herausforderung dar.

In diesem sich ständig wandelnden Umfeld, das auf sofortige und ständige Informationen drängt, ist eine transparente Kommunikation notwendig. Trotzdem sollte man dem Drängen nicht nachgeben, bevor genügend Zeit für Analysen und Abklärungen aufgewendet wurde. Gleichzeitig muss transparent über Probleme, offene Fragen, laufende Schritte zur Problemlösung und konkrete Massnahmen aufgrund der verfügbaren Erkenntnisse informiert werden. Wie bereits erwähnt, müssen diese Massnahmen folgende Frage beantworten: „Was muss oder kann ich als Patient oder Fachperson angesichts eines möglichen oder erwiesenen Arzneimittelrisikos tun?“. Die Antworten sind weitgehend unterschiedlich, sie können unter anderem die Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, den Abbruch der Behandlung, eine Neubeurteilung der Indikation, eine Anpassung der Dosis und/oder die Kontrolle von klinischen Parametern oder Laborwerten beinhalten.

Dieser Ansatz wird nachfolgend kurz anhand von zwei aktuellen Beispielen veranschaulicht, die auf der Website der Swissmedic veröffentlicht wurden [2].

### **Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Verdacht auf Krebsrisiko**

Im Juli 2010 wurde in einer Publikation der Fachzeitschrift „Lancet Oncology“ [3] auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Krebs und ARB (Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) hingewiesen. Diese Arzneimittelklasse wird auch als Sartane bezeichnet und gehört zu den fünf Hauptgruppen bei der Hypertoniebehandlung (bei den anderen vier handelt es sich um ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten und Betablocker).

Eine Analyse dieser Publikation und anderer verfügbarer Daten hat mehrere methodologische Probleme aufgedeckt, weshalb ernsthafte Zweifel an der Gültigkeit der Ergebnisse bestehen. Das statistisch zwar signifikante, aber doch nur sehr gering erhöhte Risiko könnte durch die Auswahl der Studien bedingt sein, da nur ein kleiner Teil aller Sartan-Studien analysiert wurde. Zudem wurden die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien grösstenteils mit einem einzigen Sartan – Telmisartan – durchgeführt. Überdies ist die Hauptzunahme des Risikos in einer der Studien durch den Studienarm beeinflusst, bei dem Telmisartan in der Kombination mit Ramipril (einem ACE-Hemmer) mit Ramipril als alleinige Therapie verglichen wurde. Hingegen ergab der direkte Vergleich zwischen Telmisartan allein und Ramipril allein kein erhöhtes Risiko [4]. Diese Studien waren ausserdem nicht zur Evaluation des Krebsrisikos geplant. Die Daten zur Krebshäufigkeit wurden deshalb nicht einheitlich und standardisiert gesammelt. Da kein Zugang zu den individuellen Daten besteht, konnte auch nicht bestimmt werden, wie viel Zeit zwischen dem Behandlungsbeginn und dem Auftreten von Krebs vergangen war oder welche Risikofaktoren bei den Patienten vorlagen (Alter, Geschlecht, Rauchen). Schliesslich ist auch die biologische Plausibilität umstritten. Experimentelle Studien zeigen zwar eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der Regulierung der Zellproliferation, am Tumorstoffwechsel, an der Angiogenese und an der Metastasierung. Verschiedene klinische und experimentelle Studien scheinen jedoch darauf hinzuweisen, dass eine Blockierung der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren das Wachs-

tum verschiedener Tumoren eher hemmt. Ein tumorfördernder Effekt der ARB scheint deshalb auch aus biologischer Sicht wenig plausibel.

Auch wenn die Daten noch lückenhaft sind, ist es wichtig, den vielen Anwendern dieser Arzneimittelklasse und der verantwortlichen Ärzteschaft klare Empfehlungen zu vermitteln. Wenn die oben erwähnten Kriterien einbezogen werden, fällt es auf, dass in diesem Fall das mögliche Risiko unerwartet und potenziell schwerwiegend, jedoch allenfalls nur sehr gering erhöht ist. Die Daten sind ausserdem aufgrund des Kenntnisstands wenig überzeugend und haben einen niedrigen Evidenzgrad. Das betroffene Medikament gehört überdies zu einer wichtigen Klasse von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie. Ein Verzicht darauf könnte eine wirksame Kontrolle der Hypertonie bei zahlreichen Patienten ernsthaft gefährden, auch wenn Behandlungsalternativen bestehen. Die meisten Fälle von Hypertonie können nämlich nur durch eine Kombination von mehreren Wirkprinzipien unter Kontrolle gebracht werden.

Wenn Informationen veröffentlicht werden, in denen die Rede von einem Krebsrisiko im Zusammenhang mit einer Behandlung ist, kann dies bei den damit behandelten Patienten grosse Ängste hervorrufen oder sie zumindest verunsichern. Bei einem plötzlichen Abbruch der Behandlung sind schwerwiegende kurz- oder langfristige Komplikationen zu befürchten. Es ist deshalb von hoher Bedeutung, solche Informationen rasch richtig einzuordnen und klare Empfehlungen abzugeben. Im vorliegenden Fall war es wichtig, festzulegen, dass diese Daten keinen Beweis für ein erhöhtes Krebsrisiko darstellen und dass die Patienten auf keinen Fall eine Behandlung abbrechen oder verändern sollten, ohne dies zuvor mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

### **Kardiovaskuläres Risiko und Behandlung der Parkinson-Krankheit mit einer Kombination von Entacapon und Levodopa/Carbidopa**

Im Rahmen ihrer Kommunikationspolitik zu den laufenden Evaluationen im Bereich der Arzneimittelsicherheit veröffentlicht die FDA aktualisierte Mitteilungen. Im August 2010 wurde auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Behandlung der Parkinson-Krankheit mit der Kombination Entacapon und Levodopa/Carbidopa hingewiesen [5]. Im vorliegenden Fall hatten bereits frühere Daten dazu geführt, dass in der Schweiz und in Europa eine Änderung der Fachinformation in die Wege geleitet wurde. Aufgrund dieser musste in der Rubrik der unerwünschten Wirkungen das möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Risiko erwähnt werden.

Die Daten wurden inzwischen durch eine Metaanalyse der FDA ergänzt. Diese Studie bestätigte ein statistisch signifikant erhöhtes Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen in der Gruppe, die mit Entacapon in Kombination mit Levodopa/Carbidopa behandelt wurde, im Vergleich zur Gruppe, die nur Levodopa/Carbidopa ohne Entacapon erhielt. Diese Ergebnisse waren aber durch den Ein- bzw. Ausschluss einer einzigen Studie (von insgesamt 15 Studien) in der Metaanalyse verändert. Hinzu kamen mehrere andere methodologische Probleme, die schliesslich zur Folge hatten, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zwar nicht belegt, aber auch nicht ausgeschlossen werden konnte.

Nach einer Situationsanalyse aufgrund der oben erwähnten Kriterien entschied die Swissmedic, auf ihrer Website eine Kurzinformation zu publizieren. Darin ist ein Link zu detaillierten Informationen über die vorliegenden Daten und deren heiklen Interpretation enthalten [5]. Das Ziel dieser Information bestand hauptsächlich darin, die Ärzteschaft auf die geänderte Fachinformation aufmerksam zu machen und sie zu veranlassen, die Risiken neu einzuschätzen und verschriebene Kombinationsbehandlungen mit Entacapon bei Patienten mit Risikofaktoren oder kardiovaskulären Erkrankungen sorgfältig zu überwachen.



## Schlussfolgerungen

In diesen beiden Beispielen ist es unabhängig von der Beweislage notwendig, weitere Nachforschungen und Datenanalysen durchzuführen, um so weit wie möglich zu bestimmen, ob der Verdacht über das vermutete Risiko ausgeräumt werden kann oder ob er sich eher erhärtet. Solange ein Produkt auf dem Markt ist, sind in jedem Fall eine laufende Überprüfung der Risiken im Zusammenhang mit einer Behandlung und regelmässige aktualisierte Informationen unabdingbare Voraussetzungen für die Arzneimittelsicherheit.

### Literatur:

1. Dyer, C., Wakefield was dishonest and irresponsible over MMR research, says GMC, in *BMJ* 2010. S. c593.
2. Swissmedic. Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Publikation in *Lancet-Oncology* zu möglicher Krebsentstehung. 2010 verfügbar unter: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01359/index.html?lang=de>.
3. Sipahi, I., et al., Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*, 2010. 11(7): S. 627-36.
4. Ärzteschaft, A.d.d. AT1-Antagonisten (Sartane) und Krebsrisiko. 2010. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/index.html>.
5. Swissmedic. Mögliches kardiovaskuläres Risiko von Entacapon in Kombination mit Levodopa/Carbidopa zur Behandlung der Parkinson-Krankheit wird überprüft. 2010, verfügbar unter: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01423/index.html?lang=de>.

## Adverse Drug Reaction durch Bildung? – Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) und Kontrastmittel

Im Grunde bekannt, aber oft vergessen, ist der Zusammenhang mit der möglichen Ausbildung einer Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) nach Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (KM) bei der Magnetresonanztomographie (MRT). Aufgrund des sehr seltenen Auftretens, der Latenz von mehreren Wochen und der ver-

schiedenartigen Kontrastmittel soll an die Problematik erinnert werden.

## Vorgeschichte

Im Jahr 2000 veröffentlichte „*The Lancet*“ 15 Fälle von dem damals noch „nephrogene fibrosierende Dermopathie“ genannten Krankheitsbild [1]. Nachdem sich eine systemische Mitbeteiligung herausgestellt hatte, wurde daraus die „*nephrogenic systemic fibrosis (NSF)*“.

An einem nephrologischen Zentrum in Dänemark wurden 13 NSF-Erkrankungen bei Kandidaten für eine Nierentransplantation gefunden, die eine Magnetresonanztomographie mit Gadodiamid erhalten hatten [2].

Im Januar 2006 wurde aus Österreich eine auffällige Assoziation zwischen der Anwendung gadoliniumhaltiger KM und dem Auftreten der NSF publiziert. Im März 2007 verschickte ein Hersteller (GE Healthcare) eine Healthcare Professional Communication (HPC) zu seinem Produkt (Omniscan®) und NSF. Im Juli 2007 veranlasste Swissmedic eine HPC zu Magnevist® und NSF. Im November 2009 erging europaweit eine Pressemitteilung der EMA. Eine damals durchgeführte Einteilung der Gadolinium-Präparate in drei Risikoklassen (hoch – mittelgradig – niedrig) scheint nicht allen Aspekten gerecht zu werden und wird aktuell z.B. vom American College of Radiology nicht angewendet (weiteres siehe unter Pathogenese).

## Einteilung der Kontrastmittel

Das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz führt 16 Präparate für die MRT auf:

Artirem®, Dotarem®, Endorem®, Gadovist®, Magnegita®, Magnevist®, Magnevist® 2 mmol/l, Magnograf®, MR-Lux®, MultiHance®, Omniscan®, Primovist®, ProHance® Stechampullen, ProHance® vorgefüllte Injektionsspritzen, Resovist®, Teslascan®. Mit Ausnahme von Artirem® und Magnevist® 2 mmol/l, die nur lokal (intraartikulär) angewendet werden, sind alle KM zur parenteralen Anwendung vorgesehen.

Gadoliniumhaltige KM sind in der Wirkstoffklasse „Paramagnetische Kontrastmittel“ mit dem ATC-Code V08CA zusammengefasst. Hierzu gehören im Kompendium:

- Gadodiamid = Omniscan®
- Gadobutrol = Gadovist®
- Gadodensäure = MultiHance®
- Gadoteridol = ProHance®
- Gadotersäure = Artirem®, Dotarem®
- Gadoxetsäure = Primovist®
- Gadopentetsäure / Dimeglumingadopentat = Magnegit®, Magnevist®, Magnevist® 2 mmol/l, Magnograf®, MR-Lux®

### Klinisches Bild

Mit einer Latenzzeit von 2 – 4 Wochen nach der MRT schwillt die Haut an, wird weniger elastisch und verhärtet. Die anfängliche Verdickung der Haut kann zuerst die unteren Extremitäten bevorzugen, bevor obere Extremitäten und der Stamm mit betroffen werden. Es kommt zur Bildung fibromatösen Gewebes um Gelenke und in inneren Organen. Dieser Prozess kann so ausgeprägt sein, dass es zu Bewegungseinschränkung und Kontrakturen kommt. Circa 5 % der publizierten Fälle zeigten einen rasch progredienten Verlauf und die Patienten verstarben.

### Nierenfunktion als Determinante

NSF wird fast nur bei dialysepflichtigen Patienten diagnostiziert. Soweit bekannt, wurden bisher keine Fälle von NSF in den Stadien 1 bis 3 der Niereninsuffizienz beschrieben.

### Diagnose

Anamnese und Klinik sind richtungsweisend und werden durch eine Hautbiopsie als Goldstandard ergänzt.

Typische histologische Merkmale der NSF sind Spindelzellen, die positiv für die Oberflächenmarker CD34 und Prokollagen 1 sind. Daneben zeigen sich verklumpte Kollagenbündel, vermehrte interstitielle Mucinablagerungen und die Abwesenheit einer Entzündung.

### Verlauf

Bei der niedrig dreistelligen Zahl der publizierten Fälle ist die Erfahrung noch sehr limitiert. Eine Besserung bzw. Wiederherstellung der Nierenfunktion kommt sicher dem ganzen Organismus zugute. Mit verschiedenen Verfahren wurde zumindest eine Verhinderung der Progression und eine subjektive Linderung erreicht.

### Meldungen unerwünschter Wirkungen in der Schweiz

Für die ATC-Klasse V08CA = Paramagnetic contrast media, sind insgesamt erfasst:

- 154 Meldungen (darunter 4 Todesfälle)
- Bei 50 % sind die Organklasse Haut und Hautanhangsgebilde,
- Bei 37 % die Organklasse Magen-Darmtrakt,
- Bei 21 % die Organklasse Atemwegsystem beteiligt.

Selbst bei gleich bleibender Exposition gibt es von Jahr zu Jahr gewisse Schwankungen in der Meldehäufigkeit. Dies betrifft sowohl die Gesamtzahl, als auch einzelne Organklassen bzw. Symptome. Für die NSF lässt sich für die letzten Jahre eine gewisse Schwankung feststellen, jedoch weder eine Abnahme noch eine Zunahme konstatieren. Anfang 2008 wurde in einem Übersichtsartikel über 20 NSF-Erkrankungen berichtet [3]. Die letzte gemeldete Erkrankung ereignete sich 2006. Es scheint also, dass die Sicherheitsmassnahmen seit einigen Jahren greifen.

### Pathogenese

Bisher scheinen sich drei Präparate in der Häufigkeit von den anderen abzuheben: Gadodiamid, Dimeglumingadopentat und Gadoversetamid (in den USA, aber nicht in der Schweiz zugelassen). Sie sind als sogenannte lineare, nicht-ionische Chelate chemisch weniger stabil, wodurch das Gadolinium früher freigesetzt wird. Demgegenüber scheint *in vivo* die Ladung „ionisch“ oder „nicht-ionisch“ nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Relevant ist nach Lage der Dinge die unterschiedliche chemische Struktur: „linear“ oder „makrozyklisch“.

Aus pharmakokinetischen Studien ist bekannt, dass gadoliniumhaltige KM primär glomerulär filtriert und dann eliminiert werden. Damit verlängert sich bei eingeschränkter Nierenfunktion die Halbwertszeit auf mehr als 30 Stunden und Gadolinium verweilt wesentlich länger im Körper. Unter ungünstigen Umständen werden sicher noch wesentlich längere Halbwertszeiten erreicht. Lokale und systemische Faktoren (Gefässe, Infektion, metabolische Azidose, etc.) könnten die Erklärung dafür sein, weshalb die NSF nur bei einer Minderheit der Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auftritt.

### Empfehlung

Die Indikation zur Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz soll besonders sorgfältig gestellt werden.

Eine allfällige metabolische Azidose ist vor der MRT auszugleichen. Bei dialysepflichtigen Patienten ist die MRT am besten kurz vor der Dialyse durchzuführen.

### Warnhinweise und Kontraindikationen

Die Schweizer Fachinformationen decken über Kontraindikationen und Warnhinweise das Problem gut ab. In den USA war dies bislang nicht der Fall, weshalb die amerikanische FDA am 9. September 2010 eine Sicherheitsverlautbarung veröffentlicht und das „Labelling“ verschärft hat. Bei allen Patienten soll vor dem Einsatz eines gadoliniumhaltigen KM die Nierenfunktion kontrolliert werden. Von den 7 Präparaten, die in den USA zugelassen sind, sind nun drei bei Patienten mit „Acute kidney injury“ oder chronischer, schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, nämlich Magnevist® / Dimeglumingadopentat, Omniscan® / Gadodiamid, und Optimark® / Gadoversetamid (nicht in CH).

### Therapie

Bislang gibt es keinen kurativen Ansatz und keine gesicherte effektive Strategie. In der Schweiz befasst sich die „Swiss Study Group of NSF“, deren Leitung im Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital Zürich, sitzt, mit der Komplikation.

### Fazit

Seit Einführung der gadoliniumhaltigen KM in die MRT-Bildgebung wurden mehr als 100 Millionen Untersuchungen bei nieren-gesunden Patienten durchgeführt, ohne dass es zu einer NSF kam. Allerdings gibt es einige NSF-Patienten in der Schweiz und weltweit mehr als 200. Das Auftreten weiterer Fälle kann durch strikte Beachtung der Fachinformation vor der Anwendung verhindert werden.

### Literatur:

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE: Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1001
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS: Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2359-2362
3. Bongartz G, Weishaupt D, Mayr M: *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 116-123

## Orales Isotretinoin zur Behandlung der Akne: Pharmacovigilance – Ein Update

Swissmedic gibt eine aktualisierte Übersicht zu oralem Isotretinoin bezüglich Indikation, Anwendung und unerwünschter Wirkungen, insbesondere psychiatrische Störungen und seltene schwerwiegende Hautreaktionen.

### 1. Indikation / Anwendung

Isotretinoin [3] ist zugelassen für die Behandlung schwerer Formen der Akne (wie Acne nodularis, Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben.

Isotretinoin ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert [2].

Abgabekategorie: **A**, d.h. Abgabe auf nicht erneuerbares ärztliches Rezept.



## 2. Psychiatrische Störungen

Seit der Gründung des behördlichen Pharmacovigilance-Zentrums 1990 bis September 2010 gingen bei Swissmedic mehr als 40'000 Berichte zu vermuteten unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln ein. In den letzten Jahren hat Swissmedic für alle Arzneimittel jährlich im Durchschnitt 4'000 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen erhalten.

Bis September 2010 sind bei Swissmedic 501 Berichte (Grafik A) zu 1025 vermuteten unerwünschten Wirkungen von oralem Isotretinoin eingegangen. Es ist zu beachten, dass somit pro Bericht im Schnitt zwei unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind.

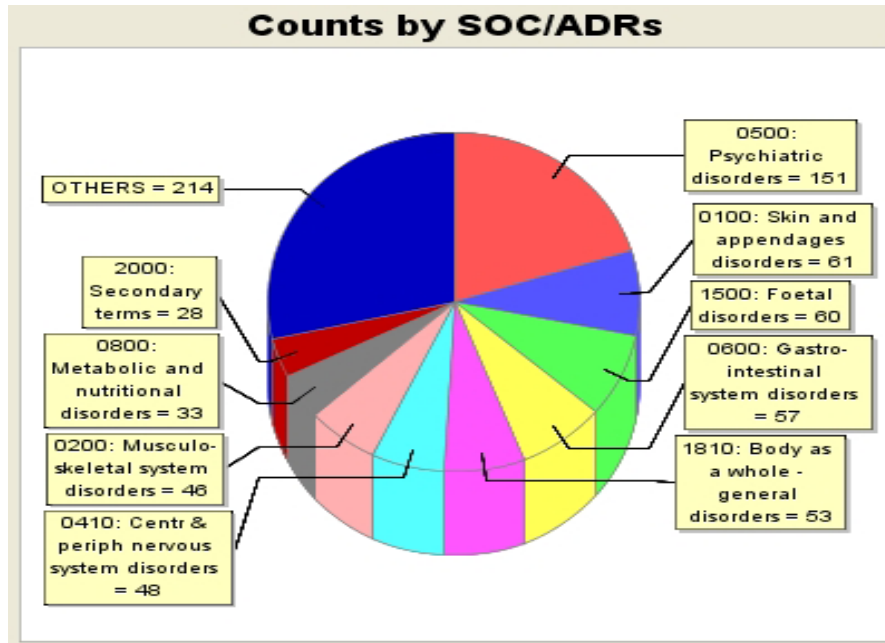
Aus der Grafik A ist ersichtlich, dass die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der 501 Meldungen auf die folgenden „Top 5“ Organklassen fallen (SOC / WHO Adverse Reaction Terminology):

- Psychiatrische Erkrankungen
- Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde
- Fötale Erkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Körper als Ganzes – allgemeine Erkrankungen

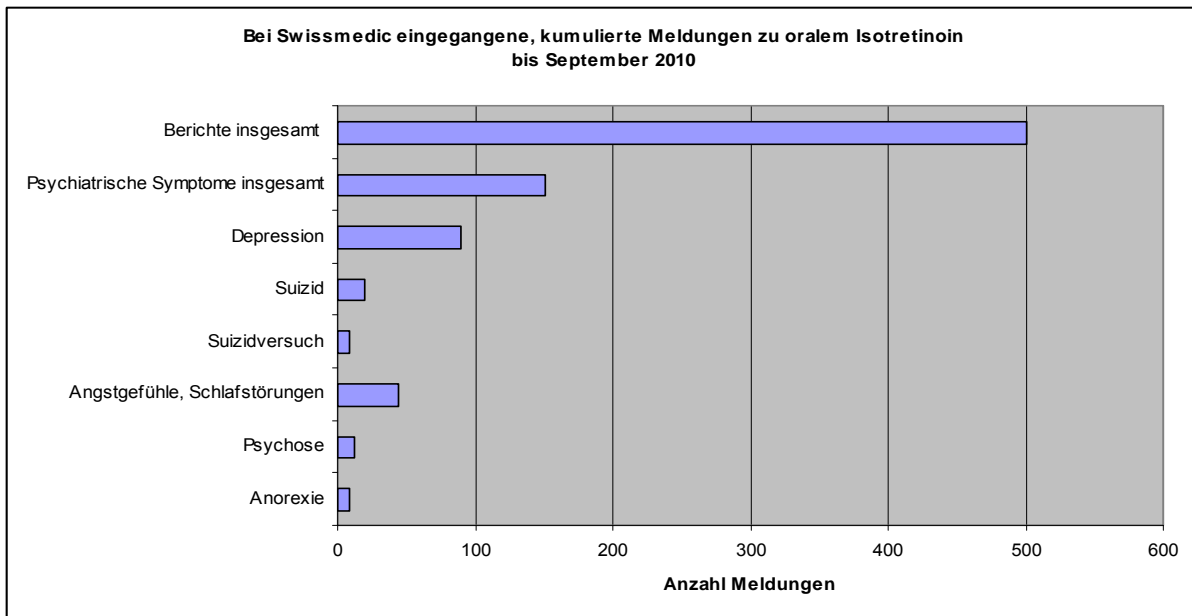
Die in der Gruppe „Andere“ zusammengefassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nicht weiter spezifiziert.

Seit der letzten Publikation zu oralem Isotretinoin auf der Swissmedic Internetseite im Jahre 2008 [1] sind insgesamt 42 Berichte zu vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen hinzugekommen. 6 Meldungen betrafen psychiatrische Symptome, davon 4 Berichte für Depression und ein Bericht für Depression mit suizidaler Tendenz. Keine dieser Meldungen zwischen 2008 und 2010 betraf Suizid oder Suizidversuche.

Grafik A:



Grafik B:



Bei den kumulierten 501 Meldungen lagen 151 Fälle mit psychiatrischen Symptomen vor: Depression sowie Angstgefühle und Schlafstörungen in 133 Fällen, Suizidversuche in 9 Fällen und Suizid in 20 Fällen (Grafik B). Bei der Hälfte dieser 20 Meldungen ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Isotretinoin und dem Suizid aufgrund der zeitlichen Verhältnisse in Betracht zu ziehen, bei den anderen scheint er wenig wahrscheinlich.

Aus den kumulierten Spontanmeldungen (Grafik B) lässt sich weder die Häufigkeit unerwünschter psychiatrischer Wirkungen bestimmen, noch ein definitiver Kausalzusammenhang zwischen den depressiven Symptomen und einer Behandlung mit Isotretinoin nachweisen. Solche Berichte machen aber einen nennenswerten Teil der Spontanmeldungen zu Isotretinoin aus. Bei der Evaluation der Berichte sind zahlreiche Faktoren zu berücksichtigen, wie das Alter der Patienten, bei denen diese Behandlung verschrieben wird (junge Erwachsene und Jugendliche), der Grund für die Therapie, ihre Dauer, ihre Dosierung sowie ihr Ergebnis.

Auf epidemiologischer Ebene konnte bis heute kein Zusammenhang zwischen psychiatrischen Störungen und Isotretinoin hergestellt werden.

### 3. Seltene schwerwiegende Hautreaktionen

Im Rahmen der Post-Marketing-Surveillance Aktivitäten wurden auf internationale Ebene seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen im Zusammenhang mit oralen Isotretinoin-haltigen Präparaten gemeldet, z.B. Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom). Diese Ereignisse können gravierend sein und zu Hospitalisierung, Invalidität, lebensbedrohlichen Zuständen oder zum Tode führen.

Solche schwerwiegende Hautreaktionen treten oft innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und gehen oft mit Prodromi wie hohes Fieber, Halsschmerzen, Malaise und Affektionen der Schleimhäute

einher. Initiale Hautsymptome sind oft uncharakteristische und ev. druckdolente Rötungen, welche innerhalb von Stunden in Blasen übergehen können. In den ersten 4 Behandlungswochen sollten Patienten speziell auf solche Frühsymptome achten. Gegebenenfalls ist das orale Isotretinoin-Präparat abzusetzen.

Ein entsprechender Hinweis ist in die aktualisierte Fachinformation [2] der oralen Isotretinoin-Präparate aufgenommen worden (unter den Rubriken Vorsichtsmassnahmen und Unerwünschte Wirkungen). Die Fachpersonen wurden mit einer Healthcare Professional Communication (HPC) des Originalherstellers orientiert [3]. Zudem veranlasste Swissmedic die Publikation eines Inserates mit dem gleichen Inhalt, das sowohl Originalpräparat als auch Generika betrifft, in den Landesorganen der Ärzte und Apotheker.

### 4. Schlussfolgerung

Swissmedic erinnert daran, dass orale Isotretinoin-Präparate nur von Ärzten, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden in der Behandlung der schweren Akne vertraut sind und welche umfassende Kenntnisse der Risiken einer Isotretinoin-Therapie und der notwendigen Kontrollen besitzen oder unter deren Aufsicht, verschrieben werden darf.

Es ist und bleibt wichtig, dass verschreibende Ärzte auch sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnlicher Symptome achten, um diese früh erkennen zu können, insbesondere bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal psychiatrische Störungen hatten. Gegebenenfalls ist mit einer geeigneten Behandlung gegen Depressionen zu beginnen. Es ist möglich, dass das Absetzen von Isotretinoin nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern, und dass psychiatrische oder psychologische Massnahmen getroffen werden müssen [2].

Für ausführliche Informationen über Warnhinweise, Vorsichtsmassnahmen (Teratogenität) und unerwünschte Wirkungen verweist Swissmedic auf die Fachinformation der oralen Isotretinoin-Präparate [2, 3].

Orale Isotretinoin-Präparate stehen weiterhin unter sorgfältiger Überwachung. Informationen über die eingehenden Meldungen zu vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden periodisch publiziert.

**Referenzen:**

1. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/00690/index.html?lang=de>
2. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: <http://www.kompendium.ch/Search.aspx>
3. In der Schweiz zugelassene orale Isotretinoin-Präparate sind:
  - Curakne® 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg / Pierre Fabre (Suisse) SA
  - Isotretinoin-Mepha® 10/20/40 / Mepha Pharma AG
  - Liderma® / Teva Pharma AG
  - Roaccutan® Kapseln / Roche Pharma (Schweiz) AG (vergleiche auch „Healthcare Professional Communication“ der Firma Roche vom Februar 2010 <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01209/index.html?lang=de>)
  - Tretinac® / Spirig Pharma AG

## Cluster und Qualitätsprobleme im Alltag

Signale – unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die in ihrer Art, Häufigkeit oder Schwere unerwartet sind – können besonders schwierig zu identifizieren sein, wenn die Liste der bekannten UAW eines Arzneimittels bereits sehr ausführlich ist. Dies muss bei der Überwachung der Verträglichkeit von Arzneimitteln bei der alltäglichen breiten Anwendung durch Patienten berücksichtigt werden.

**Cluster** sind Serien ähnlicher Fälle, die in engem zeitlichem Rahmen oder durch eine einzelne Einrichtung gemeldet werden. Dazu gehören Mutter-Kind-Paare, bei denen beide eine Reaktion aufwiesen, Geschwister mit identischer Exposition, mehrere Meldungen zum selben Patienten oder mehrere ähnliche Meldungen desselben Melders. Bei jeder unerklärlichen Zunahme der Häufigkeit einer UAW sind unverzüglich sorgfältige Abklärungen einzuleiten, um ein mögliches Qualitätsproblem beim betreffenden Arzneimittel

zu identifizieren und sobald wie möglich Präventionsmassnahmen zu ergreifen. Die Analyse von Clustern kann auch verwendet werden, um Patientengruppen zu analysieren, bei denen eine moderate Zunahme von gut bekannten Risiken auftritt. Dieser Punkt ist besonders wichtig, um Signale zu identifizieren, die zytostatische Arzneimittel betreffen, die im Allgemeinen zahlreiche mehr oder weniger schwerwiegende UAW auslösen.

Wir beschreiben nachfolgend zwei Fallserien. Eine Serie betrifft die Verschreibung von Zytostatika, die zweite Immunglobuline.

### Fluorouracil (5FU)

Die Toxizität des Arzneimittels ist gut bekannt und von der Dosis, vom Verabreichungsweg (Injektion oder Infusion) und vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Am häufigsten treten unerwünschte Wirkungen im Bereich des Magen-Darm-Trakts (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis, Stomatitis, Anorexie), der Haut (Alopezie, Hand-Fuss-Syndrom) und des Knochenmarks (Panzytopenie, Aplasie) auf.

Bei fast jedem dritten Patienten treten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf, die eine Verminderung der verabreichten Dosen bedingen. Vor kurzem wurde gezeigt, dass die unerwünschten Wirkungen im Falle einer genetischen Disposition ausgeprägter sind [1] (Varianten der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase und/oder der Thymidylat-Synthetase) und davon im Rahmen einer Radiochemotherapie bis zu 37% der Patienten betroffen sein können [2].

Wir beschreiben hier kurz die innerhalb weniger Tage gemeldeten Fälle von vier Patienten, bei denen unerwartet deutliche Signale einer Toxizität auftraten (Haut und Schleimhäute des Verdauungstrakts), nachdem ihnen im Rahmen eines klassischen Radiochemotherapie-Protokolls 5FU verabreicht worden war, wobei die UAW in zwei Fällen eine Spitalweisung erforderten. Alle vier Fälle wurden vom gleichen Spital innerhalb desselben Zeitraums im Rahmen der Behandlung derselben Krankheit gemeldet: Adenokarzinom des Rektums (Grad T3N1M0). Folgende Kontrollen wurden durchgeführt:



- Richtigkeit der verabreichten Dosen (1000mg/m<sup>2</sup>/T 5FU während 4 Tagen) und Dosimetrie (45Gy),
- Kontrolle des Herstellungsprotokolls des Arzneimittels und des Analysenzertifikats,
- Lager- und Transportbedingungen (ständige Temperaturüberwachung),
- Überprüfung der Parameter der Qualitätskontrolle der betroffenen Charge (mit paralleler Analyse der verwendeten Proben und der in der Serothek aufbewahrten Proben mit Bestimmung von Fluoracetaldehyd).

Eine allfällige Sonnenexposition des bestrahlten Bereichs (Photosensibilisierung ist eine bekannte UAW) bei den betroffenen Patienten wurde ausgeschlossen. Schliesslich traten bei 20 bis 25 weiteren Patienten, die nach demselben Protokoll und mit derselben Charge des Arzneimittels behandelt wurden, keinerlei UAW auf, und es gingen auch keine weiteren Meldungen von Dritten ein.

Es wurde ein Stabilitätsproblem beim Arzneimittel vermutet, das sich aber nicht bestätigte. Das Problem ist noch heute ungeklärt.

Folglich wurden die ausgelieferten Einheiten der betroffenen Charge zurückgerufen, und der Rest wurde bis zum Vorliegen der Kontrollergebnisse gesperrt.

### Humanes Immunglobulin

Hier wurde das Problem nur teilweise durch ein Cluster im engeren Sinn wie oben beschrieben entdeckt. Bei diesem Plasma-Produkt sind thromboembolische Ereignisse (TEE) prinzipiell eine bekannte unerwünschte Wirkung (UAW), mit dem Anstieg der Blutviskosität als vermutlich zu Grunde liegendem Mechanismus. Diese UAW sind selten, aber relativ häufig schwerwiegender Natur, z.B. Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Lungenembolien.

Bei Berechnung der Melderate aus der weltweiten Spontanerfassung im Verhältnis zur verkauften Menge des Produkts fiel 2008 im Vergleich zu den weitgehend konstanten Zahlen 2005 – 2007 ein Häufigkeitssprung um den Faktor 3 auf, gefolgt von einer weiteren Verdreifachung im Jahr 2010. Wegen der vielen unbekannteren Einfluss-

faktoren sind Häufigkeits-Berechnungen aus der Spontanerfassung aber grundsätzlich fragwürdig, besonders wie hier bei seltenen UAW mit hoher Hintergrundinzidenz.

Ein kleiner „echter“ Cluster von Fallmeldungen aus dem Ausland verstärkte im August 2010 das Signal. Dies löste dann weitere Untersuchungen zur Qualität aus, da auch kleine Mengen von Proteinen mit Einfluss auf die Gerinnungskaskade im Endprodukt für eine erhöhte Rate von TEE verantwortlich sein können. In diesem Fall kam besonders der Faktor XI als Ursache in Frage, was aber bis jetzt nicht belegt werden konnte. Da verschiedene Chargen aus verschiedenen Orten mit unterschiedlicher TEE-Rate verbunden waren, wurden besonders der Herstellungsprozess und in letzter Zeit vorgenommene Änderungen, teilweise mit neuen Produktionsorten, Apparaturen und Verfahren, verdächtigt. Im Fokus stand die Fraktionierung bzw. Reinigung. Hier war teilweise von einem Verfahren mit geringerer Ausbeute, aber grösserer Reinheit auf ein anderes mit grösserer Ausbeute umgestellt worden. Bemerkenswert war dabei, dass die Spezifikationen der europäischen Pharmakopöe, welche eine Monografie für humanes Immunglobulin enthält, in jedem Fall vollständig erfüllt waren.

Da der „Root Cause“ und der involvierte gerinnungsfördernde Faktor trotz verschiedener Untersuchungstechniken nicht eindeutig und schnell genug ermittelt werden konnte, wurden im September 2010 als Vorsichtsmassnahme schliesslich alle Chargen des Produkts zurückgezogen, auch in der Schweiz bis auf Patientenebene. Im gesamten betroffenen Zeitraum lagen in der Schweiz allerdings keine UAW-Meldungen über TEE vor.

Das zweite Beispiel zeigt den eher seltenen Fall, dass auch Melderaten aus der Spontanerfassung sehr wichtige Hinweise auf ein noch nicht entdecktes Problem liefern können, trotz der vielen unbekannteren Einflussfaktoren auf das Spontanmeldesystem und der daher angebrachten grössten Skepsis gegenüber allen Häufigkeits-Schätzungen. Bedingung ist

allerdings wie im vorliegenden Fall, dass die Raten in der Vorgeschichte relativ konstant sind und keine zu frühe Medien-Berichterstattung die Raten verzerrt.

Die zunehmende Komplexität von Herstellungsprozessen und ihre Verstreuung über verschiedenen Standorte für nur ein Produkt gestaltet die Suche nach dem Root Cause oft sehr schwierig. Besonders ausgeprägt ist diese Problematik bei schnell wachsenden Firmen oder nach Übernahmen bzw. Fusionen.

Schliesslich zeigt diese Geschichte, dass Handlungsbedarf für die Freigabespezifikationen besteht. Die bestehende Monografie der europäischen Pharmakopöe ist offensichtlich nicht ausreichend. Über ein eventuelles Update der Monografie oder andere Massnahmen bezüglich Spezifikationen wurde noch nicht entschieden. Wie gesagt, ist die genaue Ursache noch nicht abschliessend geklärt.

### Schlussfolgerung

Eine starke unerklärliche Zunahme (ob vom gleichen Melder oder nicht) der gemeldeten UAW für ein bestimmtes Arzneimittel sind Hinweise auf ein mögliches Qualitätsproblem und erfordern eine detaillierte Analyse. Dazu gehört auch, alle notwendigen Massnahmen zum Schutz der Patienten durch die Swissmedic umgehend einzuleiten (von Informationen des Gesundheitspersonals bis zur Sperrung oder zum Rückruf aller betroffenen Chargen).

### Literatur:

1. Morel A., Boisdron-Celle M., Fey L. et al. *Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluoro-uracil tolerance in Mol. Cancer Ther.* 2006; 5 : 2895 – 2904
2. Rödel C., Fietkau R., Keilholz L. et al. *Akuttoxizität der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms in Strahlenther. Onkol.* 1997; 173: 415 - 421

## Aktuelle Diskussion und wissenschaftlicher Kenntnisstand bei der Anwendung von Psychostimulantien wie z.B. Methylphenidat (Ritalin®) bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen zur Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen

### Hintergrund

Der Einsatz von Psychostimulantien wie Ritalin® wird seit Jahren in der Schweizer Fach- und Laienpresse kontrovers und teilweise polemisch diskutiert. Im Vordergrund stehen dabei die Indikationsstellung - „Modediagnose ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)“, Anwendung zur Leistungssteigerung und Ruhigstellung gesunder Kinder sowie die Risiken, unter anderem das Abhängigkeitspotential und eine fragliche Beeinflussung suizidaler Neigungen. Teils werden auch grundsätzlich die wissenschaftlichen Konzepte der Psychiatrie und der Pharmakotherapie psychischer Störungen in Frage gestellt, auf deren Grundlage („aktueller Stand von Wissenschaft und Technik“) Psychopharmaka in der Schweiz und international zugelassen werden. Der steigende Gebrauch wird mit Missbrauch gleichgesetzt. Auch in den Nachbarländern der Schweiz wird eine ähnliche Diskussion geführt und es existieren Bestrebungen, den Gebrauch von Ritalin® engmaschiger zu überwachen.

### Was ist Methylphenidat?

Unter dem Namen *Ritalin®* wurde in der Schweiz 1954 das erste Präparat mit dem Wirkstoff Methylphenidat zugelassen. Weitere folgten nach dem Jahr 2005. Nachfolgend wird mit Methylphenidat auch Dexmethylphenidat, eine chemisch und pharmakologisch beinahe identische Form des Moleküls, bezeichnet.

Hauptanwendungsgebiet ist die *Behandlung des Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHS) bei Kindern*. Chemisch ist Methylphenidat verwandt mit dem zentralnervösen Stimulans Amphetamin, das ein erhebliches

Missbrauchspotential hat und auch zu Dopingzwecken verwandt wird. Ausser ADHS existieren weitere, seltene Indikationen für zentralnervöse Stimulantien. Methylphenidat ist auf Grund der Abhängigkeits- und Suchtgefahr dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Diese besteht besonders für eine intravenöse oder aber sehr hohe Dosierung. Bei ADHS-Patienten, die eine vielfach niedrigere Dosis erhalten, werden nicht vermehrt Fälle von Abhängigkeit oder Missbrauch als Rauschmittel beschrieben. Der Missbrauch scheint vor allem Jugendliche und Erwachsene zu betreffen, die auch andere Substanzen konsumieren. Die Häufigkeit der Missbrauchsfälle ist nicht bekannt.

### Wie wird Methylphenidat in der Schweiz bestimmungsgemäss verschrieben?

- Indikationsstellung nur nach anerkannten, gut geprüften und validierten Diagnose-Kriterien. Diagnosestellung durch speziell mit dem Krankheitsbild vertraute Ärzte;
- Teil eines gleichzeitigen umfassenden Therapieprogramms, zu dem typischerweise auch psychologische, erzieherische und soziale Behandlungsmassnahmen gehören;
- nicht bei allen Kindern mit ADHS, insbesondere nicht bei sekundären umfeldbedingten Symptomen oder zugrunde liegenden anderen psychiatrischen Störungen;
- nicht zur Behandlung normaler Ermüdungszustände;
- Therapiepausen (z.B. während der Schulferien); erneute Indikationsstellung nach einer Therapiepause;
- Ein Teil der Kinder, bei denen ADHS festgestellt wurde, haben die Symptome auch im Erwachsenenalter. Bei Erwachsenen soll die Symptomatik also bereits in der Kindheit begonnen haben, wenn eine Behandlung eingeleitet wird.

### Was unternimmt Swissmedic?

- Swissmedic hat die *Zulassung* anhand international akzeptierter Standards erteilt.
- Die *Fach- und Patienteninformationen* der Methylphenidat-Präparate werden laufend, zuletzt 2010, aktualisiert. Swissmedic stellt dabei strenge Anforderungen. Die in der EU 2009 getroffenen Harmonisierungsmassnahmen wurden in der Schweiz gleichfalls umgesetzt. Swissmedic verfolgt aufmerksam die wissenschaftliche Literatur.
- *Marktüberwachung*: Wie für neue Medikamente müssen die Firmen Swissmedic *jährliche Berichte zur Sicherheit* einreichen. Das Spektrum der *nationalen Spontanmeldungen* über vermutete unerwünschte Wirkungen entspricht den Angaben in der ausführlichen Arzneimittelinformation. Erwartungsgemäss sind Wirkungen auf Psyche und Nervensystem am häufigsten, schwerwiegende Folgen wie Hospitalisation sind selten. Die Zulassungsinhaberin muss im Bericht auch Angaben zur Abgabemenge machen.
- *Informationsmassnahmen*: Swissmedic hat wiederholt, unter anderem auf der Homepage, an die korrekte Verwendung der Präparate erinnert. Im August 2010 hat Swissmedic auf der Homepage eine Sammlung von „Fragen und Antworten zum richtigen Gebrauch von Methylphenidat“ publiziert:  
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01375/index.html?lang=de>
- *Illegaler Import oder Export*: Solche Sendungen werden im Auftrag von Swissmedic durch den Zoll zurückgehalten und vernichtet.

## Überempfindlichkeitsreaktionen auf intravenös verabreichtes Eisen: Monitoring-Daten und Literaturanalyse zur Arzneimittelsicherheit \*

### Einleitung

#### Eisenmangelbehandlung

- Neue intravenöse Eisenpräparate sind laut Werbung sicherer als ältere.
- Das Interesse der Medien an Gesundheitsstörungen aufgrund von Eisenmangel steigt.
- Ärzte könnten sich aufgefordert fühlen, häufiger Eisen intravenös zu verabreichen.

#### Studienziel

Überprüfen der Daten zur Sicherheit von beiden derzeit in der Schweiz zugelassenen intravenösen Eisenpräparaten: Eisen-Saccharose (Venofer®) und Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®).

### Methoden

#### Studiendesign

1. Systematische Literaturanalyse 2000-2010: Klinische Studien zur Sicherheit von Eisenpräparaten oder klinische Studien, die u. a. solche Daten enthalten.
2. Beschreibende Analyse der Pharmacovigilance-Daten der Swissmedic (1990-Feb. 2010) über schwerwiegende d.h. lebensbedrohende oder zu Hospitalisierung führende anaphylaktoide Reaktionen.

### Ergebnisse

#### Literaturanalyse

- 30 klinische Studien (7'248 Patienten) wurden ausgewählt, 6 davon betrafen spezifisch den Sicherheitsaspekt.
- Als häufigste Indikation wurde eine chronische Niereninsuffizienz angegeben (14 klinische Studien).

- In 21 klinischen Studien (5'366 Patienten) wurden keine schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.
- In 9 klinischen Studien (1'882 Patienten) betrug die Inzidenz von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen <1% der verabreichten Dosen.
- Es wurden keine Todesfälle berichtet.
- In einer Studie wurde ein ausgeprägter Dosiseffekt für die Inzidenz von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt.

#### Schweizer Pharmacovigilance-Daten (Swissmedic)

- **Venofer®**: 34 schwerwiegende anaphylaktoide Reaktionen innerhalb der letzten 20 Jahre (von 66 anaphylaktischen Reaktionen bei insgesamt 235 berichteten UAW).
- **Ferinject®**: 19 schwerwiegende anaphylaktoide Reaktionen innerhalb von 2 Jahren und 3 Monaten (von 114 anaphylaktischen Reaktionen bei insgesamt 257 berichteten UAW).
- Bei beiden Präparaten traten mehr als >85% der schwerwiegenden anaphylaktoiden Reaktionen bei Frauen im Alter von 35 - 40 Jahren auf.
- Es wurden keine Todesfälle berichtet.

### Schlussfolgerungen

1. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen scheint insgesamt niedrig zu sein, doch es fehlen Belege von Studien mit geeignetem Design. Die Sicherheit bleibt somit ein Thema, falls die exponierte Population grösser als angenommen ist.
2. Die höhere Anzahl von Pharmacovigilance-Meldungen pro Zeiteinheit zu Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) könnte auf eine höhere Inzidenz schwerwiegender anaphylaktoider Reaktionen hinweisen. Dieser Trend ist angesichts des stets heterogenen Meldeverhaltens mit Vorsicht zu interpretieren. Die Pharmacovigilance-Daten ab Februar 2010 sollten uns bessere Erkenntnisse dazu liefern.



## Empfehlungen für die Praxis

1. Orale Präparate sollten Mittel der ersten Wahl bleiben, ausser bei Patienten, die mit Erythropoietin behandelt werden oder an einer chronisch-entzündlichen Darm-erkrankung leiden.
2. Falls die Indikation für ein intravenöses Eisenpräparat gegeben ist, dann:
  - möglichst niedrige Dosierung
  - möglichst lange Infusionszeit
  - ausreichend lange Intervalle im Fall von mehreren Infusionen
  - lebensrettende Massnahmen bereitstellen, vor allem Adrenalin.

\* D. Renard<sup>1</sup>, Sift Carter R<sup>3</sup>, F. Livio<sup>1</sup>, T. Buclin<sup>1</sup>, B. Favrat<sup>2</sup>, J. Biollaz<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
<sup>2</sup>Medizinische Poliklinik  
 CHUV - Universitätsspital Lausanne (Schweiz)  
<sup>3</sup>Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut,  
 Hallerstrasse 7, 3000 Bern

### III: Tagungen

#### Periodische Überprüfung von Fragen im Bereich der Impfstoff-Pharmacovigilance durch das Human Medicines Expert Committee (HMEC) der Swissmedic

Das HMEC ist das wissenschaftliche und klinische Beratungskomitee für Heilmittel. In diesem Jahr hat die Swissmedic beschlossen, dass sich die Impffexperten im HMEC regelmässig und nach Bedarf treffen, um Berichte über aktuelle Fragen im Bereich der Impfstoff-Pharmacovigilance in der Schweiz zu verfassen.

Im Juli 2010 veröffentlichte die Swissmedic den „Abschlussbericht: Analyse der Datenbank PaniFlow® über vermutete unerwünschte Wirkungen nach Impfungen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in der Schweiz“. Der Bericht stützte sich auf über 500 Meldungen, die in PaniFlow® registriert worden waren.

Die HMEC-Impffexperten trafen sich am 6. Juli 2010, um den Abschlussbericht zu besprechen und vertrauliche Zweitmeinungen zur Kausalitätsbewertung für besonders wichtige Fälle von schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Wirkungen zu liefern. Das HMEC hat eine Stellungnahme veröffentlicht, wonach aufgrund der zurzeit vorliegenden Informationen keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden. Die Swissmedic begrüsst Follow-up-Daten zu bereits registrierten Meldungen (z.B. für das Final Outcome) und neue Meldungen. Es gibt keine zeitliche Begrenzung, um Fälle von vermuteten unerwünschten Wirkungen auf ein Arzneimittel zu melden.

Der Abschlussbericht und die Stellungnahme des HMEC sind unter folgender Adresse zu finden:  
<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01315/index.html?lang=de>

#### 3. Schweizer Haemovigilance Tagung mit über 100 Teilnehmern

Am 26. August 2010 hat in der BEA-Expo in Bern die 3. Schweizer Haemovigilance Tagung stattgefunden.

Das Hauptzielpublikum der von Swissmedic organisierten ganztägigen Veranstaltung waren die Haemovigilance-Verantwortlichen der transfundierenden Spitäler. Andere wichtige Zielpersonen gehören zu allen Berufsgruppen, die an der Transfusionskette beteiligt sind (v.a. Labor-, Pflegepersonal). Mehr als 100 Interessierte nahmen teil. In 4 Themenblöcken präsentierten nationale und internationale Referenten aktuelle und zukünftige Entwicklungen in der Haemovigilance, Präventive Massnahmen und ausgewählte Aspekte der Anwendungssicherheit.

Mit einem Überblick zu internationalen Entwicklungen der Haemovigilance eröffnete Prof. R. de Vries, der Präsident des International Haemovigilance Network (IHN), die Tagung.

Auf nationaler Ebene beschäftigt uns die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten. Wie internationale und auch Schweizer Daten aus der Haemovigilance zeigen, ist dies das grösste noch verbleibende Transfusionsrisiko. Ein Verfahren zur Pathogeninaktivierung für Thrombozytenkonzentrate steht seit Ende 2009 in der Schweiz zur

Verfügung und wird zurzeit eingeführt. Anwendungserfahrungen damit waren erfolgreich und bereits im Oktober 2010 werden erste Blutspendezentren dieses Verfahren im Routinebetrieb einsetzen.

Als weitere Hot-topics wurden präsentiert:

- Screeningmethoden zur Prävention transfusionsassoziierter viraler Infektionen
- Ein Update zu TRALI (Transfusionsassozierte Akute Lungeninsuffizienz), eine oft lebensbedrohliche Transfusionsreaktion. Haemovigilance Daten haben dazu beigetragen, in der Schweiz 2007 eine spezifische präventive Massnahme umzusetzen (die „Male Plasma only“[1]-Strategie).
- Der Einsatz verschiedener Formen von Transfusionskomitees (im Spital, regional übergreifend) sowie deren Aufgaben
- Ein Erfahrungsbericht über die Einführung des bedside tests [2] in einem Spital
- Die Rolle des Pflegepersonals in der Haemovigilance
- Ausblick auf neu auftretende Gefahren, die die Blutversorgung und/oder deren Sicherheit beeinträchtigen könnten, am Beispiel der Chagas-Krankheit.

Abgerundet wurde die Tagung mit einem Ausblick auf zukünftige Herausforderungen für die Haemovigilance im Referat „Indicators for safety and appropriate use of blood components“.

Alle Referate sowie zahlreiche Fotos, ebenso der HV-Jahresbericht 2009 stehen auf unserer Homepage zum Downloaden zur Verfügung:

Haemovigilance Tagung 26.08.2010:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00438/index.html?lang=de>

HV-Jahresbericht 2009:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=de>

1. *siehe HV-Jahresberichte 2007 und 2008*
2. *Kurzerklärung bedside test: Beim „bedside test“ handelt es sich um eine prätransfusionelle Untersuchung, die unmittelbar vor und direkt am Ort der Transfusion, d.h. am Patientenbett durchgeführt wird. Sie dient der Bestätigung/Kontrolle der ABO-Blutgruppenmerkmale des Empfängers und ist der letzte Test zur Vermeidung einer ABO-inkompatiblen Transfusion, z.B. infolge von Verwechslungen. In der Schweiz ist die Durchführung dieses Tests nicht gesetzlich vorgeschrieben, er wird aber in vielen Schweizer Spitälern auf freiwilliger Basis angewandt.*

## 26<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management - Brighton, UK - 19. - 22. August 2010

Die zahlreichen Vorträge und Workshops waren vielfältig, nach Themen gruppiert und auch für Nicht-Epidemiologen sehr gut geeignet. Es wurden jeden Tag 6 - 7 „Concurrent Sessions“ zu verschiedenen Themen angeboten.

Auf folgende Schwerpunkte soll im Detail eingegangen werden:

- H1N1 Pandemie/ Impfstoffe
- Risk Management und Kommunikation
- Signalerkennung
- Orale Kontrazeptiva
- Qualität pharmako-epidemiologischer Studien

### 1. H1N1 Pandemie

Der H1N1 Influenza wurden nicht nur viele Beiträge, sondern auch das jährliche „Hot Topic“ gewidmet. Zu erwähnen sind folgende Studienergebnisse:

In Taiwan traten nach der Massenimmunisierung (15 Millionen Impfdosen) Fazialisparese (Bell's Palsy) und schwere Anaphylaxien häufiger als in anderen Ländern auf. Eine eingehende Analyse der Hintergrundinzidenzen zeigte, dass diese sowohl für Fazialisparese als auch für schwere Anaphylaxien in Taiwan höher ist als in Vergleichsländern.

Das Beispiel veranschaulicht einmal mehr, dass bei der Interpretation von Studien-Resultaten und vor allem beim Vergleich von Daten aus verschiedenen Quellen Vorsicht geboten ist (\*32).

Anhand einer Studie (GPRD) wurde die Immunisierungskampagne in UK als erfolgreich bezeichnet. Innerhalb der ersten 7 Wochen wurden vor allem Personen, die bestimmten Risikogruppen angehörten, geimpft. Die Wahrscheinlichkeit, sich gegen die H1N1 Grippe impfen zu lassen, stieg drastisch mit der Anzahl chronischer Erkrankungen; sie war ca. 2.5 Mal höher für Patienten mit 2 und 5.5 Mal höher für Patienten mit 4 Risikofaktoren verglichen mit denen, die nur einen Risikofaktor aufwiesen (\*31).

Ein „Surveillance Project“ in USA (Early Access Data) ergab, dass das Nebenwirkungsprofil der verwendeten H1N1 Impfstoffe mit dem der normalen Grippeimpfung vergleichbar ist, insbesondere was schwere Nebenwirkungen anbelangt (\*33).

Im Rahmen des „Hot Topic“ wurde Folgendes festgehalten:

- Die Pandemie verlief moderat, sie kam im Sommer in Europa an und verursachte weniger Todesfälle als erwartet.
- Ein Drittel der verstorbenen Patienten war eher jung und hatte keine Begleiterkrankungen.
- Die asiatische und afrikanische bzw. afroamerikanische Population war häufiger von H1N1 Erkrankungen mit tödlichem Ausgang betroffen als Europäer. Die Gründe sind noch zu eruieren.
- Die Schulen waren der häufigste Übertragungsort.
- Zum ersten Mal war man auf eine Pandemie vorbereitet, es standen Impfstoffe zur Verfügung.
- Behörden haben teilweise zu hektisch oder zu spät reagiert.
- Medien haben häufig Panik verbreitet, mit der Angst der Bevölkerung jongliert.
- Objektivere, bessere Information, auch durch gute Fachzeitschriften wurde gefordert.
- Über den Interessenkonflikt wurde heftig diskutiert, insbesondere bei der WHO waren zu viele Personen (Wissenschaftler aus Medizin und Industrie), die ein potentielles Interesse an der Anwendung der Impfstoffe gehabt haben könnten, in Entscheide / Richtlinien involviert.



## 2. Risk Management und Kommunikation

Die Wirkung von DHPCs (Direct Healthcare Professional Communication) bzw. „Dear Doctor Letters“ wurde diskutiert.

Studien zufolge gaben in UK und NL nur ein Drittel aller befragten Ärzte an, nach einem „Dear Doctor Letter“ Massnahmen zu treffen, wie z.B. die Verordnungsgewohnheit zu ändern, mit Patienten zu sprechen, das Arzneimittel eventuell abzusetzen, usw.

Dass DHPCs nur bei häufig verordneten Arzneimitteln einen Einfluss auf das Ordnungsverhalten der Ärzte haben, zeigte eine niederländische Studie. Nur gerade ein Viertel der DHPCs hatte eine Änderung des Arzneimittelgebrauchs zur Folge. Wiederholte DHPCs oder DHPCs, die sich auf die Einschränkungen eines Arzneimittels bezogen, zeigten nur eine sehr kurzfristige Wirkung (\*24).

Es wurde auch aufgezeigt, dass die Medien eine grössere Wirkung auf den Arzneimittelgebrauch haben als die Mitteilungen von Behörden (\*312).

## 3. Signalerkennung

Signalerkennung ist ein Dauerbrenner. Ein EMA Sprecher zeigte auf, dass eine präzisere Signalerkennungsmethode als diejenige, die die EMA zurzeit anwenden, zwar möglich wäre, allerdings nicht mit den vorhandenen knappen Ressourcen (Keynote Address; Thomas Lönngrén).

Analysen in der AERS (Adverse Event Reporting System der FDA) ergaben, dass der Ausschluss von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen die Wahrscheinlichkeit ein Signal zu entdecken, erhöht und die Signalerkennungsmethoden überdacht werden müssen (\*528).

## 4. Orale Kontrazeptiva (OC)

Eine prospektive, kontrollierte Langzeitstudie in sieben europäischen Ländern (59'510 Teilnehmerinnen) zeigte, dass Drospirenon/Ethinylestradiol-Anwenderinnen weniger häufig eine Therapie mit blutdrucksenkenden Arzneimittel beginnen, als Frauen die andere Kontrazeptiva anwenden (\*548). Die Gründe hierfür sind durch weitere Studien zu eruieren.

Eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie, durchgeführt in den USA und diversen europäischen Ländern (65'000 Teilnehmerinnen) kam zum Schluss, dass sich europäische und amerikanische OC Anwenderinnen kaum in ihren demographischen Charakteristiken unterscheiden. Auffällig allerdings ist, dass Amerikanerinnen viel häufiger andere Arzneimittel, vor allem Psychopharmaka (meistens SSRIs), einnehmen als Europäerinnen (24.9% vs. 12.0%), was mit einem erhöhtem Interaktionspotential einhergeht (\*569).

## 5. Qualität pharmako-epidemiologischer Studien

Es wurde sehr lebhaft diskutiert, ob die vielen pharmako-epidemiologischen Studien den Behörden bei ihrer Entscheidungsfindung nicht mehr schaden als nützen. Der Ruf nach mehr Qualität und transparenteren, nachvollziehbaren Methoden und nach weniger Quantität war unüberhörbar. Die meisten Anwesenden waren jedoch nicht der Meinung, dass strengere Anforderungen an Publikationen gestellt werden sollten.

*\* Abstract Nummer aus Pharmacoepidemiology & Drug Safety Volume 19, Supplement 1, August 2010*

## Fachtagung für die pharmazeutische Industrie: Arzneimittel und Kommunikation

Im Juni 2010 organisierte Swissmedic eine Fachtagung für die pharmazeutische Industrie, die den effizienten Informationsaustausch und die Kooperation zwischen Zulassungsinhaberinnen und Swissmedic im Bereich der Arzneimittelsicherheit zum Fokus hatte.

Es wurden 4 Themenblöcke gewählt:

### 1. Generelle regulatorische Schwerpunkte

Hier wurde von Swissmedic-Experten die rechtlichen und wissenschaftlichen Grundlagen von Periodic Safety Update Reports (PSUR), Pharmacovigilanzplänen (PVP) und Healthcare Professional Communications (HPC) erläutert. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass z.B. bei PSURs zwar zeitliche und administrative Vorgaben oft eingehalten werden, die z.T. unzureichende Qualität der Dokumentation aber die Evaluation erschwert.

Bei internationalen Signalen wurde die behördeninterne Zusammenarbeit zwischen einzelnen Ländern oder verschiedenen Abteilungen vorgestellt. Die Rolle der Zulassungsinhaberin, die die entsprechenden Datenauswertungen und/oder die überarbeiteten Produktinformationen liefern muss, wurde dabei betont: Eine für das Signal spezifische, wissenschaftlich fundierte und offen formulierte Dokumentation erleichtert den Behörden die Entscheidung über die nötigen Massnahmen.

Wie die Arzneimittelsicherheit in der Arztpraxis und in den Spitälern verbessert werden kann, wurde von Frau Prof. Dr. Karin Fattinger, leitende Ärztin am Departement Innere Medizin des Inselspitals Bern, vorgetragen. Wichtige Indikatoren innerhalb der Kliniken, wie Häufigkeit der UAW, Häufigkeit von Medikationsfehlern, Arzneimittel mit hohem UAW-Risiko, etc. sollen im Rahmen des Projektes „Drug Event Monitoring“ erfasst und evaluiert werden.

### 2. Risikokommunikation und Medien

Dr. Ragnar Lofstedt, ein weltbekannter Experte für Risikomanagement, erzählte in seinem kurzweiligen Vortrag über das heutzutage wachsende Interesse an Risikobewertungen. Dabei werden die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Risikos mit den möglichen Konsequenzen und den individuellen Erfahrungswerten gegeneinander abgewogen. Die richtige Wahl der Kommunikationsform (sprachlicher Ausdruck, gewähltes Medium, kommunizierende Partner, Neutralität und Sachverstand der Experten) beeinflusst entscheidend, wie stark ein Risiko wahrgenommen wird und wie dringlich darauf reagiert wird.

Als aktuelles Beispiel zur Risikobewertung in der Öffentlichkeit und in den Medien wurde die Problematik von Lungenembolien nach der Einnahme der Anti-Baby-Pille gezeigt, die 2009 in der ganzen Schweiz zur Verunsicherung führte.

### 3. Kommunikation über Arzneimittelsicherheit aus Sicht der pharmazeutischen Industrie

Ein weiterer Vortrag beschäftigte sich mit der Aufgabe der pharmazeutischen Industrie, zum Schutze des Patienten eventuelle Arzneimittelrisiken ihrer Produkte zeitnah und lückenlos zu dokumentieren. Eine völlige Transparenz an Informationen, die zwischen Zulassungsinhaberin, Behörden, Fachpersonen und auch dem Patienten selbst ausgetauscht werden sollen, ist deshalb gewünscht. Dabei wurde betont, dass die Patienteninformation eines Arzneimittels legal verbindlich, aber auch für den Patienten verständlich sein soll.

#### 4. Kommunikation von Impfstoffrisiken

Da während und nach der Pandemie immer wieder Fragen nach den Risiken von Impfungen auftraten, wurde die Sicherheit von Impfstoffen beleuchtet. Weil Impfstoffe meist Gesunden und vor allem Kindern verabreicht werden, ist die Nutzen/Risiko Abwägung hier besonders wichtig. Oft sind Kausalitätsbewertungen von unerwarteten Impfreaktionen durch fehlende Definitionen, zeitliche Ungenauigkeiten und missverständliche Aussagen erschwert. Deshalb sind die Datenqualität und der offene Austausch dieser Daten von grösster Bedeutung.

Eine offene Fragerunde bildete den Abschluss dieses interessanten Symposiums.

## **IV: Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic**

[HPC Quixil®: Zusätzliche Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung von Gasembolien bei der Anwendung von per Druckgas versprühten Fibrinklebern](#)

01.12.2010

[HPC Tisseel®: Zusätzliche Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung von Gasembolien bei der Anwendung von per Druckgas versprühten Fibrinklebern](#)

01.12.2010

[Pandemrix® – Narkolepsie](#)

25.11.2010

[Swissmedic erweitert internationales Netzwerk](#)

08.11.2010

[Verwaltungsverordnung Anleitung Anforderung an die Arzneimittelinformation von Humanarzneimitteln, Merkblatt Erläuterungen Fachinformation und Merkblatt Erläuterungen Patienteninformation](#)

02.11.2010

[Mögliches kardiovaskuläres Risiko von Entacapon in Kombination mit Levodopa/Carbidopa zur Behandlung der Parkinson-Krankheit wird überprüft](#)

28.10.2010

[Abschaffung der ALAT-Testung](#)

20.10.2010

[Weltweite Aktionen gegen den illegalen Internethandel mit Arzneimitteln](#)

14.10.2010

[Warnung vor dem sog. Wundermittel "Miracle Mineral Supplements \(MMS\)"](#)

13.10.2010

[Cubicin® \(Daptomycin\) – Aktualisierung der Sicherheitsinformation nach Berichten über eosinophile Pneumonien](#)

12.10.2010

[Pharmacovigilance der Impfung gegen humane Papillomaviren - Rückblick 4 Jahre nach Marktzulassung](#)

06.10.2010

[HPC Diabetes-Medikamente mit dem Wirkstoff Rosiglitazon - Sistierung der Zulassung, Avandia® und Avandamet® in der Schweiz ab 1. Dezember 2010 nicht mehr erhältlich](#)

05.10.2010

[Erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe bei Kleinkindern in Australien im Zusammenhang mit einem saisonalen Grippeimpfstoff](#)

04.10.2010

[Rotavirus-Impfstoff Rotarix® und Darm-Invagination: Zwischenergebnisse einer Post-Marketing-Studie](#)

23.09.2010

[Chargenrückruf: Octagam 5 % resp. 10%, Lösung zur intravenösen Anwendung](#)

21.09.2010

[Gefährliche Potenzmittel aus dem Internet](#)

20.09.2010

[Fragen und Antworten zum richtigen Gebrauch von Präparaten mit Methylphenidat bei der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung \(ADHS\)](#)

09.09.2010

[HPC Tygacil \(Wirkstoff Tigecyclin\) – erhöhte Mortalität in vergleichenden klinischen Studien](#)

09.09.2010

[2009 weniger Antibiotika vertrieben als in den Vorjahren](#)

07.09.2010

[HPC: Parfenac Salbe/Crème \(Bufexamac\)](#)

07.09.2010



[Pandemrix® – EMA Untersuchung](#)

27.08.2010

[Angiotensin-Rezeptor-Blocker \(ARB\) und Publikation in Lancet-Oncology zu möglicher Krebsentstehung](#)

27.08.2010

[Warnung vor HIV-Tests zur Eigenanwendung](#)

12.08.2010

[Erneute Zunahme illegaler Arzneimittelimporte – im Fokus: Gefährliche Schlankheitsmittel](#)

28.07.2010

[Ketoprofen-Gel und Photoallergie - Swissmedic erinnert an die korrekte Anwendung](#)

23.07.2010

[Uterusperforationen bei Anwendung von Mirena® – Swissmedic erinnert an notwendige Vorsichtsmassnahmen](#)

28.06.2010

[Swissmedic warnt vor Risiken bei unsachgemässer Anwendung topischer Lokalanästhetika](#)

25.06.2010

Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=de>

## Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

► Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

[MU101\\_20\\_001d\\_FO Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

## Kontakt

Wir bitten Sie Kommentare, Fragen oder Vorschläge zu dieser Publikation an folgende Adresse zu richten: [eva.eyal@swissmedic.ch](mailto:eva.eyal@swissmedic.ch) und/oder [helena.bill@swissmedic.ch](mailto:helena.bill@swissmedic.ch).

## Redaktionsteam:

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieses Vigilance-Newsletters beigetragen haben.