

# Vigilance - News

Dezember 2011

## In dieser Ausgabe:

- Isotretinoin - Update..... 3
- Dronedaron.....7
- PML - Update..... 10
- Swisstransfusion 2011..13
- Kontakt..... 21

I: Editorial.....	1
II: Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance .....	3
III: Arzneimittelsicherheit/Vigilance und KLV .....	12
IV: Tagungen .....	13
V: Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic .....	20

## I: Editorial

### Pharmacovigilance – Kooperation innerhalb und ausserhalb der Swissmedic

Liebe Leserin, lieber Leser

Arzneimittelüberwachung findet nicht nur in der Abteilung Arzneimittelsicherheit statt: Andere Bereiche sind ebenfalls involviert und es gibt diverse Verbindungsstellen und Kooperationen innerhalb und ausserhalb der Swissmedic.

Inwieweit sich die Abteilungen der Swissmedic gegenseitig ergänzen, zeigt unser Übersichtsartikel über die Aufgaben des Bereiches Klinische Versuche bei der Bearbeitung von SUSARs (Definition siehe dort). Deshalb an dieser Stelle Dank an alle KollegInnen, die die Pharmacovigilance bei ihrer täglichen Arbeit unterstützen.

Einen zentralen Beitrag leisten die Mitarbeitenden der Regionalen Pharmacovigilance Zentren in den Universitätsspitalern sowie im Regionalspital im Tessin. Auch ihnen gebührt unser Dank.

Eine weitere wichtige und fruchtbare Kooperation gelang an der ersten gemeinsamen Tagung von Blutspende SRK Schweiz, der Schweizerischen Vereinigung für Transfusionsmedizin und der Swissmedic am 08. und 09. September 2011 in Fribourg (siehe Bericht über die Swisstransfusion 2011).

Bei internationalen Signalen ist nicht nur die Verfügbarkeit der breiten Datenbasis des Uppsala Monitoring Centers (UMC), sondern vor allem auch die Zusammenarbeit und der

Informationsaustausch mit anderen Behörden von Bedeutung, wie z. B. unseren MoU-Partnern<sup>1</sup> sowie, soweit möglich, mit der EMA (European Medicines Agency). Dies zeigte sich letzters besonders bei den Nimesulid-Präparaten wie auch bei den PML-Fällen (progressive multifokale Leukenzephalopathie) unter Natalizumab.

Zurzeit arbeitet Swissmedic an einem wichtigen Projekt, dessen Ziel der elektronische Austausch von standardisierten Pharmacovigilance-Meldungen im E2B-Format zwischen den Zulassungsinhaberinnen und dem Institut ist. Kernstück dieses Projektes ist die Entwicklung und Implementierung eines Gateways für den elektronischen Austausch von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zwischen Swissmedic und Pharmafirmen und die jeweilige elektronische Bestätigung des Eingangs der Meldungen. So soll das Meldeverfahren von UAW optimiert und internationalen Standards angepasst werden.

Der Pharmacovigilance-Gateway stellt eine zentrale Komponente und den ersten Schritt zum elektronischen Datenaustausch zwischen Swissmedic und externen Partnern dar. Dieses Projekt unterstützt die strategische Zielsetzung von Swissmedic bezüglich Kommunikation mit den Stakeholdern.

Wir würden uns freuen, auch mit Ihnen, unseren Lesern/ Leserinnen, den Kontakt zu pflegen, und freuen uns auf Ihre Rückmeldungen unter [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch).

Die Redaktion

**Bitte beachten:**

**Diagramme und Tabellen wurden in dieser Vigilance-News-Ausgabe aus der englischen Originalversion übernommen und aus Konsistenzgründen nicht übersetzt.**

---

<sup>1</sup> MoU: Memorandum of Understanding als Grundlage für den Informationsaustausch zwischen den Arzneimittelbehörden aus Kanada, Australien, Neuseeland, Japan, Singapur, Irland und der US FDA (Food and Drug Administration)

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

### Update: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu oralem Isotretinoin

**Swissmedic gibt eine aktualisierte Übersicht zu oralem Isotretinoin bezüglich der UAW-Meldungen, die im Zeitraum vom 1. Oktober 2010 bis 30. September 2011 in die nationale Datenbank aufgenommen wurden, mit Fokus auf schwere Haut- und Leberreaktionen, sowie psychiatrische Störungen und Expositionen während der Schwangerschaft.**

Orale Isotretinoin-Präparate sind in der Schweiz zur 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, zugelassen.

Aufgrund des hohen teratogenen Potentials der Substanz dürfen diese Präparate bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter Einhaltung besonderer, in der Fachinformation beschriebener Vorsichtsmassnahmen ver-schrieben werden.

Der guten Wirksamkeit steht ein ernsthaftes Nebenwirkungspotential gegenüber, weshalb die Indikation restriktiv gehandhabt und die in der Fachinformation erwähnten Vorsichtsmassnahmen strikt eingehalten werden müssen. Seit der Erstzulassung im Jahre 1983 wurden regelmässig risikomindernde Massnahmen getroffen. Die Fachinformation wurde letztmals 2010 mit dem Hinweis auf die Möglichkeit schwerer Hautreaktionen aktualisiert, und die Fachpersonen wurden mit einer Health Professional Communication darüber orientiert<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/0>

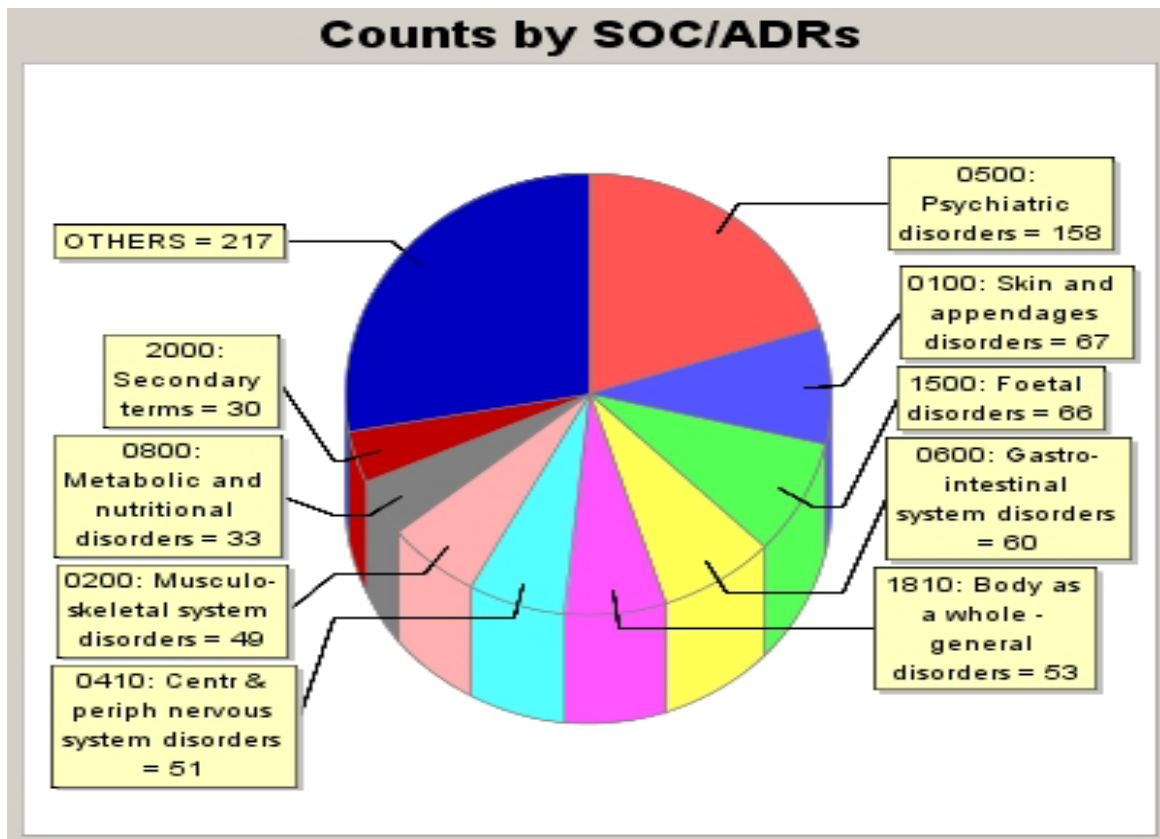
Im Fokus der Pharmacovigilance stehen schwere unerwünschte Wirkungen, die Haut, Leber und Psyche betreffen sowie allfällige Expositionen während der Schwangerschaft.

Das Gesamtprofil der in der Schweiz gemeldeten UAW zu Isotretinoin hat sich seit der letzten Swissmedic-Publikation im Dezember 2010 nicht verändert<sup>2</sup>: Neu sind im Zeitraum vom 1. Oktober 2010 bis 30. September 2011 26 UAW-Meldungen zu diesen Präparaten in die nationale Datenbank aufgenommen worden, womit die Anzahl der registrierten Meldungen inzwischen 525 beträgt. Die Verteilung auf die verschiedenen Organklassen (System Organ Class, SOC) kann aus folgender Grafik entnommen werden:

[0092/01209/index.html?lang=de](http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/0092/01209/index.html?lang=de)

<sup>2</sup>

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/0136/00137/01176/index.html?lang=de>



### Psychiatrische Störungen

Unter den insgesamt 525 Meldungen betreffen rund 30 % psychiatrische Symptome.

Im Zeitraum vom Oktober 2010 bis September 2011 sind 2 Meldungen zu Suizidversuch und eine zu einem erfolgten Suizid eingegangen, was kumulativ 11 gemeldeten Suizidversuchen und 21 gemeldeten Suiziden entspricht. Die 3 neu hinzugekommenen Meldungen sind leider sehr knapp dokumentiert, aus einer Meldung geht eine gleichzeitige Polytoxikomanie hervor, eine andere stammt aus früheren Jahren und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine bereits in der Datenbank vorhandene Meldung handelt. Es besteht in allen 3 Fällen ein zeitlicher Zusammenhang mit der Isotretinoin-Medikation; es ist allerdings aufgrund der rudimentären Informationen nicht möglich, einen Kausalzusammenhang besser abzuklären. Weitere 4 Meldungen berichten über Depressionen.

Aus Spontanmeldungen kann weder die Häufigkeit unerwünschter psychiatrischer Wirkungen bestimmt, noch ein definitiver Kausalzusammenhang zwischen den depressiven Symptomen und einer Behandlung mit Isotretinoin nachgewiesen werden. Durch die vorhandenen epidemiologischen Daten lässt sich bis heute kein Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen herleiten. Die über die Jahre zahlreichen eingegangenen Spontanmeldungen zu psychiatrischen Symptomen lassen allerdings aufhorchen und rechtfertigen die empfohlenen Vorsichtsmassnahmen: Patienten, deren Angehörige und die behandelnden Fachpersonen sind aufgefordert, Veränderungen der psychischen Befindlichkeit umgehend zu melden resp. darauf zu reagieren (siehe unter „Schlussfolgerung“).

### Seltene schwerwiegende Hautreaktionen

In der Datenbank befinden sich 67 Meldungen zu Hautreaktionen (13 %). Darunter finden sich 2 Meldungen zu Erythema nodosum und eine Meldung zu einer schwereren Hautreaktion (Erythroderma), die eine Hospitalisation erforderte. Während im Ausland selten Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und TEN (Toxische epidermale Nekrolyse) gemeldet wurden, fehlen bis heute solche Meldungen in der Swissmedic-Datenbank.

Es sind im beobachteten Zeitraum 6 Meldungen zu Hautreaktionen eingegangen. Keine dieser Meldungen betraf schwerwiegende Reaktionen.

### Hepatische Nebenwirkungen

Mit insgesamt 20 Meldungen betreffen weniger als 4 % hepatische Nebenwirkungen. Mehr als die Hälfte dieser Meldungen berichten über nicht schwerwiegende hepatische Reaktionen. Einzelne führten zu einer Hospitalisation und in einem Fall entstand ein Lebersversagen mit tödlichem Ausgang. Die betroffene Person hatte allerdings neben Isotretinoin ein weiteres, potentiell hepatotoxisches Medikament eingenommen.

Im untersuchten Zeitraum ist diesbezüglich eine Meldung eingegangen. Diese berichtet über eine nicht schwerwiegende Leberfunktionsstörung.

### Exposition während der Schwangerschaft

Obwohl Isotretinoin nur für einen Monat abgegeben werden soll, der Nachweis eines negativen Schwangerschaftstests (der nicht älter als 7 Tage sein darf) verlangt wird und eine zuverlässige Antikonzeption vorgeschrieben ist, werden jedes Jahr Expositionen in der Schwangerschaft gemeldet.

Insgesamt finden sich in unserer Datenbank 66 Meldungen zur Exposition während der Schwangerschaft, oft verbunden mit einem Schwangerschaftsabbruch. Vier Meldungen betreffen Neugeborene, deren Mütter unter Isotretinoin-Therapie standen: Diese Kinder wurden mit für Isotretinoin typischen Missbil-

dungen geboren, die Herz, Ohr und Gesicht betrafen.

In der Zeit zwischen Oktober 2010 und September 2011 wurden 5 Expositionen gemeldet. In 3 Fällen wurde die Schwangerschaft beendet, bei den übrigen 2 Meldungen ist das Outcome unbekannt. Es sind keine Meldungen über mit Missbildung geborene Kinder eingegangen, was nicht überrascht, da erfahrungsgemäss in einer solchen Situation die Schwangerschaft selten ausgetragen wird. Es lässt sich aus den in den Meldungen gemachten Angaben nur ausnahmsweise ableiten, welche Vorsichtsmassnahmen aus welchem Grund nicht gegriffen haben.

### Schlussfolgerung

Swissmedic erinnert erneut 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 auch die Patienten selbst sowie ihre Angehörigen auf die Möglichkeit von Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression aufmerksam gemacht werden und dies den behandelnden Fachpersonen unverzüglich melden. Die verschreibenden ÄrztInnen müssen ebenfalls 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 unter psychiatrischen Störungen litten. Es ist möglich, dass das alleinige Absetzen von Isotretinoin nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern, und dass psychiatrische oder psychologische Massnahmen erforderlich sind, die unverzüglich in die Wege geleitet werden müssen.

In Anbetracht des hohen teratogenen Potentials von Isotretinoin sind die Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter strikt einzuhalten.

Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen, Vorsichtsmassnahmen (Teratogenität) und unerwünschten Wirkungen sind in der Fachinformation der oralen Isotretinoin-Präparate zu finden ([www.kompndium.ch](http://www.kompndium.ch)). Zurzeit sind in der Schweiz folgende orale Isotretinoin-Präparate zugelassen: Roaccutan®, Curakne®, Tretinac®, Isotretinoin-Teva® und Isotretinoin Mepha®.

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

### Oral verabreichtes Nimesulid<sup>1</sup>

Bei oral verabreichten Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Nimesulid handelt es sich um nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die ausschliesslich auf ärztliches Rezept abgegeben werden und die in der Schweiz seit rund zwanzig Jahren zugelassen sind.

Seit rund zehn Jahren wird ein erhöhtes Risiko einer hepatotoxischen Wirkung bei der Behandlung mit oral verabreichten Nimesulid-Präparaten im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Antirheumatika kontrovers diskutiert.

Zur Erhöhung der Sicherheit hinsichtlich der Leberisiken bei Patienten, die mit oral verabreichten Arzneimitteln auf der Basis von Nimesulid behandelt werden, hat die Schweiz bereits früher strenge Massnahmen getroffen. Daraus ergaben sich eingeschränkte Anwendungsmöglichkeiten, unter anderem eine Anwendung nur als Therapie zweiter Wahl und in der niedrigsten wirksamen Dosierung (Maximaldosis: eine Tablette oder ein Beutel mit 100 mg Nimesulid zweimal täglich) während

der kürzestmöglichen Therapiedauer (bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 15 Tagen). Dazu kamen neue Warnhinweise mit spezieller Erwähnung der Gefahren für die Leber oder einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen potentiell hepatotoxischen Mitteln, sowie zusätzliche Kontraindikationen wie schwere Leberfunktionsstörungen (Leberzirrhose und Aszites).

Swissmedic hat im Rahmen einer Re-Evaluation für oral verabreichte Arzneimittel mit Nimesulid entschieden, die Indikationen der symptomatischen Behandlung von akuten Schmerzen und primärer Dysmenorrhö beizubehalten. Die Indikation der symptomatischen Behandlung lokalisierter Arthrosen an grossen Gelenken (Knie-, Hüftgelenk) ist dagegen nicht mehr zugelassen.

Ausserdem bestätigte im vergangenen Juni das „Committee for Medicinal Products for Human Use“ der EMA (European Medicines Agency), dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der kurzfristigen Behandlung von akuten Schmerzen und primärer Dysmenorrhö weiterhin positiv ist<sup>2</sup>.

Vor kurzem riefen die Zulassungsinhaberinnen der Präparate Aulin® 100 und Nisulid® 100 (Tabletten und Granulate) im Einvernehmen mit Swissmedic in einer HPC<sup>3</sup> (Health Professional Communication) ans medizinische Fachpersonal die zugelassenen Indikationen, die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sowie die hepatischen unerwünschten Wirkungen in Erinnerung. Diese Mitteilung wurde auch in der Schweizerischen Ärztezeitung und im PharmaJournal veröffentlicht.

<sup>1</sup> In der Schweiz zugelassene Arzneimittel: Aulin® 100 Tabletten und Beutel (Granulat) sowie Nisulid® 100 Tabletten und Beutel (Granulat). Siehe Arzneimittel-Kompndium der Schweiz: <http://www.kompndium.ch/>

<sup>2</sup>

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01712/index.html?lang=de>

<sup>3</sup>

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01805/index.html?lang=de>

## **Multaq® (Dronedaron): Erneute Evaluation des Risiko-Nutzen-Verhältnisses nach Signalen zu hepatischen, kardiologischen und pulmonalen Risiken**

**Verschiedene Sicherheitshinweise auf Leber-, Herz- und Lungenereignisse infolge einer Behandlung mit Dronedaron veranlassten die Schweiz und Europa seit Ende 2010, Massnahmen zur Risikominderung zu treffen und das Risiko-Nutzen-Verhältnis umfassend zu überprüfen. Die Ergebnisse der Evaluation in der Schweiz decken sich mit den Schlussfolgerungen der europäischen Experten, wonach das Risiko-Nutzen-Verhältnis für eine begrenzte Gruppe von Patienten nach wie vor positiv ist. Es handelt sich dabei um Personen mit nicht-permanentem Vorhofflimmern und ohne bestimmte Begleiterkrankungen, die klar als Kontraindikation gelten, wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz.**

Dronedaron ist ein Antiarrhythmikum und in der Schweiz seit 2009 zur Behandlung von Vorhofflimmern zugelassen. Dies ist die häufigste Form der Herzrhythmusstörung, vor allem bei älteren Personen. Das Risiko von Vorhofflimmern nimmt mit dem Alter und allenfalls vorhandenen Herzerkrankungen zu. Bei den 40- bis 50-Jährigen leiden weniger als 0,5 % der Bevölkerung unter Vorhofflimmern, bei den 80-Jährigen sind es 5–15 % [1]. Unterschieden wird zwischen paroxysmalem Vorhofflimmern (Dauer weniger als 7 Tage mit spontaner Rückkehr zum Sinusrhythmus, im Allgemeinen nach 24–48 Stunden), persistierendem Vorhofflimmern (Dauer mehr als 7 Tage, wobei meistens eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion erforderlich ist) und permanentem Vorhofflimmern (kein oder unwahrscheinlicher Erfolg einer Kardioversion).

## **Wirksamkeit und Sicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung**

Mehrere Studien haben die Wirksamkeit von Dronedaron in der Prävention von rezidivierendem Vorhofflimmern und für die Verlangsamung der Herzfrequenz bestätigt. In einer Vergleichsstudie erwies sich Dronedaron für die Beibehaltung des Sinusrhythmus jedoch als weniger wirksam als Amiodaron, allerdings bei einem besseren Sicherheitsprofil, insbesondere was die Nebenwirkungen auf die Schilddrüsen und das Nervensystem betrifft [2]. Hingegen eignet sich Dronedaron nicht zur medikamentösen Kardioversion [3].

## **Leberschädigungen**

Nachdem Ende 2010 zwei Fälle von notfallmässigen Lebertransplantationen aufgrund einer akuten Leberinsuffizienz nach 5- bis 6-monatiger Behandlung mit Dronedaron gemeldet worden waren, wurden die verfügbaren Daten neu überprüft. Die experimentellen und klinischen Studien vor der Zulassung hatten keine Hinweise auf Leberschädigungen ergeben. Sowohl in der Placebogruppe als auch in der mit Dronedaron behandelten Gruppe wies ein ähnlich geringer Anteil von Personen erhöhte Transaminasen auf. Die Arzneimittelinformation enthielt deshalb weder einen Hinweis auf eine mögliche Leberschädigung als unerwünschte Wirkung noch entsprechende Warnhinweise oder Vorsichtsmassnahmen. Die Prüfung der Meldungen über Leberschädigungen nach der Zulassung von Dronedaron ergab in seltenen Fällen, dass eine medikamentöse Ursache möglich oder wahrscheinlich ist. Der Mechanismus wurde zwar nicht vollständig geklärt, es wird jedoch eine Idiosynkrasie vermutet.

Weil diese Reaktionen unvorhersehbar sind, ist die Wirksamkeit von risikomindernden Massnahmen begrenzt, es wurden jedoch verschiedene Vorsichtsmassnahmen in die Arzneimittelinformation aufgenommen und auf der Website von Swissmedic veröffentlicht sowie dem medizinischen Fachpersonal mit einem Schreiben im Januar 2011 mitgeteilt.

## Kardiovaskuläre Ereignisse

Im Juli 2011 musste die Studie PALLAS, an der Patienten teilnahmen, die seit mindestens 6 Monaten unter permanentem Vorhofflimmern litten, abgebrochen werden. Der Grund war eine signifikante Zunahme von ungeplanten Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (HR: 1,97; CI 95 %: 1,44–2,70), Herzinsuffizienz-Episoden oder Hospitalisation (HR: 2,16; CI 95 %: 1,57–2,98), Schlaganfällen (HR: 2,32; CI 95 %: 1,11–4,88) und kardiovaskulären Todesfällen (HR: 2,11; CI 95 %: 1,00–4,49) [4].

Auf ihrer Website und mit einer direkten E-Mail der FMH an alle betroffenen Schweizer Ärzte und Ärztinnen, ordnete Swissmedic unverzüglich eine Reihe von Vorsichtsmassnahmen an, wobei sie insbesondere empfahl, keine neuen Behandlungen zu beginnen und Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern abzusetzen. Eine sorgfältige Evaluation der Herzfunktion vor dem Beginn oder der Weiterführung einer Behandlung mit Dronedaron wurde auch bei Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern empfohlen. Die Ärzteschaft wurde zudem angewiesen, besonders aufmerksam auf klinische Anzeichen für eine Herzinsuffizienz zu achten (Gewichtszunahme, Ödeme, Dyspnoe) und die Patienten entsprechend zu informieren, damit diese solche Anzeichen so früh wie möglich erkennen und melden [5]. Nach dieser Mitteilung versandte das betroffene Unternehmen Ende Juli 2011 zusätzlich ein Informationsschreiben per Post ans medizinische Fachpersonal [6].

Gleichzeitig eröffnete Swissmedic ein Verfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles auf der Grundlage der aktuellsten verfügbaren Daten zu den hepatischen, kardiovaskulären und pulmonalen Risiken (siehe unter „Diskussion und Schlussfolgerung“). Auf europäischer Ebene wurde das im Januar 2011 nach dem Bekanntwerden des Risikos von Leberschädigungen eingeleitete Evaluationsverfahren weitergeführt und auf die Risiken für das Herz-Kreislauf-System und die Lunge ausgeweitet.

## Lungenschaden

Es ist bekannt, dass Amiodaron eine pulmonale Toxizität aufweist. Im Gegensatz zu Amiodaron wurde bei Tierversuchen mit Dronedaron keine Lungentoxizität festgestellt. Seit der Zulassung wurden jedoch seltene Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Die Hälfte der Fälle war zuvor mit Amiodaron behandelt worden. Bei einem Teil der übrigen Fälle wurde Dronedaron als mögliche Ursache erwogen, es konnte jedoch kein eindeutiger ursächlicher Zusammenhang hergestellt werden. In der Arzneimittelinformation sind jedoch Vorsichtsmassnahmen erforderlich. Eine Behandlung mit Dronedaron ist künftig kontraindiziert bei interstitiellen Lungenerkrankungen einschliesslich Lungenfibrose sowie nach einer Behandlung mit Amiodaron, die eine Pneumopathie zur Folge hatte. Mit anderen Worten: Dronedaron kann nicht mehr als Alternative zu Amiodaron betrachtet werden, wenn vor der Behandlung ein Lungenschaden vorliegt.

## Zusammenfassung der Massnahmen zur Risikoverminderung

Die Arzneimittelinformation wird mit folgenden Massnahmen ergänzt:

### Indikationseinschränkung:

- Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern
- Verschreibung nur nach Prüfen von Behandlungsalternativen

### Kontraindikationen:

- Permanentes Vorhofflimmern
- Instabiler hämodynamischer Zustand
- In der Vorgeschichte oder aktuell bestehende Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- Hepatotoxizität oder Lungentoxizität im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron.



### Überwachung:

- Enge, regelmässige Überwachung der Herz-, Leber- und Lungenfunktion während der Behandlung mit Dronedaron
- Abbruch der Behandlung mit Dronedaron, falls bei einem Patienten ein Zustand auftritt, der einer Kontraindikation entspricht. Bei einem Rezidiv von Vorhofflimmern während der Behandlung sollte das Absetzen von Dronedaron in Betracht gezogen werden
- Regelmässige Überprüfung der Behandlung bei den Konsultationen.

### Diskussion und Schlussfolgerung

Der Fall Dronedaron ist ein anschauliches Beispiel dafür, wie sich bei einem funktionierenden Pharmacovigilance-System die einzelnen Komponenten ergänzen. Das System mit Spontanmeldungen hat seine Berechtigung erneut unter Beweis gestellt, da rasch zwei Fälle von sehr schweren Leberschädigungen identifiziert wurden. Es handelt sich dabei um eine seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung, die bei klinischen Versuchen vor der Zulassung praktisch nicht identifizierbar ist. Es wurde unverzüglich eine Re-Evaluation der Sicherheit des Arzneimittels und eine Ergänzung der Vorsichtsmassnahmen mit entsprechenden Warnhinweisen in der Arzneimittelinformation eingeleitet.

Nach einer Analyse der Spontanmeldungen wurden ausserdem neue Vorsichtsmassnahmen bei Lungenschäden beschlossen. Auch wenn sich aufgrund dieser Daten fast nie ein eindeutiger kausaler Zusammenhang herstellen lässt, sind sie unabdingbar, um unbekannte unerwünschte Wirkungen zu identifizieren, Hypothesen zu formulieren und Massnahmen zur Verbesserung der Sicherheit des Arzneimittels umzusetzen.

Die klinischen Versuche nach der Zulassung sind ein weiteres wichtiges Element des Pharmacovigilance-Systems. Im vorliegenden Fall sollte die PALLAS-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels für die im Allgemeinen nicht anerkannte Indikation „permanentes Vorhofflimmern“ nachweisen. Die signifikante Zunahme von kardiovaskulären

ereignissen bei den Zwischenanalysen führte zum sofortigen Abbruch der Studie und den aktuellen Anwendungsempfehlungen.

Schnelles Handeln, ergänzende Studien und Analysen, eine offene Kommunikation und eine gute Koordination aller Beteiligten haben es ermöglicht, rasch über die wesentlichen Sicherheitsmassnahmen zu informieren und die Anwendungsbedingungen eines Arzneimittels zu präzisieren, das für eine ganz bestimmte Patientengruppe beim schwierig zu behandelnden Problem des Vorhofflimmerns nach wie vor von Nutzen ist.

### Referenzen

1. Camm A.J. et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation - The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010. 31(19): p. 2369-2429.
2. Le Heuzey, J.Y., et al., A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. 21(6): p. 597-605.
3. Touboul, P., et al., Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*, 2003. 24(16): p. 1481-7.
4. Connolly, S.J., et al., (2011) Dronedaron in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1109867.
5. Multaq® (Dronedaron) – Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. 2011. Available from: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01481/index.html?lang=de>
6. MULTAQ® (Dronedaron): Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. 2011. Available from: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01749/index.html?lang=de>

**PML: Gefahr erkannt –  
Gefahr gebannt?**

Die Progressive Multifokale Leukoencephalopathie ist eine demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die in der Mehrzahl der Fälle bleibende Schäden hinterlässt oder tödlich verläuft. Erreger ist das JC-Virus, ein DNS-Virus, das zu den Polyomaviren gehört. Ende der 50er Jahre erstmals bei Patienten mit Tumoren des lymphatischen Systems und Leukämien beschrieben, wurde diese opportunistische Infektion in den 80er Jahren eine der AIDS-definierenden Krankheiten und ist heute oft eine unerwünschte Wirkung neuer potenter Medikamente mit immunsuppressiver Wirkung, sei es bei Patienten mit Organtransplantation, mit schweren Autoimmunkrankheiten oder onkologischen Leiden. Ein wichtiger Verursacher ist Natalizumab (Tysabri®), das in der Schweiz als Reservemedikament bei schwerer Multipler Sklerose (hohe Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Interferon beta) und bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender MS – unter strengen Vorsichtsmassnahmen – zugelassen ist.

Eine erhebliche Zahl von Erkrankungen gibt es auch unter Rituximab (MabThera®), das bei Non-Hodgkin-Lymphom, aber auch bei therapieresistenter rheumatoider Arthritis zugelassen ist.

Seit unserer Mitteilung im Vigilance Newsletter Nr. 5 vom Juni 2010 können wir hier über erste konkrete Fortschritte und die laufenden Initiativen berichten, um die Kenntnisse über PML allgemein und in Verbindung mit Natalizumab zu verbessern.

**„Transatlantic workshop: drug-related progressive multifocal leukoencephalopathy“**

PML ist schwer zu erforschen. Es gibt kein adäquates Tiermodell. Die Krankheit ist – glücklicherweise – selten. Um dennoch Fort-

schritte zu erzielen, müssen die Anstrengungen im Bereich der Forschung (zwischen Neurologen, Neuropathologen, Infektiologen, Virologen, Immunologen, Pharmakologen...), aber auch deren Unterstützung durch die Pharmaindustrie, Medikamenten- und Gesundheitsbehörden gebündelt und koordiniert werden. Die European Medicines Agency (EMA) und die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) organisierten deshalb am 25./26. Juli 2011 gemeinsam einen zweitägigen Workshop in London, wo sich alle Interessengruppen („Stakeholder“) mit Experten aus verschiedenen Lagern austauschen konnten. Es trafen sich mehr als 150 Exponenten aus Forschung, Klinik, Industrie, Behörden und Patientenvertreter. Nach einer Bestandsaufnahme im ersten Teil war der zweite der Beschaffung der Mittel, der weiteren Planung und der Koordination gewidmet.

In 8 Themenblöcken („Sessions“) wurden behandelt:

- PML as an adverse event of immunobiologicals
- The regulatory role – a collaborative approach
- Treatment of drug-induced PML
- Ongoing research in PML
- Research agendas
- Building collaboration
- Funding of research
- Keeping abreast of progress for the benefits of public health

EMA und FDA haben damit im Dienste der öffentlichen Gesundheit den Ziel führenden Ansatz gewählt, Neuland betreten und Ungewöhnliches gewagt. Der unmittelbare Erfolg der Tagung gibt ihnen recht; den Patienten ist zu wünschen, dass diese langfristig Früchte trägt und zu weiteren ganz konkreten Ergebnissen im Sinne der formulierten Teilziele führt: „predict, prevent, treat“.

### **Predict/prevent - Test zur Erfassung der Virusträger**

Es wird mit Hochdruck an der Entwicklung von Präventionsstrategien und Surrogatmarkern für die PML gearbeitet. Zu unterscheiden sind virologische und immunologische Marker. Bei den virologischen Markern gibt es publizierte Untersuchungen mit einem einstufigen und einem zweistufigen ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) zum Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern im Blut.

In naher Zukunft ist damit zu rechnen, dass nicht nur wenige Referenzlabore auf der Welt Proben analysieren können, sondern dass sich eine gewisse Flächendeckung und damit hoffentlich auch Kostenreduktion einstellen.

Die Testung auf Anti-JCV-Antikörper im Blut wird bereits routinemässig vor Beginn einer Behandlung mit Natalizumab eingesetzt und anschliessend in jährlichem Abstand wiederholt. Bei negativem Test ist das Risiko, unter Natalizumab eine PML zu entwickeln, sehr gering. Ist dieser positiv und liegen weitere Risikofaktoren vor – vorangehende immunsuppressive Therapie oder mehr als 2 Jahre Natalizumab – erhöht sich das Risiko stark und erreicht, wenn alle 3 Faktoren vorliegen, den Prozentbereich.

Inzwischen wird PML früher vermutet und diagnostiziert.

### **Treat – Behandlungsoptionen, zur Zeit beschränkt auf das „immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)“**

Zur Zeit gibt es keine spezifische Behandlung gegen die JCV-Infektion.

Jedoch hat der frühzeitige Einsatz hoch dosierter Steroide zur Vorbeugung und Behandlung des gefürchteten „immune reconstitution inflammatory syndrome“ (IRIS) (zusammen mit der früheren Diagnosestellung der PML) die Prognose der PML bei Tysabri-Patienten verbessert.

### **Erfassung behandelter Patienten in Registern**

In Europa arbeiten fünf länderspezifische bzw. auf Natalizumab konzentrierte Register (erfasste Patienten): Schweden (1481), Dänemark (828), Frankreich (circa 3000), Italien (4927), Österreich (811). Ziel jedes Registers sollte sein, Patienten mit einem bestimmten Hauptkriterium möglichst vollständig zu erfassen und weiterzuverfolgen. Kein bestehendes (PML-)Register schafft eine Erfassungsrate von annähernd 100 %. Jedes Land hat seine Besonderheiten und rechtlichen Hürden.

In unserem Land laufen Anstrengungen zur systematischen Erfassung von Natalizumab-behandelten Patienten.

### **Fazit**

Unter den risikomindernden Massnahmen ist die Einführung des Antikörper-Nachweises im Blut die wichtigste. Fortschritte wurden auch erzielt bei der Identifikation von Risikofaktoren, der früheren Diagnosestellung von PML sowie der Vorbeugung und Therapie von IRIS.

Die Antwort auf die Eingangsfrage kann lauten: Das Ziel, das individuelle PML-Risiko deutlich zu reduzieren, ist näher gerückt.

### III: Arzneimittelsicherheit/Vigilance und KLV

#### ***In welchem Bereich arbeiten die Abteilungen Arzneimittelsicherheit, resp. die Einheit Vigilance und die Abteilung Klinische Versuche (KLV) eng zusammen?***

SUSARs (suspected unexpected serious adverse reactions) sollen von den Sponsoren, analog den Meldungen unerwünschter Wirkungen von zugelassenen Arzneimitteln, an die Abteilung Arzneimittelsicherheit, Einheit Vigilance, von Swissmedic gemeldet werden. Hier werden sie tabellarisch registriert und an die Abteilung KLV weitergeleitet, wo anschliessend die Begutachtung der SUSARs und die Entscheidung erfolgt, ob weitere Massnahmen, wie beispielsweise ein Protokoll-Amendment, in die Wege geleitet werden müssen.

#### ***Welche SUSARs sollten gemeldet werden?***

Es sollte die Definition eines SUSARs erfüllt sein, d.h. es muss sich um ein schwerwiegendes, wahrscheinlich durch die verabreichte Substanz hervorgerufenen, und unerwartetes Ereignis im Rahmen eines klinischen Versuchs handeln.

Hierzu ein Beispiel: Wenn eine Lungenembolie im Rahmen einer Lenalidomid-Behandlung bei einem Tumorpatienten aufträte, würde es sich zwar um ein schwerwiegendes und wahrscheinlich auch durch die Substanz mitbedingtes, jedoch nicht um ein unerwartetes Ereignis handeln. Denn im Nebenwirkungsspektrum von Lenalidomid sind in der Fachinformation sowohl Thrombosen als auch Lungenembolien beschrieben. Allerdings muss bei einem Tumorpatienten immer mit einem solch thrombogenen Ereignis gerechnet werden, da sich bei diesen Patienten weitere eine Thrombose begünstigende Faktoren, wie die Grunderkrankung und Immobilität, addieren.

Somit müsste dieser Fall nicht als SUSAR gemeldet werden.

Hierin unterscheidet sich das Meldewesen bei der KLV und der Vigilance jedoch, denn beim Spontanmeldewesen der Vigilance sollten auch schwerwiegende erwartete sowie nicht schwerwiegende, unerwartete Ereignisse rapportiert werden.

Träte diese Lungenembolie hingegen nach Einnahme der Substanz Rivaroxaban auf und wäre dieses Ereignis vom Prüfarzt in Zusammenhang mit diesem Medikament beurteilt worden, würde es sich um einen SUSAR handeln. Denn obwohl Thrombozytose als mögliche Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt wird, wäre ein Ereignis im Schweregrad einer Lungenembolie unerwartet.

Eine weitere wichtige Rolle spielt das Land, in dem ein SUSAR aufgetreten ist. Bei der Vigilance sollten nur SUSAR-Meldungen eingehen, die in der Schweiz aufgetreten sind.

#### ***Werden auch periodische Reportings gefordert?***

In der Schweiz muss laut Vklin, Art. 23, Punkt 4, der Sponsor dem Institut einmal jährlich eine Liste mit allen schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Vorkommnissen (SAEs und SUSARs) vorlegen. Diese Daten werden in einem sogenannten ASR (Annual Safety Report) oder DSUR (Development Safety Update Report) erstellt. Durch diese Berichte kann der Sponsor in regelmässigen Abständen das Risiko-Nutzen-Profil der getesteten Substanzen evaluieren. Die Berichte können in Papierform oder als CD eingereicht werden. Aus dem Begleitschreiben muss klar hervorgehen, was in der Schweiz im letzten Jahr gemeldet wurde, sowie allenfalls weitere Massnahmen, die der Sponsor durchführt.

## IV: Tagungen

### Swisstransfusion 2011 – Synergieeffekte durch gemeinsame Tagung

8. und 9. September 2011 in Fribourg

Am 8. und 9. September 2011 hat in Fribourg unter dem Titel Swisstransfusion 2011 die erste gemeinsame Tagung von **Blutspende SRK Schweiz**, **Schweizerischer Vereinigung für Transfusionsmedizin** und **Swissmedic** stattgefunden. Alle drei Institutionen versprechen sich durch die gemeinsame Ausrichtung und Präsenz eine weitere Verbesserung der Transfusionsicherheit.

Paul Pugin, Kongresspräsident und Direktor des Regionalen Blutspendedienstes Fribourg; Annetarie Huber-Hotz, Präsidentin SRK; Eduard Belser, VR-Präsident Blutspende SRK Schweiz; Rudolf Schwabe, Direktor Blutspende SRK Schweiz; Behrouz Mansouri, Präsident SVTM und Jürg Schnetzer, Direktor Swissmedic; unterstrichen mit ihren einleitenden Worten die Bedeutung der Zusammenarbeit der drei veranstaltenden Institutionen.

Die Blutspende SRK Schweiz stellt die ständige Versorgung der Gesundheitsdienste unseres Landes mit labilen Blutprodukten in allen Lagen sicher. Die SVTM (Schweizerische Vereinigung für Transfusionsmedizin) fördert die Wissenschaft, die Zusammenarbeit und die Vernetzung mit anderen Fachgesellschaften im Bereich der Transfusionsmedizin. Swissmedic stellt sicher, dass Heilmittel in der Schweiz qualitativ einwandfrei, wirksam und sicher sind und überwacht auch die Herstellung und die Anwendungssicherheit von Blutkomponenten. Durch das Haemovigilance-Meldesystem werden jährlich über 1000 Meldungen von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Bluttransfusionen erfasst, analysiert und gegebenenfalls Massnahmen eingeleitet.

Die erste gemeinsame Tagung zeigt, wie das Ziel der Sicherheit von Blutspendern und Patienten durch erfolgreiche Zusammenarbeit noch besser erreicht wird.

Am ersten Kongresstag wurden aktuelle Themen aus der Transfusionsmedizin sowie nationale und internationale Projekte vorgestellt. Zur Einführung der Pathogeninaktivierung bei Thrombozytenkonzentraten in der Schweiz präsentierte B. Mansouri, Bern, einen umfassenden Rückblick, wobei er die Nutzen-Risiko-Bewertung im Kontext nationaler und internationaler wissenschaftlicher Daten darstellte. Weitere Referate befassten sich mit Themen rund um die Blut- und Stammzellspende, darunter die Spendermotivation sowie ethische und rechtliche Aspekte der Betreuung von Spendern.

Der Morgen des zweiten Tages wurde vom Swissmedic Haemovigilance-Team organisiert. Der aktuelle Stand der Haemovigilance wurde mit Daten, interaktiven Fallbesprechungen und einem Erfahrungsaustausch zur Analyse und zum Feedback von Near Miss Ereignissen vorgestellt. Die Vorstellung von innovativen Behandlungsstrategien, Grundlagen zur Entwicklung von Transfusionsrichtlinien und Erfahrungen mit systematischer Spender-Vigilance gaben einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen und Aufgaben der Haemovigilance.

Der Kongress wurde mit zahlreichen Beiträgen zu aktuellen transfusionsmedizinischen Forschungsprojekten in der Schweiz abgerundet. Die drei Institutionen sind sich darin einig, die gemeinsame Ausrichtung in den nächsten Jahren fortzusetzen.

## Post-Approval-Summit

21. und 22. September 2011 in Zürich

Dieses Seminar findet seit einiger Zeit jährlich einmal in den USA und in Europa statt. Der Veranstalter „Outcome“ ([www.outcome.com](http://www.outcome.com)) ist ein kommerzieller Anbieter von Informationen zu allen Aspekten von Studien nach der Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, entstanden 1998 als Spin-off der Harvard Medical School in Boston.

Post-approval-Studien gewinnen besonders im Rahmen von Risk Management zur kontinuierlichen Evaluation der Sicherheit und im Rahmen der Kostenerstattungs-Problematik zur vergleichenden Evaluation der Wirkung („effectiveness“ im Gegensatz zu „efficacy“) stark an Bedeutung. Eine notwendige und in der Zwischenzeit fortgeschrittene Entwicklung ist die Steigerung der Qualität und das Setzen verbindlicher Standards für diese Studien. Dieser Studientyp umfasst vielfältige Designs, inklusive des gesamten Spektrums der Pharmako-Epidemiologie, und hat gegenüber den randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial RCT) den Vorteil, einen wesentlich besseren Einblick in die Verhältnisse des klinischen Alltags zu erlauben. Dieser „Real World“ Aspekt kann je nach Fragestellung die Nachteile gegenüber dem Goldstandard RCT, dem typischen Design von Zulassungsstudien, kompensieren oder sogar überwiegen. Exemplarisch kann man vom Abwägen zwischen den beiden Hauptproblemen des jeweiligen Studientyps sprechen, den stringenten Aus- und Einschlusskriterien bei den RCTs und den Confoundern mit vielfältigem Bias-Potential bei allen anderen Studien. Schliesslich sind RCTs zur Klärung bestimmter Fragestellungen nach der Zulassung oft nicht durchführbar, z. B. wegen des Gesamtaufwands und Problemen der Rekrutierung, oder auch aus ethischen Gesichtspunkten.

Die Referentinnen und Referenten kamen von der Industrie, EU-Behörden und Universitäten. In aller Kürze folgen hier einzelne Schlaglichter aus einem Teil der Vorträge.

### Lode Dewulf, MD, UCB Pharma

Er gab einen didaktisch ausgezeichneten Überblick aus der Managementperspektive eines Unternehmens, in vielerlei Hinsicht übertragbar auf diverse Berufsfelder bzw. Organisationen.

Besonders bemerkenswert waren:

- die Darstellung zum schwindenden Einfluss der „Key Opinion Leaders“ (KOL) seit den 80er Jahren und seinen Gründen, wie Entwicklung der behördlichen Regulierung betreffend Zulassungsanforderungen, Kostenerstattung und Interessenkonflikten, sowie dem Aufkommen des Internets und der Social Media;
- das Prinzip RACI als Grundlage für erfolgreiches Teamwork: „Responsible are those who execute, Accountable is the one (!) in charge who makes it happen, Consulted by those who provide input, Informed all who need to be informed“.

### Richard Gliklich, MD, Summit Chairperson, Professor Harvard Medical School, President „Outcome“

Er beschrieb ausführlich das Thema Patientenregister einschliesslich Definitionen, Aspekte der Planung und des Designs, des Datenmanagements und der Auswertung.

Besonders bemerkenswert waren:

- die Definition eines Patientenregisters: „an organised system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical or other), that evaluates specific outcomes for a popula-

tion defined by a particular disease, condition or exposure, and that serves a predetermined scientific, clinical or policy purpose.”

- die Vorstellung der zweiten Ausgabe der Anleitung des US-Gesundheitsministeriums HHS, „Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide“, ein umfassendes Werk mit Beiträgen von Industrie, Universitäten, Ärztegesellschaften, Versicherern, und Regierung. Das mit Fallbeispielen versehene Buch mit über 300 Seiten ist auch kostenlos als PDF-Dokument auf dem Internet verfügbar.

### **Jérôme Boehm, Health and Consumers Directorate, EU-Commission**

Er diskutierte in seinem Referat die Probleme und Lösungsansätze für grenzüberschreitende Register, welche selbst innerhalb der EU nicht einfach gelagert sind. Als Beispiele wurden Register für Karzinome und für seltene Erkrankungen vorgestellt. Haupthindernisse sind die nationalen Unterschiede bei Datenschutz-Gesetzen, der Entwicklungsstand von Electronic Health Records (EHR), und die Anforderungen an teilnehmende ÄrztInnen sowie Ethik-Kommissionen. Gleichzeitig besteht ein wachsender Bedarf für internationale Register aus medizinischer, politischer und finanzieller Sicht. Register, zum Beispiel für seltene Erkrankungen, können nur multinational sinnvoll sein. Es besteht Handlungsbedarf auf Seiten des Gesetzgebers.

### **Nancy Dreyer, PhD, MPH, Senior Vice President “Outcome“**

Ihr Thema war Comparative Effectiveness Research (CER). Da kein direktes PV-Thema, hier keine weiteren Bemerkungen ausser der wichtigen Erinnerung daran, dass auch RCTs nicht völlig frei von Bias sind: Mögliche Verzerrungen können unter anderem entstehen durch die Wahl der Population, die Wahl der Endpunkte und der Messmethoden, sowie die selektive Publikation.

### **Stella Blackburn, MA, MSc, European Medicines Agency (EMA)**

Sie stellte in klar strukturierter Form die Neuerungen bei den EMA Risk Management Guidelines und Qualitätsstandards für epidemiologische Studien dar. Es handelt sich um ein sehr grosses Projekt mit den „bedeutendsten Änderungen in der Pharmakovigilanz seit Bestehen der EMA“, welche im Rahmen der neuen PV-Gesetzgebung in der EU im Juli 2012 in Kraft treten sollen. Einbezug des Nutzens und verbesserte Transparenz sind die zwei wichtigsten Schlagworte für dieses Unterfangen.

Hervorzuheben:

- Bezüglich methodologischen Standards soll ein „Siegel“ des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) bestmöglich Neutralität und wissenschaftliche Qualität garantieren, um öffentliches Vertrauen zu stärken bzw. wiederherzustellen.
- Ein Risk Management Plan (RMP) wird für alle Neuanmeldungen von Arzneimitteln Pflicht. Seine Struktur wird sieben Teile umfassen und einen modularen Aufbau haben, um grössere Flexibilität und bessere Interaktion mit dem PSUR zu ermöglichen, unter gleichzeitiger Vermeidung doppelter Arbeit auf Seiten der Industrie und der Behörden. Neu sind insbesondere die Teile Zusammenfassung der Wirksamkeit (auf einer Seite!) und Planung von Effectiveness- und Langzeit-Wirksamkeitsstudien.
- Eine Zusammenfassung des RMP wird publiziert. Die Firmen müssen diesen öffentlichen Teil schreiben, der dann von der EMA kontrolliert und gegebenenfalls editiert wird. Diese Zusammenfassung muss in Laiensprache verfasst sein und neben den Risiken auch den Nutzen des Produkts erläutern.
- Das bisherige Volume 9A der EMA-Guidelines soll durch ein Dokument Good Vigilance Practice (GVP, Bezeichnung in Anlehnung an die ICH Standards GCP, GMP, etc.) ersetzt werden. Die nächste grössere Konsultation zu den Entwürfen findet im Januar 2012 statt.

- Ein öffentliches elektronisches Register für Sicherheitsstudien wird eingeführt, insbesondere für alle zu einem PV-Plan gehörenden Studien. Dieses Register soll offen sein für alle, jedoch werden Studien aus ENCePP-Zentren mit einem entsprechenden Zertifikat gekennzeichnet.

**Miriam Sturkenboom, PhD, Professor of Pharmacoepidemiology, Erasmus University, NL**

In ihrem Vortrag wurden die Probleme und auch positiven Zukunftsaussichten des Risk Managements nach der Zulassung dargestellt.

Hervorzuhebende Botschaften:

- Risikomindernde Massnahmen müssen sorgfältig erwogen werden, da eine reine Mengenausweitung dazu führt, dass sie von Ärzten und Patienten ignoriert werden.
- Nach wie vor ein grosses und kaum gelöstes Problem ist die Messung der Effektivität solcher Massnahmen.
- „Unite forces“ anstatt Meta-Analysen vieler verschiedener fragmentierter Studien. Das heisst grosse Netzwerke von Datenbanken zu implementieren, wie bereits begonnen in den Projekten PROTECT und SENTINEL.
- Eine auf elektronischen Krankenakten beruhende Datenbank mit ca. 30 Mio. Patienten wird in Zukunft die Arzneimittelsicherheits-Forschung in der EU voranbringen.

Das inhaltlich und rhetorisch aussergewöhnlich hohe Niveau fast aller Referenten bei diesem Post-Approval-Summit war im Vergleich zu vielen anderen Seminaren beeindruckend. (Es gibt keine Verbindung zwischen dem Autor dieses Berichts und dem Veranstalter „Outcome“).

**Auszug der wichtigsten Internet-Quellen:**

- *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*  
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=531&pageaction=displayproduct>
- Homepage ENCePP: <http://www.encepp.eu/>
- Neue PV-Direktive der EU: [http://www.ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://www.ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)  
Weitere wichtige Themen wie z. B. Medical Devices, Health Technology Assessment (HTA) und Cooperation on rare diseases sind ebenfalls auf der EU-Website <http://www.ec.europa.eu/health/> zu finden.



## Jahrestagung der International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

25.–28. Oktober 2011 in Istanbul

Vom 25.–28. Oktober 2011 hat die International Society of Pharmacovigilance (ISoP) in Istanbul ihre 11. Jahrestagung abgehalten. Nachfolgend einige persönliche Eindrücke:

Getreu der Definition der Pharmacovigilance der WHO – „*the science and activities relating to the detection, understanding and prevention of adverse effects and any other drug related problem*<sup>1</sup> – befasst sich die ISoP mit einem breiten Spektrum von Problemen der Arzneimittelsicherheit und allen Schritten, beginnend bei ihrer Erfassung bis hin zu den Massnahmen, um ihnen zu begegnen. Dies steht im Gegensatz zur International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), deren Fokus auf pharmako-epidemiologischen Studien liegt.

### Spontanerfassung

Die Spontanerfassung blickt heute, zumindest in Pionierländern wie England, auf fast ein halbes Jahrhundert ihres Bestehens zurück. Grund, über die Zukunft nachzudenken. Ein kürzlich im Internet publizierter Bericht aus den USA<sup>2</sup> identifiziert heute noch wichtige Hindernisse bei den Methoden, den Verantwortlichen, der „Disposition“ der potentiellen Melder und vor allem beim gegenseitigen Verständnis. Es gilt bei der gegenseitigen Kommunikation und bei der Ausbildung der Melder anzusetzen. Aber auch bei Technik und Management – z.B. online reporting, wie es in der Schweiz erfolgreich für die Pandemie-Impfstoffe eingesetzt wurde. Alle Punkte stehen auch auf der Planungs-Agenda der Swissmedic.

Ein kurzer Swissmedic-Beitrag versuchte ein verbreitetes Fehlkonzent zu korrigieren – die Idee, dass Pharmacovigilance sich primär mit neuen Arzneimittelrisiken befasse. Beispiel: die vor mehreren Jahren entdeckten systemischen nephrogenen Fibrosen nach Anwendung Gadoliniumhaltiger Kontrastmittel bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Im Alltag betreffen Pharmacovigilance-Signale aber meist neue Aspekte bekannter Arzneimittelrisiken, wie wir anhand einer Analyse der Spontanmeldungen zu venösen Thromboembolien (VTE) unter hormonalen Kontrazeptiva aufzeigten. Dabei geht es um ein breites Spektrum von Problemen, so namentlich Risikofaktoren für UAW – mehr als ein Drittel der Frauen mit VTE wiesen einen oder mehrere Risikofaktoren auf, bzw. bei 6 der 11 Todesfälle. Oder das Signal betrifft Charakteristika der unerwünschten Wirkung (z.B. onset latency, Schweregrad, Symptome...). Oder es geht um Probleme der Verschreibung und Anwendung – gerne hätten wir aus den Meldungen mehr darüber erfahren, wie die Anwenderin informiert war, ob sie die Warnhinweise in der Patienteninformation verstanden und berücksichtigt hatte, fanden dazu jedoch nur in Einzelfällen Informationen. Ein ungewöhnliches, aber wichtiges Signal bei den Kontrazeptiva betraf die Diagnose der unerwünschten Wirkung. Es ist eine Herausforderung für den Arzt, die Diagnose der Lungenembolie früh genug zu vermuten – zwischen ersten Symptomen und Diagnose der Lungenembolie vergingen bei 55 diesbezüglich dokumentierten Meldungen mehr als 5 Tage. VTE sind bei jungen Frauen, die kein hormonales Kontrazeptivum nehmen, selten. Gemäss einer neuen dänischen

<sup>1</sup> WHO Technical Report No 498 (1972)

<sup>2</sup> Berniker Jessamin S., *Spontaneous reporting Systems: Achieving: Less Spontaneity and more reporting available from Leda at Harvard Law School.* <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/363/Berniker.html>

Studie<sup>3</sup> beträgt ihre Inzidenz 2.1/10'000 pro Jahr bei 20–24-Jährigen. Im Alter von 40–44 Jahren steigt sie auf mehr als das Doppelte (4.8/10'000 pro Jahr) und ist gleich hoch wie bei einer 20–24-Jährigen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum einnimmt. Das heisst, der Arzt hat eine etwa 20-jährige Frau vor sich, die aber das VTE-Risiko einer über 40-Jährigen aufweist. Es ist entscheidend, dass die Anwenderin, die ihn wegen Beschwerden aufsucht, ihn über die Einnahme der Pille informiert – und dass der Arzt danach fragt. Bei Frauen zwischen 40 und 44 Jahren schliesslich, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum einnehmen, steigt die VTE-Inzidenz auf 15.2/10'000 pro Jahr.

Spontanerfassung war auch das entscheidende Instrument zur Überwachung der Impfkampagnen gegen die pandemische Influenza H1N1. Jerry Labadie, Senior Safety Specialist des Uppsala Monitoring Centre, und dort zuständig für Vaccine Pharmacovigilance, gab einen Überblick über die erfassten Sicherheitsprobleme und die „lessons learned“. Das nach Abschluss der nationalen Impfkampagnen erfasste Risiko der Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen belegt die Notwendigkeit einer spezifischen Überwachung, wenn Medikamente, mit deren Anwendung allgemein oder bei Subgruppen noch beschränkte Erfahrung vorliegt, im Rahmen einer Pandemie in kurzer Zeit in der ganzen Bevölkerung oder grossen Teilen zum Einsatz kommen.

### Women's health

Valerie Beral, Leiterin der Cancer Epidemiology Unit der Universität Oxford und Autorin der bekannten WHI-Studie, gab einen Überblick aus epidemiologischer Sicht über Langzeiteffekte häufig eingesetzter „women's medicines“.

- Dabei wurde bei den ersten Antibabypillen angefangen, deren Anwenderinnen heute meistens in Entwicklungsländern leben,
- über Hormonersatztherapie, die in den 1990er Jahren von 30–40 % der Frauen in den Industrieländern angewendet und nach Publikation der WHI-Studie 2002 stark zurückgedrängt wurde,
- zu den Bisphosphonaten, die zunehmend bei über 60-jährigen Frauen zur Prophylaxe der Osteoporose eingesetzt werden.

Kurzvorträge zu Risiken verschiedener hormonaler Kontrazeptiva und die regulatorischen Konsequenzen – früh genug, eingreifend genug? - wurden zum Gegenstand einer lebhaften Diskussion.

Register werden zunehmend und für unterschiedliche Fragestellungen in der Pharmacovigilance eingesetzt, nicht nur zum Monitoring von Wirkung und Risiken von Orphan Drugs (definiert als wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten)<sup>4</sup>. Der Begriff wird breit für Datensammlungen verwendet, die eine definierte Kohorte von Personen (z. B. Anwender eines Medikaments, Erkrankte mit bestimmten Diagnosen, Schwangere, Kunden einer Versicherung, etc.) betreffen. Nancy Dreyer gab einen Überblick über die Möglichkeiten und Einschränkungen ihrer Verwendung in der Pharmakoepidemiologie. Entscheidend sind die Datenqualität und die Frage, ob die interessierenden Parameter erfasst sind. Die „relevant outcomes during the time period of interest“ müssen erfasst sein, wichtige Subgruppen identifizierbar und mögliche Verfälschungen, besonders „bias by indication“, geklärt werden können. Eine aktuelle umfassende Publikation zu diesen Fragen, bei der die Referentin Mitherausgeberin war, ist auf dem Internet zugänglich.<sup>5</sup>

<sup>3</sup> Lidegaard et al., Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 doi: 10.1136 (online publication)

<sup>4</sup> Gemäss Artikel 4 der Verordnung über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) vom Juni 2006

<sup>5</sup> Gliklich RE, Dreyer NA, editors., *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd edition, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Sep*

<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=531&pageaction=displayproduct>

Demet Aydinkarahaliloglu, Leiter des türkischen Pharmacovigilance-Zentrums, stellte ein interessantes System vor, das ein laufendes Monitoring des exponierten Kollektivs und der UAW ermöglichte. Es wurde bei neuen Medikamenten (u. a. Rivaroxaban und Fingolimod) eingesetzt. Der Arzt füllt eine „web-based prescription“ aus und erhält auf der Homepage die wichtigen Informationen und Entscheidungshilfen zur Verordnung. Die relevanten Angaben sind anschliessend bei Behörde und ZulassungsinhaberIn registriert. Zur Meldung unerwünschter Wirkungen, die natürlich möglichst systematisch erfolgen muss, verwendet er dieselbe Homepage.

Auch Grundsatzthemen fehlten nicht, wie die Frage einer Definition von „preventability“ von UAW sowie entsprechende Beurteilungskriterien. Hier sei auf die Publikationen der Autoren verwiesen.<sup>6,7</sup>

---

<sup>6</sup> Ferner RE et al., *EIDOS A mechanistic classification of adverse drug effects*. *Drug Safety* 2010;33(1):13-23

<sup>7</sup> Aronson JK et al., *Joining the DOTS. New approach to classifying adverse drug reactions*. *BMJ* 2003;327:1222-5

---

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

[Caelyx, Infusionskonzentrat](#)

08.12.2011

[Noratak – Aktualisierung der Nutzen-Risiko Beurteilung und Marktrückzug](#)

08.12.2011

[Wichtiger Schritt im Kampf gegen Designer-Drogen](#)

06.12.2011

[Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln – Empfehlungen Swissmedic](#)

05.12.2011

[HPC - Revatio \(Sildenafil\) - Erhöhtes Mortalitätsrisiko von pädiatrischen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie \(PAH\) bei der Verwendung höherer Dosen von Revatio](#)

01.12.2011

[HPC – 58'245 STRATTERA \(Atomoxetin\)](#)

30.11.2011

[Primperan \(Metoclopramid\) – Kontraindikation für Kinder unter 1 Jahr und Marktrückzug der rein pädiatrischen Formulierungen](#)

23.11.2011

[International Conference on Harmonisation \(ICH\) Meeting in Sevilla, Spanien](#)

21.11.2011

[Methergin, Tropflösung 0,25 mg/ml: Lieferstopp wegen Medikationsfehlern / Injektionslösung 0,2 mg/ml: wichtige Sicherheitsinformationen in Zusammenhang mit der intramuskulären/intravenösen Anwendung](#)

17.11.2011

[Xigris \(rekombinantes humanes Aktiviertes Protein C \[Drotrecogin alfa\]\) – Information zu Marktrückzug wegen ungenügender Wirksamkeit](#)

11.11.2011

[Vorkommnisse mit Medizinprodukten melden – Sicherheit verbessern \(Schweizerische Ärztezeitung 2011;92:45, Seiten 1732-1733\)](#)

10.11.2011

[Aktueller Stand bei Zulassungen von homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln ohne Indikation](#)

31.10.2011

[Elektronischer Austausch von ICSR](#)

27.10.2011

[Schweiz und Irland arbeiten bei Heilmitteln zusammen](#)

27.10.2011

[Xigris \(rekombinantes humanes Aktiviertes Protein C \[rhAPC\]\) – Information zu Marktrückzug wegen ungenügender Wirksamkeit](#)

25.10.2011

[Gemeinsam gegen Medikamente mit schmutziger Vergangenheit](#)

25.10.2011

[Einschränkung der Indikationen für AULIN® 100 und NISULID® 100 \(Tabletten und Granulat\) zur Erhöhung der Sicherheit](#)

17.10.2011

[Aktionswoche gegen Medikamente, die töten können](#)

29.09.2011

[Weniger Antibiotika in der Veterinärmedizin](#)

20.09.2011

[Serotonin-Syndrom als Folge der Interaktion von intravenös verabreichtem Methylenblau \(MB\) mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern](#)

29.07.2011

[Zusammenfassung der Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen in der Schweiz in den letzten 10 Jahren \(2001-2010\)](#)

29.06.2011

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, Thomas Munz, Helena Bill

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