



## In dieser Ausgabe:

- Hypersensitivität und HLA-Komplex..... 3
- Fingolimod..... 4
- Avastin-Fälschungen.....6
- Firmenfachtagung..... 25

## 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)

## Inhalt

Editorial.....	1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance.....	3
Statistischer Rückblick 2011.....	7
Humanarzneimittel-Vigilance.....	7
Haemovigilance.....	9
Vaccinovigilance.....	14
Tierarzneimittel-Vigilance.....	22
Tagungen.....	25
Informationen zur Arzneimittelsicherheit – publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	27

## EDITORIAL

### Pharmacovigilance – Schnelle Information und gesicherte Daten

Liebe Leserin, lieber Leser

Swissmedic erhält regelmässig Anfragen über das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln. Um die sehr heterogenen Fragen verschiedener Interessenten beantworten zu können, muss Swissmedic auf unterschiedliche Datenanalysen zurückgreifen können.

Während PatientInnen und deren Angehörige in der Regel eine schnelle Information über eine eventuell aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) unter einem bestimmten Medikament wünschen, setzt die Beantwortung der Anfragen von Fachpersonen und Medienvertretern meist eine umfangreiche Datenrecherche und -analyse voraus, die auch mehrere Jahre

**Bitte beachten:**

Diagramme und Tabellen wurden aus der englischen Originalversion der Artikel übernommen und aus Konsistenzgründen nicht übersetzt.

und Wirkstoffe abdecken kann. Eine Übersicht über die im letzten Jahr bei Swissmedic eingegangene Meldungen zu Human- und Tierarzneimitteln sowie zu Ereignissen im Bluttransfusionswesen finden Sie im ersten Teil dieser Vigilance-News-Ausgabe.

Es wird immer wieder diskutiert, inwieweit die neuen "social media" bei der Arzneimittelkontrolle von Nutzen sein können. Einerseits kann es wünschenswert sein, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch in Blogs und Internetforen angesprochen werden, andererseits kann undifferenzierte "Information" zu einer erheblichen Verunsicherung der PatientInnen führen. Deshalb ist es wichtig, dass hier fachliche Kompetenz mit einbezogen wird. Da die ÄrztInnen und ApothekerInnen direkte Ansprechpartner der PatientInnen sind, sollten diese Fachpersonen über allfällige risikomindernde Massnahmen – zeitnah und mit den relevanten Informationen versehen – auf dem Laufenden sein.

Ein sehr nützliches Instrument dafür ist die "Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)", die fokussiert über ein Sicherheitssignal und die sich daraus ergebenden Konsequenzen berichtet. Sie wird in der Regel auch durch Swissmedic auf ihrer Homepage publiziert bzw. erscheint als Inserat in der Schweizerischen Ärztezeitung (SAEZ) und im pharmaJournal. Diesbezüglich wurde kürzlich ein Merkblatt auf der Swissmedic-Homepage aufgeschaltet, das den Firmen den Umgang mit DHPC erleichtern soll. Die DHPC war auch ein Workshop-Thema bei der diesjährigen Swissmedic-Informationsveranstaltung zur Arzneimittelsicherheit am 23. April 2012 (siehe Tagungsbericht). Wir erinnern daran, dass es auch möglich ist, einzelne Informationsseiten, wie die Seite mit den "Healthcare Professional Communication (HPC)", auf der Swissmedic-Homepage: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) zu abonnieren.

Auch diese Ausgabe soll wieder dazu beitragen, einen Einblick in neue und wichtige Erkenntnisse der Arzneimittelsicherheit, wie z. B. bei Fingolimod oder Carbamazepin, zu geben.

Gerne nehmen wir Anregungen von Ihnen, unseren Lesern und Leserinnen, entgegen und freuen uns über Ihre Rückmeldungen unter [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch).

Die Redaktion

**Redaktionsteam:**

Eva Eyal, Thomas Munz, Helena Bill

Wir danken allen KollegInnen, die zum Entstehen dieser Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

## FLASH: SIGNALE ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT AUS DER SCHWEIZERISCHEN DATENBANK DER EINHEIT VIGILANCE

### Hypersensitivität gegenüber Arzneimitteln und HLA<sup>1</sup>-Komplex

Die arzneimittelinduzierten Hypersensitivitätsreaktionen bestehen aus einer heterogenen Gruppe unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die im Allgemeinen als dosisunabhängig und unvorhersehbar gelten. Diese Reaktionen äussern sich in einem breiten Spektrum von Symptomen, von leichten Hautausschlägen (z. B. makulopapulöse Exantheme) bis zu schweren und sogar lebensgefährlichen, potenziell tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen mit systemischen Symptomen und Multiorganbeteiligung (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose, AGEP). Die Überempfindlichkeitsreaktionen können durch verschiedenste chemische Verbindungen ausgelöst werden. Es wird davon ausgegangen, dass die pathophysiologischen Mechanismen, die den Hypersensitivitätsreaktionen zugrunde liegen, immunvermittelt sind. Deshalb wurden die für die Reaktion verantwortlich gemachten Gene näher untersucht und pharmakogenetische Tests zur Vorhersage des Risikos von arzneimittelinduzierten Überempfindlichkeitsreaktionen durchgeführt.

Aktuelle Studien zeigen einen engen genetischen Zusammenhang zwischen verschiedenen HLA-Allelen und der Wahrscheinlichkeit einer Hypersensitivität gegenüber Arzneimitteln. Die genetische Prädisposition kann sowohl arzneimittelspezifisch sein als auch vom Phänotyp und von der Ethnie abhängen.

Das am häufigsten diskutierte Beispiel sind Carbamazepin-induzierte SJS/TEN. Carbamazepin wird vor allem zur Behandlung von Epilepsie,

bipolaren affektiven Störungen, Trigeminusneuralgien, Glossopharyngeusneuralgien und Alkoholentzugssyndromen eingesetzt. Während ein enger Zusammenhang zwischen HLA-B\*1502 und SJS/TEN bei den Bevölkerungsgruppen der Han-Chinesen und der Thai gezeigt wurde, scheint bei der kaukasischen und der japanischen Bevölkerung kein klinisch signifikanter Zusammenhang zu bestehen, worauf auch die entsprechende Produktinformation hinweist.

Im Gegensatz zu Carbamazepin ist die Überempfindlichkeit gegen Abacavir in Zusammenhang mit HLA-B\*5701 bei Patienten aller ethnischen Gruppen, einschliesslich Kaukasier und Schwarzafrikaner, zu beobachten. Abacavir ist ein nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, der gegen HIV eingesetzt wird. Interessant ist die Tatsache, dass das HLA-B\*5701-Allel bei der europäischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von rund 5 % auftritt, bei der asiatischen mit 1 % und bei der afrikanischen mit weniger als 1 %.

In zwei retrospektiven genetischen Studien mit nordeuropäischen und japanischen Bevölkerungsgruppen wurde ein höheres Risiko von Haut-/Hypersensitivitätsreaktionen bei HLA-A\*3101-positiven Patienten gegenüber Carbamazepin festgestellt. In Europa untersuchten McCormack und Kollegen<sup>2</sup> den Zusammenhang zwischen dem HLA-A\*3101-Allel und Carbamazepin-induzierten Hypersensitivitätsreaktionen bei Menschen mit nordeuropäischen Vorfahren: Im Vergleich mit 145 Teilnehmenden nordeuropäischer Herkunft mit Carbamazepin-induzierten Überempfindlichkeitreaktionen (einschliesslich SJS/TEN, arzneimittelinduziertem Hypersensitivitätssyndrom und makulopapulösen Exanthenen) und 257 Kontrollpersonen, die Carbamazepin ohne Überempfindlichkeitreaktionen anwendeten, war das Risiko sowohl für schwere

<sup>1</sup> Human Leukocyte Antigen

<sup>2</sup> McCormack M. et al. (2011) HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*; 364(12):1134-43

als auch für leichtere Haut-/Hypersensitivitätsreaktionen beim Vorhandensein des HLA-A\*3101-Allels signifikant höher. Mit diesem Allel stieg das Risiko von 5,0 % auf 26 %. In Japan untersuchten Ozeki und Kollegen<sup>3</sup> 61 Patienten mit Reaktionen und 376 Kontrollpersonen mit guter Verträglichkeit gegenüber Carbamazepin. Auch sie stellten in der untersuchten japanischen Bevölkerungsgruppe einen engen Zusammenhang des HLA-A\*3101-Allels mit SJS/TEN und arzneimittelinduziertem Hypersensitivitätssyndrom fest. Diese relevanten Erkenntnisse führten zu einer Aktualisierung der Schweizer Produktinformation für Carbamazepin, wie in der Health Professional Communication erwähnt, die Anfang März 2012 auf der Swissmedic-Homepage veröffentlicht wurde (siehe nachfolgender Link):

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00092/01919/index.html?lang=de>

Pharmakogenetische Tests können klinisch nützlich sein, es ist jedoch im Auge zu behalten, dass Genotyping kein Ersatz für klinische Vigilanz sein kann, und der Patient trotzdem aufmerksam klinisch überwacht werden muss. Klinische Beobachtung und ein enges Monitoring der Patienten ist auch dann nötig, wenn sie nicht Träger der HLA-Allele sind, die für eine Hypersensitivität verantwortlich sind. Aufgrund des Vorhandenseins bestimmter HLA-Allele lässt sich zwar ein höheres Risiko vorhersagen, Hypersensitivitätsreaktionen können aber auch bei Personen ohne entsprechende HLA-Allele auftreten.

<sup>3</sup> Ozeki T. et al. (2011) Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*; 20(5):1034-41

## Fingolimod (Gilenya®) und Bradykardien nach Erstanwendung

Der Wirkstoff Fingolimod wurde am 3. Januar 2011 in der Schweiz für die Behandlung der schubförmig wiederkehrenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen, zwei Monate später auch in der EU. Fingolimod wird in vivo zum aktiven Metaboliten phosphoryliert und ist der erste Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator, mit der dosisabhängigen Hauptwirkung eines Rückgangs der peripheren Lymphozyten. Der Rezeptor ist im Körper in verschiedenen Geweben weit verbreitet, und Fingolimod weist daher zusätzliche dosisabhängige biologische Effekte auf. Die wichtigsten sind eine vorübergehende Herzfrequenz-Verlangsamung und verzögerte atrioventrikuläre Überleitung zu Behandlungsbeginn, eine leichte Erhöhung des Atemwegswiderstands, ein leichter Blutdruckanstieg, das mögliche Entstehen eines Makula-Ödems und eine asymptomatische Erhöhung von Leberenzymen. Neben dem neuen Wirkmechanismus, dessen Hauptwirkung entsprechend der Ätiologie der Erkrankung im Endeffekt eine teilweise und gezielte Schwächung des Immunsystems darstellt, ist die orale Darreichungsform als Tablette ein wichtiges Novum für die Praxis. Bisher waren in diesem Indikationsgebiet nur Arzneimittel mit parenteraler Verabreichung zugelassen.

Die schon im relativ frühen Entwicklungsstadium des Wirkstoffs bekannt gewordenen negativ chronotropen Effekte zeigen ihre stärkste Ausprägung in den ersten sechs Stunden nach Erstexposition, mit Normalisierung innerhalb eines Monats bei fortgesetzter Behandlung. Diese Nebenwirkung führte zu Kontraindikationen, Warnhinweisen und strengen obligatorischen Vorsichtsmassnahmen, auch betreffend vorbestehender Herzerkrankungen und Begleitmedikation. Die Arzneimittelinformation fordert insbesondere eine sechsstündige klinische Überwachung nach der ersten Einnahme mit je einem EKG zu Beginn und nach sechs Stunden. Zusätzlich wurden Kriterien definiert, wann die Überwachung verlängert oder die weitere Therapie abgebrochen werden muss.

Im Dezember 2011 wurde als Spontanmeldung ein Todesfall aus den USA berichtet. Eine 59-jährige Frau war in der Nacht nach der ersten Einnahme von Fingolimod in ihrem Bett liegend verstorben. Es hatte nach der Einnahme eine sechsstündige Überwachung von Puls und Blutdruck, aber ohne EKG, stattgefunden, ohne dass etwas aufgefallen war. Die Todesursache konnte trotz Autopsie nicht endgültig geklärt werden. Daher kommt Fingolimod wegen des engen zeitlichen Zusammenhangs mit der Erstexposition als Ursache in Frage. Dieser Indexfall führte dazu, dass die EU-Behörde EMA im Januar 2012 strengere Überwachungsmassnahmen mit Versand einer "Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)" anordnete und ein formelles Überprüfungsverfahren eröffnete. Als ein Kernpunkt des Verfahrens sollten alle Todesfälle aus Prä- und Post-Marketing sowie alle Fälle mit Herzrhythmusstörungen noch einmal analysiert werden. Die Daten zu diesen Fällen wurden von den Firmen auch bei Swissmedic eingereicht. Deren Analyse ergab keine Notwendigkeit für Sofortmassnahmen auf dem Schweizer Markt, besonders vor dem Hintergrund des a priori strengeren Labellings in der Schweiz. Die Arzneimittelinformation beinhaltet im Gegensatz zur EU und den USA bereits bei der Erstzulassung die obligatorischen EKG-Kontrollen, und zum damaligen Zeitpunkt (und bis heute) gab es keine Meldungen von Todesfällen oder schwerwiegenden Arrhythmien in der Schweiz.

Am 20. April 2012 berichtete die EMA in einer Pressemitteilung über den Abschluss ihres Verfahrens. Die Hauptkonklusion der EMA war, dass unter Einhaltung neu beschlossener Sicherheitsmassnahmen für den Therapiestart das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bleibt. Die wichtigsten neuen Vorsichtsmassnahmen in der EU sind kontinuierliches EKG-Monitoring während der ersten 6 Stunden mit 12-Kanal-EKG zur Stunde 0 und 6 (war bereits Sofortmassnahme im Januar), und eine relative Kontraindikation bei vorbestehenden kardio- oder cerebrovaskulären Erkrankungen sowie bei Einnahme von Herzfrequenz-senkenden Medikamenten. Falls hier Fingolimod nach gründlicher individueller Abwägung doch angewendet werden soll, muss ein Kardiologe konsultiert werden und

zumindest ein EKG-Monitoring über Nacht erfolgen. Nach den ursprünglich weniger strengen Vorschriften in der EU (und auch den USA) sind diese jetzt punktuell schärfer formuliert als in der bisherigen Schweizer Arzneimittelinformation. Ein Gesuch zur Anpassung der Arzneimittelinformation wurde eingereicht und ist bei Swissmedic in Bearbeitung. Die moderaten neuen Verschärfungen der Texte sollen damit auch in der Schweiz analog zur EU umgesetzt werden, soweit nach genauer Prüfung als sinnvoll und ausreichend erachtet. Geplant ist dann der Versand einer DHPC auch in der Schweiz.

Abschliessend noch zwei Bemerkungen: Dieser Artikel befasste sich nur mit der kardialen Problematik; für einen Überblick über alle wichtigen Risiken und Vorsichtsmassnahmen sollte unbedingt die Arzneimittelinformation beachtet werden. Fingolimod ist nach aktueller Datenlage eine wichtige Behandlungsoption für die schwere neurologische Erkrankung MS, muss aber wegen der weiten Verbreitung des erstmals in der Arzneimitteltherapie angesprochenen Rezeptors S1P in verschiedenen Organen besonders sorgfältig überwacht werden. Bei weiter wachsender Exposition – bisher etwa 30 000 Behandelte weltweit – sind neue unerwartete Sicherheitssignale jederzeit möglich. Dann kommt es primär im Interesse der Patientensicherheit, sekundär aber auch im Interesse des Präparates und damit der Behandlungsoptionen für die MS darauf an, sorgfältig und rasch zu analysieren und risikomindernde Massnahmen zu veranlassen.

Die Presseberichterstattung nach Abschluss des Verfahrens liess leider Sorgfalt vermissen. In der Eile wurde von der Schweizer Depeschagentur sda und z. B. dem elektronischen Fachnachrichten-Medium DIA Daily die oben erwähnte "relative Kontraindikation" falsch als "absolute Kontraindikation" dargestellt.

## Gefälschtes Krebsmedikament in den USA entdeckt

Im Februar dieses Jahres wurde von der amerikanischen Behörde FDA eine Warnung und ein Rückruf des gefälschten Krebsmittels Avastin publiziert. 19 Kliniken und Onkologiepraxen hatten, wohl aus Kostengründen, Avastin von einem englischen Arzneimittelhändler bezogen, anstatt das von der FDA zugelassene Avastin einzusetzen. Die Fälschung enthielt keinen Wirkstoff und war über mehrere Zwischenhändler vertrieben worden, darunter eine Firma in der Schweiz. Die Herkunft des Produktes, das in englischsprachiger Aufmachung verpackt war, ist noch unklar, die Spuren verlieren sich aktuell im Nahen Osten.

Dank der Aufmerksamkeit eines Endkunden war die Fälschung überhaupt entdeckt worden: Die Chargennummer auf der Flasche entsprach nicht der Chargennummer auf der Schachtel.

Swissmedic appelliert an Kliniken und die Ärzteschaft, insbesondere bei direkt aus dem Ausland bezogenen Arzneimitteln genauer hinzusehen und auch bei Rückmeldungen von Patienten über ungewöhnliche unerwünschte Wirkungen an die Möglichkeit zu denken, dass Arzneimittel gefälscht sein könnten. Verdachtsmeldungen zu Arzneimittelfälschungen können an: [market.surveillance@swissmedic.ch](mailto:market.surveillance@swissmedic.ch) oder über Tel. 031 323 16 63 gemeldet werden.

## STATISTISCHER RÜCKBLICK 2011

### HUMANARZNEIMITTEL-VIGILANCE: DESKRIPTIVE STATISTIK UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTEL- WIRKUNGEN AUS DER SPONTAN- ERFASSUNG IN DER SCHWEIZ

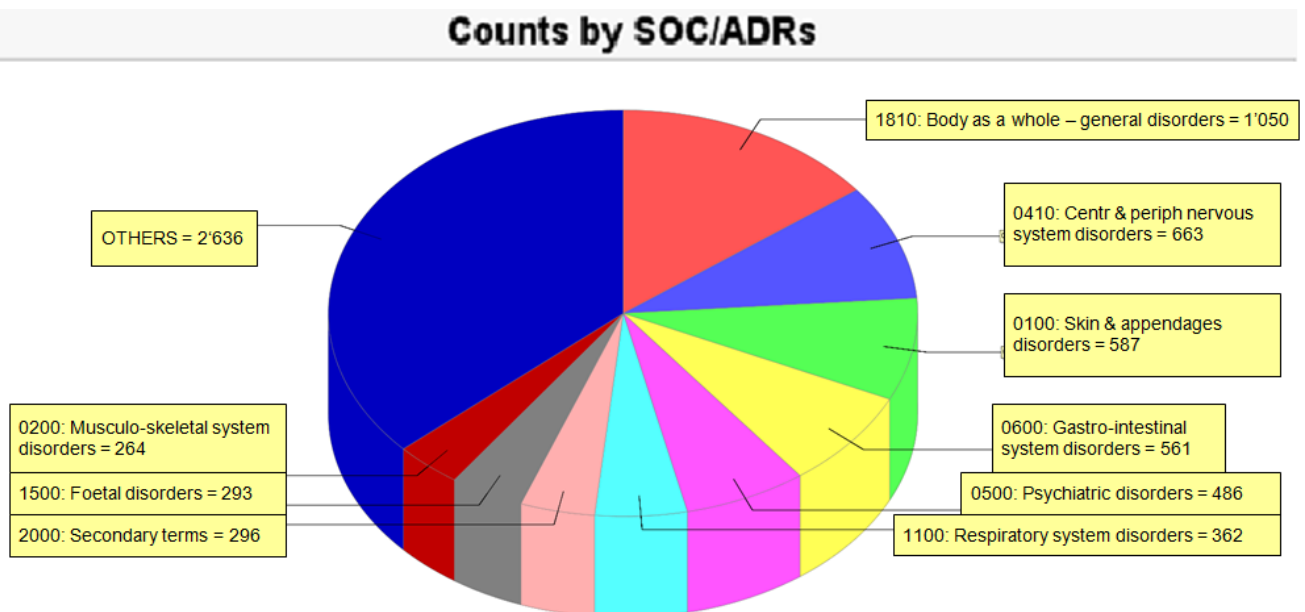
#### 1. Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen\* (UAW) nach Organklassen (System Organ Class, SOC)

Im Zeitraum von 1. Januar bis zum 31. Dezember 2011 erfasste Swissmedic 3903 Fallberichte in ihrer nationalen UAW-Datenbank VigiFlow, wovon 3349 (86 %) mindestens eine schwerwie-

gende unerwünschte Arzneimittelwirkung enthielten. 554 Fallberichte (14 %) enthielten ausschliesslich nicht-schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Die 3903 Fallberichte enthielten insgesamt 14826 unerwünschte Einzelereignisse. Pro Fallbericht wurden somit im Durchschnitt 3,8 unerwünschte Ereignisse gemeldet.

Diagramm 1: Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Organklassen



Gemäss **Diagramm 1** entfallen die häufigsten UAW der 3349 Meldungen mit schwerwiegenden UAW auf folgende Organklassen (SOC/WHO Adverse Reaction Terminology):

- Körper als Ganzes – allgemeine Erkrankungen
- Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Psychiatrische Erkrankungen
- Erkrankungen des respiratorischen Systems
- "Secondary Terms"
- Erkrankungen des Fetus
- Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems

Alle anderen schwerwiegenden UAW wurden in der Gruppe "Andere" zusammengefasst und sind nicht weiter spezifiziert. Diese Verteilung ist im Vergleich zum Vorjahr nahezu unverändert.

Von den 3903 Meldungen, die 2011 bei Swissmedic eingegangen sind, wurden 55 % der Meldungen von den regionalen Pharmacovigilance-Zentren und 45 % von pharmazeutischen Unternehmen berichtet.

Die Fallberichte teilen sich bezüglich des Einstufungskriteriums für den Schweregrad wie folgt auf: Als schwerwiegend gelten laut den internationalen "ICH"\*\*-Kriterien: "Tod, Lebensbedrohlich, Hospitalisation / verlängerte Hospitalisation, Bleibende Schädigung oder Behinderung, Kongenitale Anomalie und Medizinisch wichtige UAW". Bei der Interpretation der Häufigkeiten ist zu berücksichtigen, dass in der Schweiz lediglich schwerwiegende oder unbekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden sind. Aufgrund der bei Swissmedic verfügbaren Ressourcen erfolgte im Jahre 2011 keine vollständige Dateneingabe gemeldeter nicht schwerwiegender Fallberichte. Dies erklärt den niedrigen Anteil nicht schwerwiegender Fallberichte an der Gesamtzahl.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich um Verdachtsfälle handelt, ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Medikamentenexposition

on und unerwünschtem Ereignis ist nicht in jedem Fall gegeben.

- Tod 5.3 %
  - Lebensbedrohlich 3.4 %
  - Hospitalisation 33 %
  - Bleibende Schädigung oder Behinderung 2.3 %
  - Kongenitale Anomalie 0.3 %
  - Medizinisch wichtige UAW 49 %
- Zwischensumme: Gesamtanteil schwerwiegender UAW 86 % (3349) plus nicht-schwerwiegende UAW 14 % (554)
  - Gesamtsumme: schwerwiegende und nicht-schwerwiegende UAW 100 % (3903)

## **2. Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen: Erwähnung in der Arzneimittelinformation\*\*\* und Fälle von Interaktionen**

Bei 36 % aller UAW-Meldungen wurde mindestens eine schwerwiegende UAW erwähnt, die nicht adäquat in der gültigen Arzneimittelinformation erwähnt ist.

Schwerwiegende UAW, die nicht oder nur ungenügend in der Arzneimittelinformation erwähnt sind, können kritisch sein und somit auf ein neues Arzneimittelrisiko hinweisen und entsprechende Massnahmen auslösen, etwa die Publikation von "Healthcare Professional Communications (HPC)", eine Überarbeitung der Fach- und Patienteninformation in der Schweiz oder gar eine grundsätzliche Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels. Auch nicht schwerwiegende UAW, die nicht in der Arzneimittelinformation erwähnt sind, können Massnahmen zur Folge haben, insbesondere eine Aktualisierung der Fach- und Patienteninformation.



### 3. Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Geschlecht und Altersgruppe

- Von den 3903 im Jahr 2011 eingegangenen UAW-Meldungen betrafen 2072 Patientinnen (53 %) und 1463 Patienten (37 %). In 10 % der Fälle fehlte die Geschlechtsangabe.
- Die Altersverteilung der Meldungen war wie folgt:
  - Erwachsene 47 %
  - Senioren 18 %
  - Kleinkinder und Kinder 4.2 %
  - Jugendliche 1.7 %
  - Keine Angabe 28 %

### 4. Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Wirkstoff

Die am häufigsten genannten Wirkstoffe in Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren Schmerzmittel und fiebersenkende Arzneimittel, Psychopharmaka und Antiepileptika, Arzneimittel zur Blutverdünnung sowie hormonale Antikonzeptiva. Der Rest der Meldungen verteilte sich auf eine Vielzahl von Arzneimitteln.

\* *Quelle: Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic*

\*\* *International Conference of Harmonisation ICH*

\*\*\* *Anmerkung: Als "nicht in der Arzneimittelinformation aufgeführte UAW" gelten auch nur ungenügend erwähnte UAW.*

## HAEMOVIGILANCE: EIN ÜBERBLICK

In der Schweiz werden jährlich ca. 400'000 Transfusionen durchgeführt. Dabei handelt es sich in 77 % um Erythrozytenkonzentrate, in 15 % um Plasma-Transfusionen und in 8 % um Thrombozytenkonzentrate. Alle vermuteten unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit Transfusionen beobachtet werden, sind meldepflichtig. Seit 2002 analysiert Swissmedic diese Meldungen systematisch und leitet daraus Erkenntnisse ab, wie die Transfusionsicherheit in der Schweiz weiter erhöht werden kann. Die wichtigsten Daten und daraus abgeleitete Empfehlungen werden in den Haemovigilance-Jahresberichten publiziert. Auch aktuelle Entwicklungen, die einen Einfluss auf die Transfusionsicherheit haben, werden darin beschrieben. Grundsätzlich lassen sich drei Kategorien von Meldungen unterscheiden.

Während der letzten Jahre betrafen etwa 3/4 aller Meldungen Transfusionsreaktionen. Fehltransfusionen machen einen Anteil von 1.5–3 % aus. Die übrigen Meldungen betrafen "Near Miss"-Ereignisse, wobei bei diesen eine Tendenz zur Zunahme zu verzeichnen ist.

Eine vermutete Transfusionsreaktion wird gemeldet, wenn sich bei einem Patienten in zeitlichem Zusammenhang mit einer Transfusion klinisch und/oder anhand von Laboruntersuchungen unerwünschte Veränderungen nachweisen lassen. Neben der Beschreibung des Ereignisses enthält die Meldung auch eine Einschätzung des Schweregrades und der "Imputability", also ob ein kausaler Zusammenhang der Symptome mit der Transfusion als sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder ausgeschlossen beurteilt wird.

Als "Near Miss" werden Beobachtungen von Abweichungen im Arbeitsablauf bei der Vorbereitung und Durchführung einer Transfusion gemeldet, wenn die Unstimmigkeiten bemerkt und korrigiert werden, bevor die Transfusion begonnen wird. Wenn ein Zwischenfall beobachtet

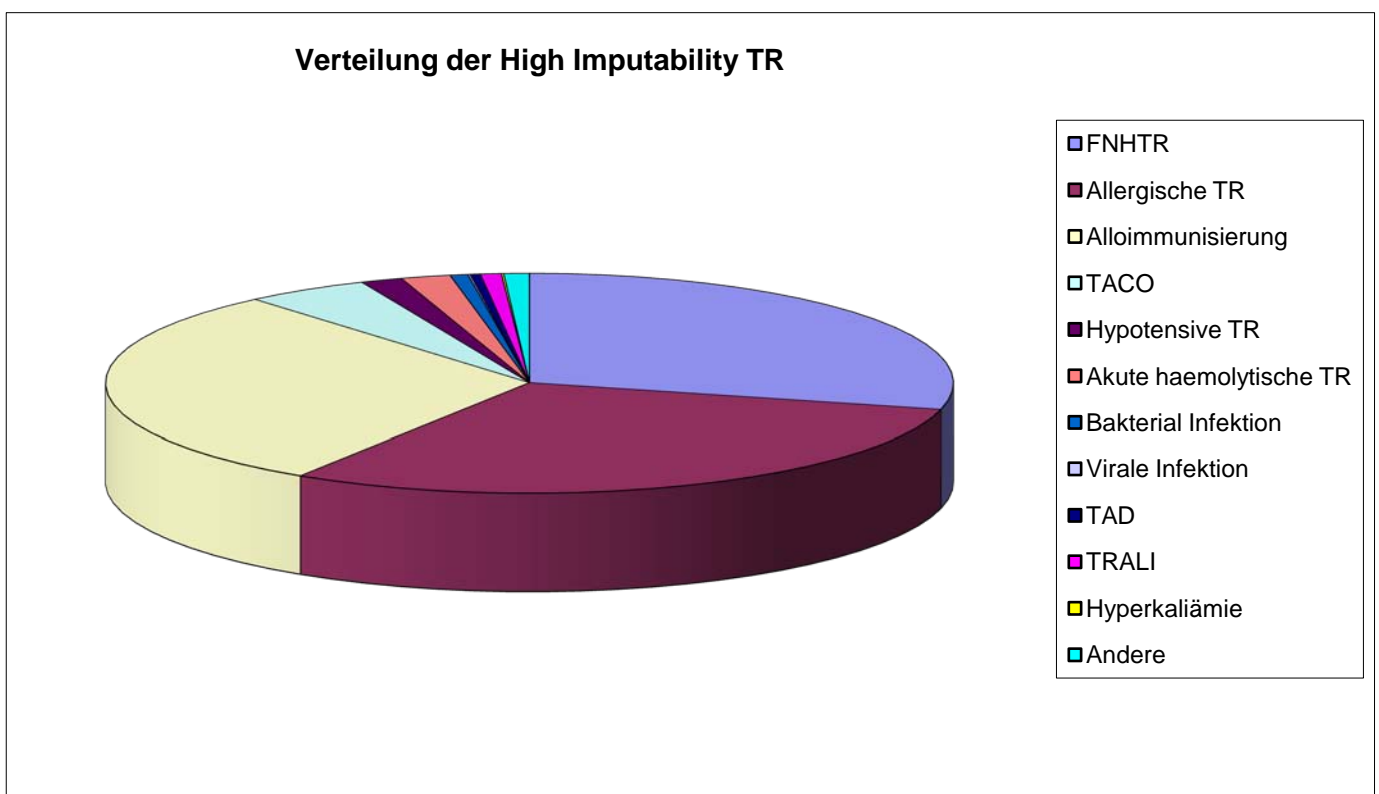
wird, bei dem die Transfusion bereits begonnen wurde, handelt es sich – unabhängig von der effektiv transfundierten Menge und auch wenn beim Patienten keine Symptome beobachtet werden – um eine Fehltransfusion. Dies bezeichnen wir auch mit dem international gebräuchlichen Begriff "Transfusion eines nicht korrekten Blutproduktes" (englisch "incorrect blood component transfused, IBCT").

Die Meldung und Analyse von "Near Miss" und "IBCT" dienen dem Erkennen von Schwachstel-

len bzw. möglichen Massnahmen zur Sicherheitssteigerung im Ablauf des Transfusionsprozesses.

Der Anteil der verschiedenen Klassen an allen gemeldeten Transfusionsreaktionen ist ebenfalls über die letzten Jahre stabil geblieben und wurde – beruhend auf den Haemovigilance-Daten 2010 – bereits in der Vigilance-News-Ausgabe vom Mai 2011 präsentiert. Die Verteilung während der letzten 5 Jahre zeigt [Grafik 1](#).

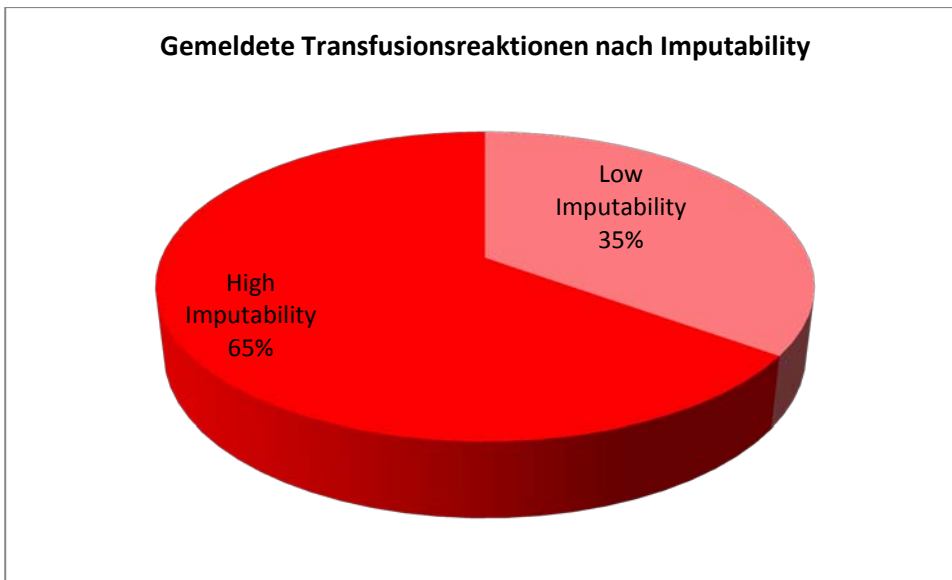
**Grafik 1**



Die gemeldeten Transfusionsreaktionen werden als "High-Imputability"-Ereignisse bezeichnet, wenn die Transfusion sicher oder wahrscheinlich Ursache der beobachteten Symptome und Zeichen ist. Alle übrigen gelten als "Low-Imputability"-Meldungen. Bei einer hohen absoluten Zahl von jährlich ca. 1000 gemeldeten Transfusionsreaktionen stellen sich nahezu 2/3 als "High-Imputability"-Ereignisse heraus. Das zeigt nicht nur eine gute Meldebereitschaft (mit

ca. 1 gemeldeter TR pro 400 Transfusionen), sondern auch eine gute Treffsicherheit für relevante Ereignisse. Weil für die Beurteilung der Transfusionsrisiken die Anzahl durchgeführter Transfusionen und die "High-Imputability"-Ereignisse zueinander in Beziehung gesetzt werden müssen, werden letztere weiter analysiert.

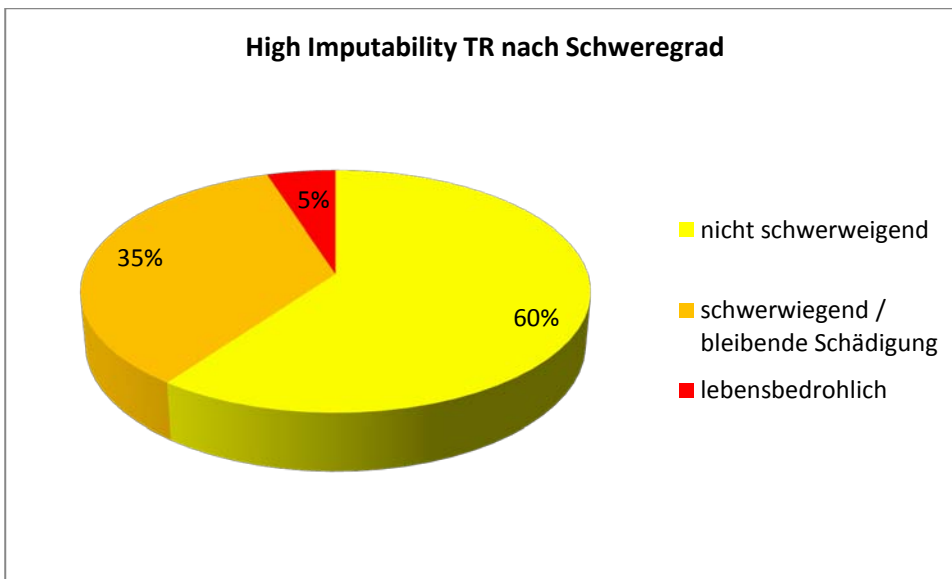
Grafik 2



Insgesamt ereignet sich in der Schweiz - statistisch gesehen - aktuell 1 Transfusionsreaktion alle 675 Transfusionen, wobei die häufigste Ka-

tegorie mit 1:2'000 und die seltenste mit 1:400'000 quantifiziert werden kann.

Grafik 3

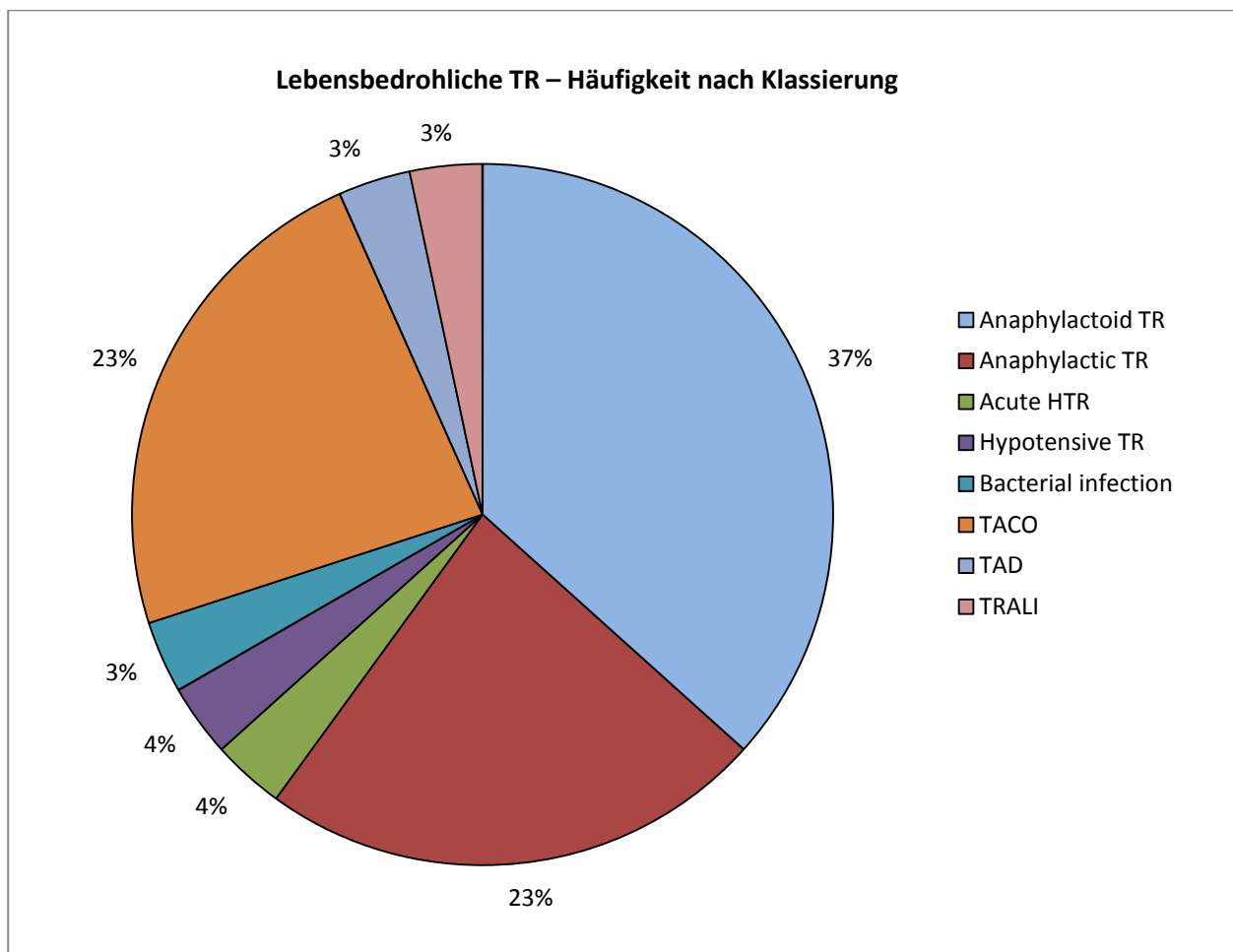


**Schweregrad der gemeldeten Transfusionsreaktionen**

Nahezu 2/3 aller gemeldeten TR verlaufen nicht schwerwiegend und nur 5 % stellen für den betroffenen Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar. Insgesamt treten schwerwiegende TR mit einer Häufigkeit von 1:15'000 Transfusionen auf, wobei die Spanne für die einzelnen Ereig-

niskategorien zwischen 1:20'000 bis 1:400'000 liegt. Die Risiken für die Übertragung viraler Infektionen durch Transfusionen wurden vom "Nationalen Referenzzentrum für Blutübertragbare Infektionen" berechnet und ebenfalls bereits im Mai 2011 vorgestellt. Sie belaufen sich auf 1:3.4 Mio für HIV, 1:3.2 Mio für HCV und 1:170'000 für HBV.

Grafik 4



Wie Grafik 4 zeigt, sind ca. 60 % der lebensbedrohlichen Transfusionsreaktionen allergischer Natur und fast ein weiteres Viertel ist durch Volumenüberlastungen bedingt.

Der Haemovigilance-Jahresbericht 2011 enthält detaillierte Analysen der aktuellen Daten und wird im Sommer 2012 unter folgendem Link verfügbar sein:

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

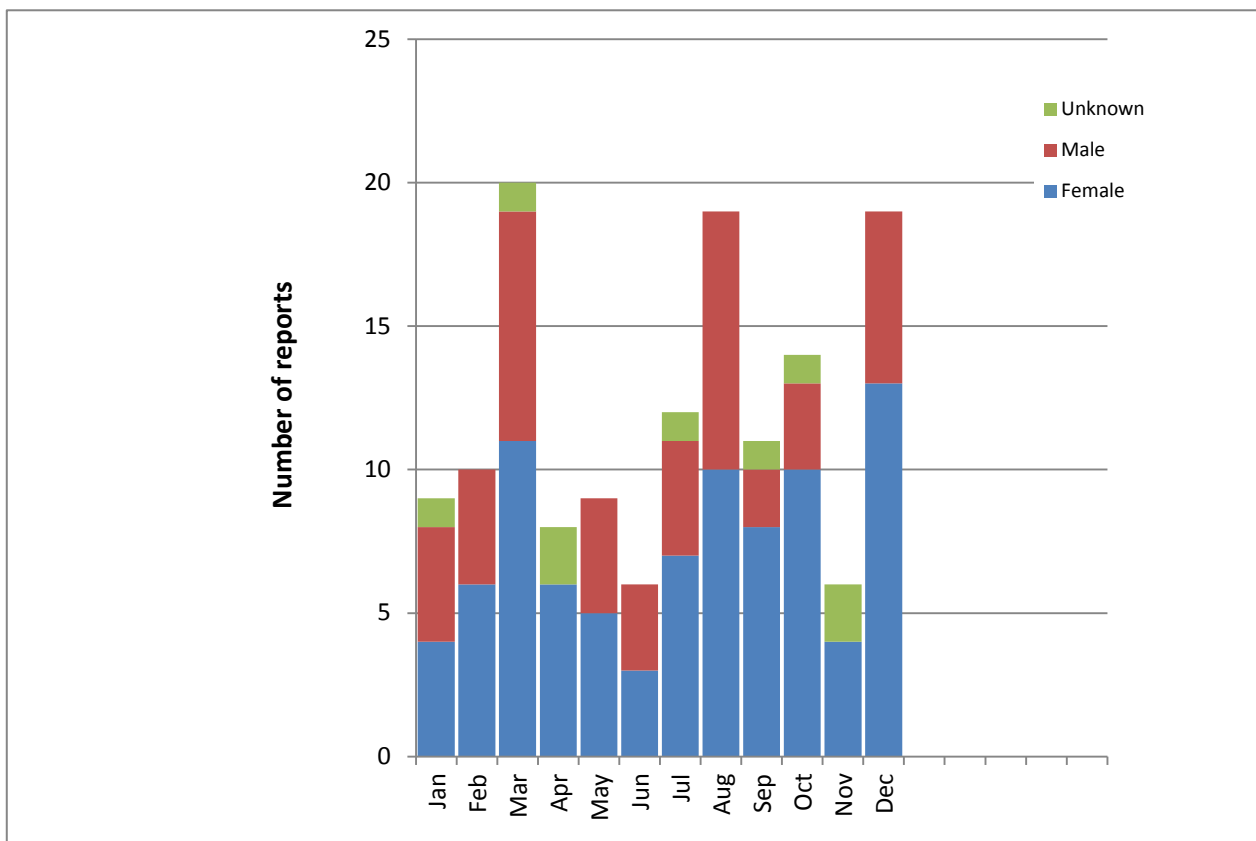
**VACCINOVIGILANCE:  
ZUSAMMENFASSUNG DER IN DER  
SCHWEIZ GEMELDETEN  
UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE  
NACH IMPFUNGEN**

**Zusammenfassung**

2011 erhielt Swissmedic 143 Meldungen über unerwünschte Ereignisse nach Impfungen (adverse events following immunization, AEFI), was

einer leichten Abnahme gegenüber den vorangehenden Jahren gleichkommt. Angesichts der hohen Zahl durchgeführter Impfungen (mehrere Millionen) entspricht dies einer sehr geringen Quote spontaner Meldungen. Insbesondere wurden in diesem Jahr keine Todesfälle nach Impfungen gemeldet. Swissmedic unterstützt auch weiterhin aktiv das Einreichen qualitativ guter spontaner Meldungen von AEFI. Seit 2010 werden innerhalb der Swissmedic wichtige Themen im Zusammenhang mit AEFI im Rahmen regelmässiger Treffen des "Human Medicines Expert Committee (HMEC)" diskutiert.

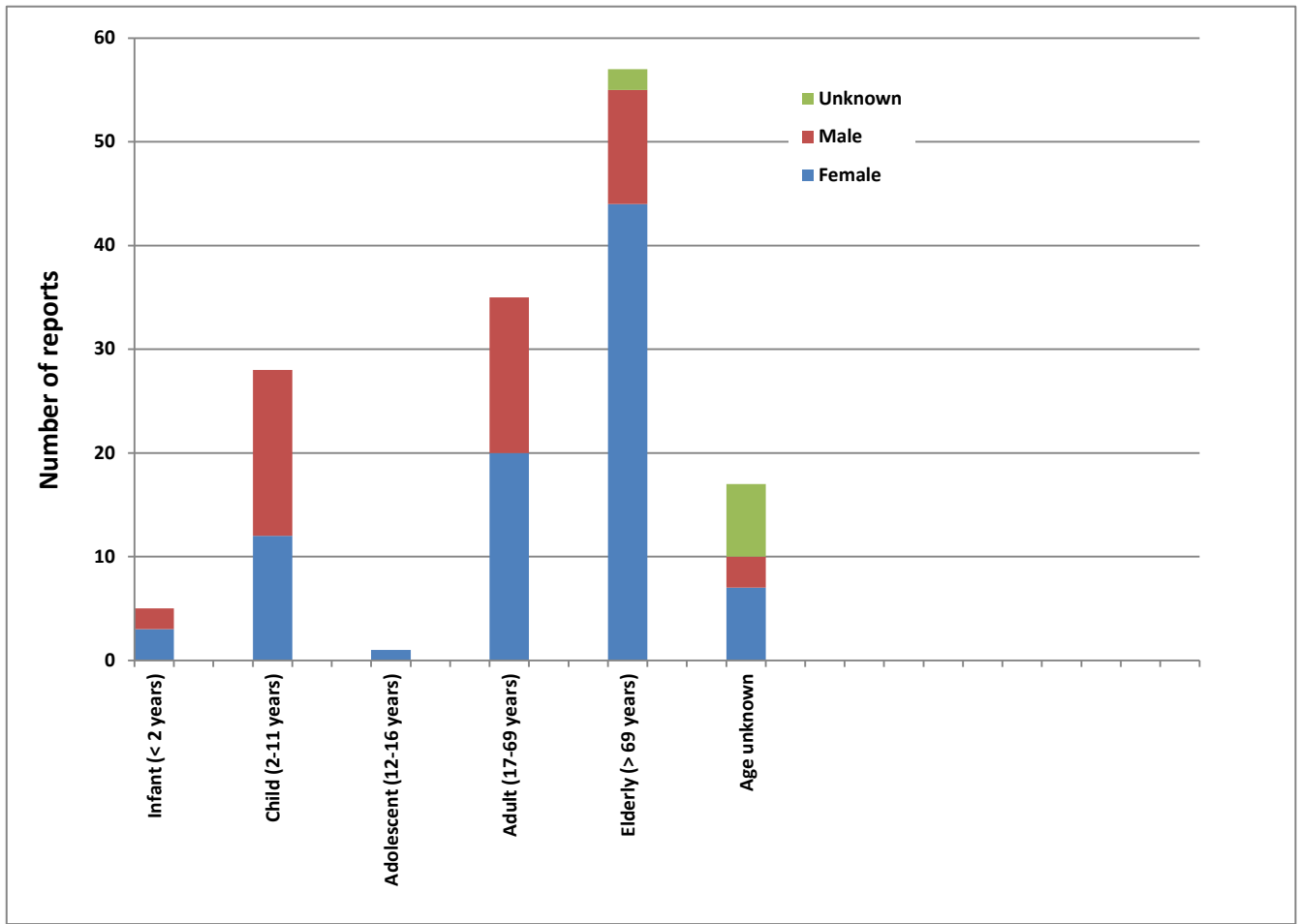
**Abbildung 1: Anzahl AEFI-Meldungen nach Monat und Geschlecht**



In **Abbildung 1** sind die 2011 gemeldeten AEFI nach Kalendermonat und Geschlecht dargestellt. Am meisten AEFI-Meldungen gingen in den Monaten März (20 eingegangene Meldungen), August (19 Meldungen) und Dezember (19 Meldungen) ein. Mit 87 Meldungen waren 2011

insgesamt fast doppelt so viele Frauen wie Männer (47 Meldungen) betroffen, und dieser Unterschied war im letzten Quartal des Jahres am ausgeprägtesten (27 Frauen gegenüber 9 Männern). Bei 9 AEFI-Meldungen war das Geschlecht nicht angegeben.

Abbildung 2: Anzahl AEFI-Meldungen nach Gruppe und Geschlecht



In [Abbildung 2](#) sind die Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht aufgeführt. Am häufigsten wurden AEFI bei älteren Personen (57 Meldungen) gemeldet, gefolgt von den Erwachsenen (35 Meldungen) und Kindern (28 Meldungen). Auch in dieser Darstellung ist die ungleiche Verteilung auf die Geschlechter augenfällig,

wobei der Unterschied in der Gruppe der älteren Personen am grössten ist (44 Frauen gegenüber 11 Männern). In 9 Fällen (Meldungen) war das Alter der Betroffenen nicht bekannt.

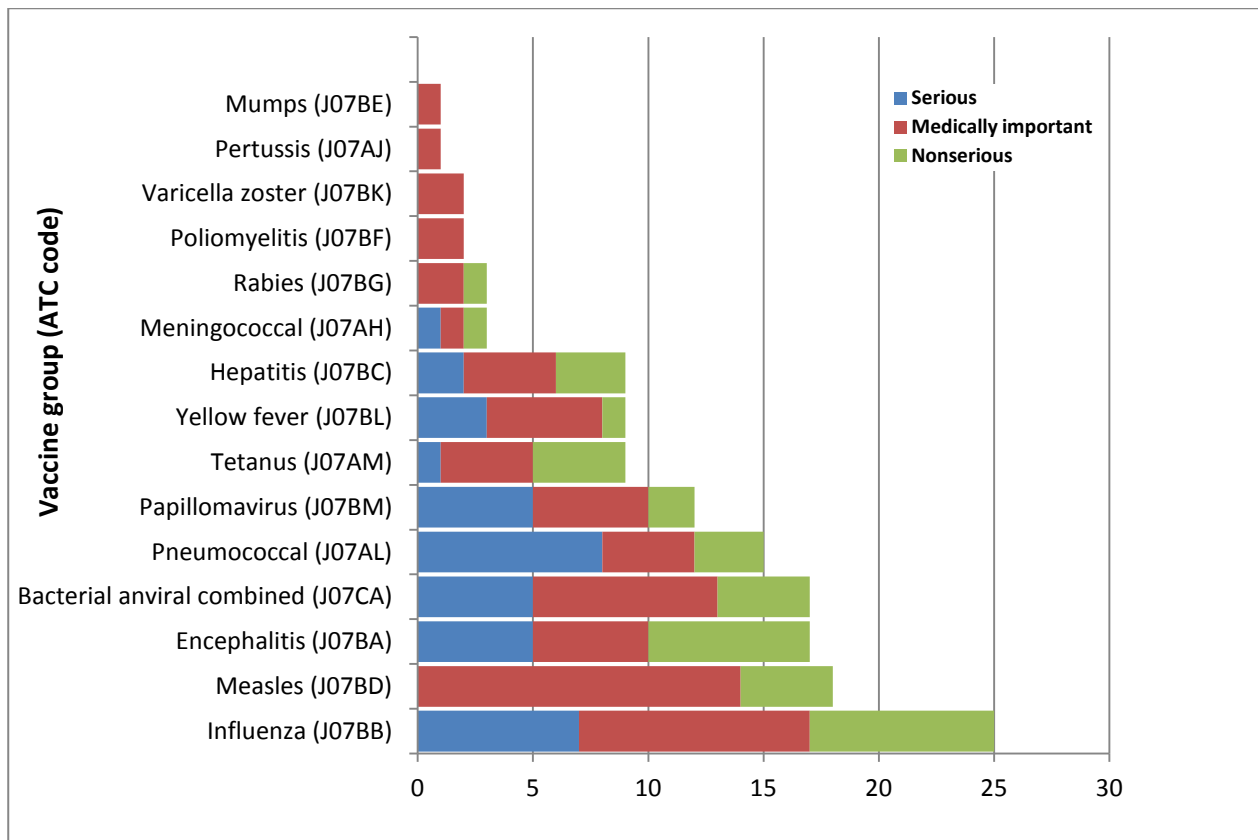
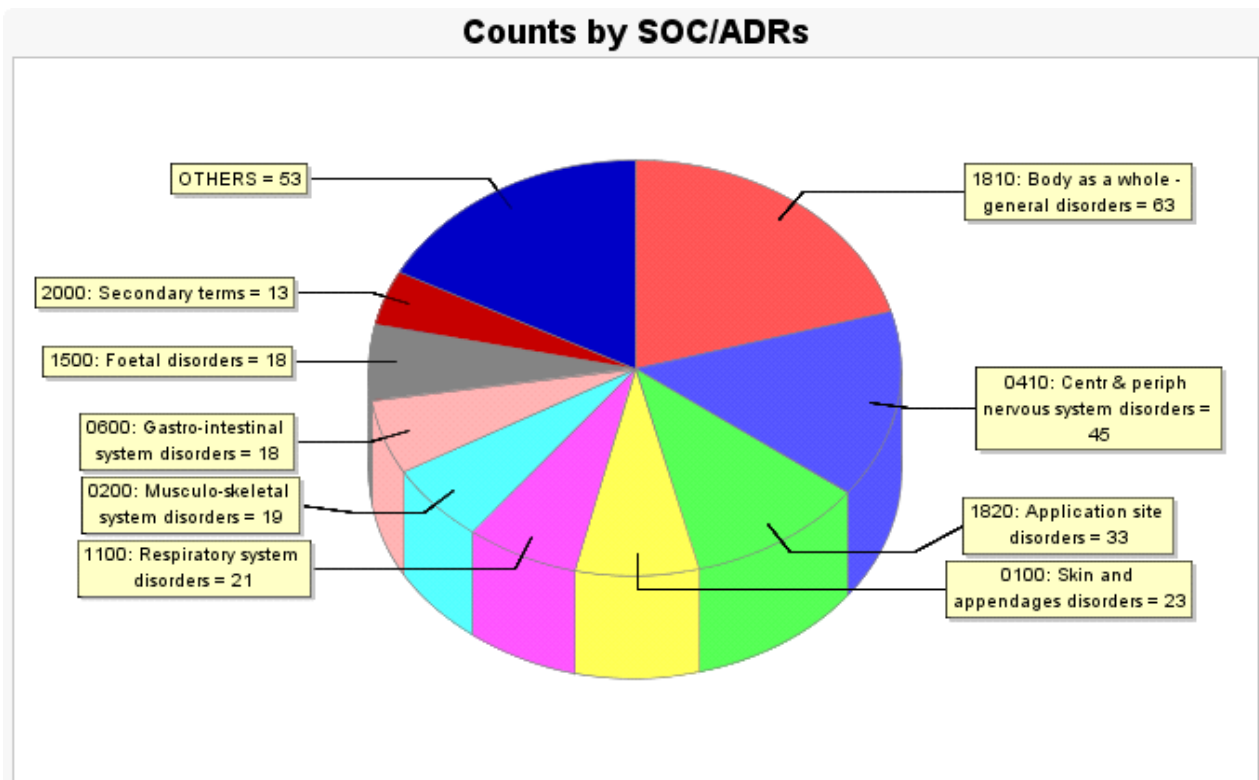
**Abbildung 3: Anzahl Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad**


Abbildung 3 zeigt die Zahl spontaner AEFI-Meldungen aufgeschlüsselt nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad. Zur Anzahl verabreichter Dosen in den einzelnen Impfstoffgruppen liegen keine Daten vor, deshalb geht aus dem Diagramm nicht hervor, in welcher Gruppe die Quote der AEFI-Meldungen (pro 100'000 Dosen) höher lag. Im Allgemeinen wird eine Sicherheitsmeldung als «schwerwiegend» bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betrifft, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, eine bleibende oder beträchtliche Schädigung bewirkte, lebensbedrohend war

oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte. Eine Meldung wird als «medizinisch wichtig» eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein medizinisch bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen wurden als "nicht-schwerwiegend" eingestuft (z. B. erwartete oder selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit vollständiger Erholung). Von den 143 spontanen Meldungen betrafen 26,6 % nicht-schwerwiegende Ereignisse, 47,6 % medizinisch wichtige Ereignisse und 25,9 % Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen.



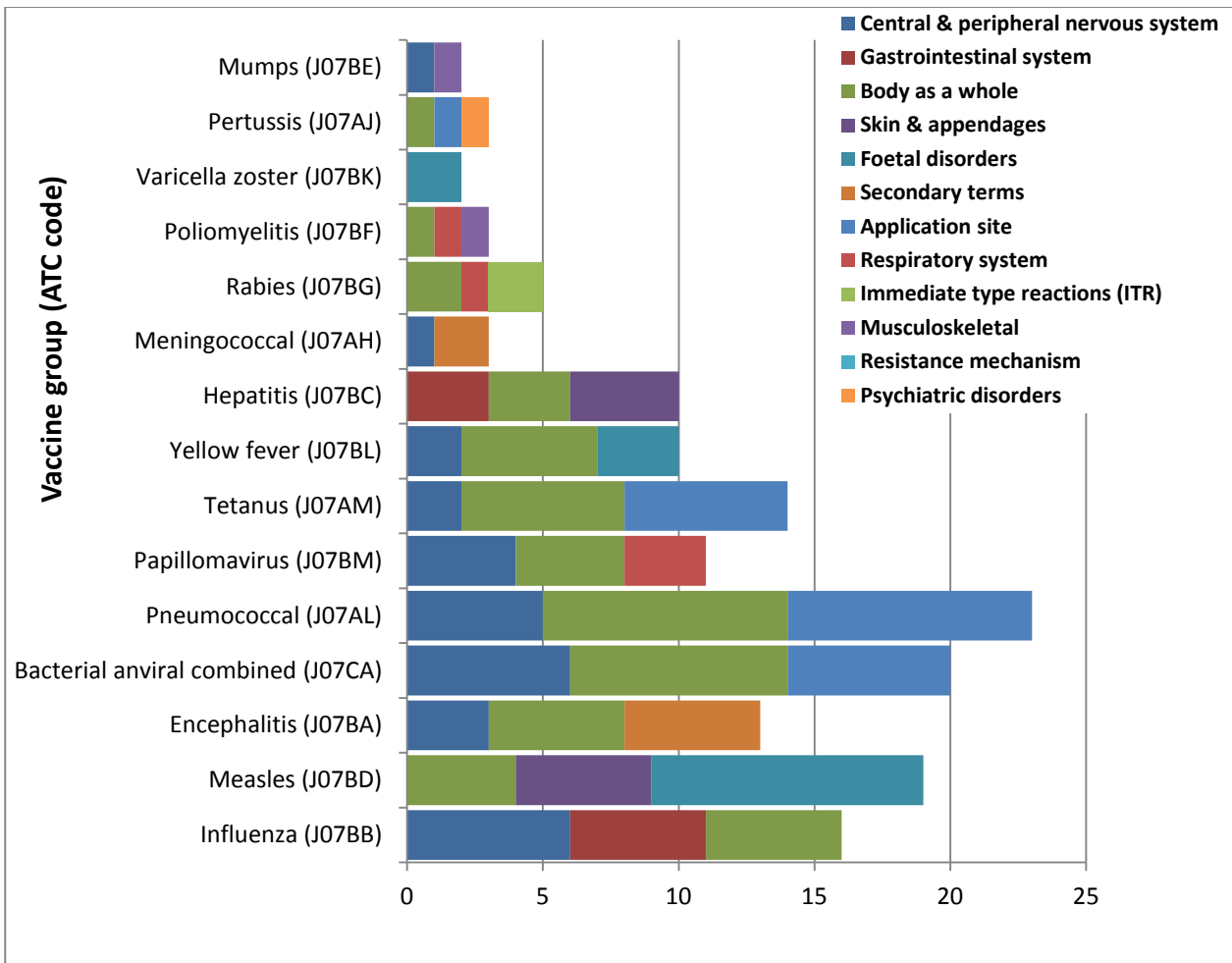
Abbildung 4: Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz nach Organklasse



In [Abbildung 4](#) sind die im Jahr 2011 eingegangenen AEFI-Meldungen nach Organklasse (System Organ Classes, SOC) aufgeführt. Die folgenden fünf Organklassen waren am häufigsten von Meldungen nach Impfungen betroffen: Körper als Ganzes/allgemeine Beschwerden, Ner-

vensystem, Beschwerden am Anwendungsort, Haut und Unterhautzellgewebe, Atemwege. Unter die Bezeichnung "Übrige" fällt eine nicht weiter beschriebene heterogene Gruppe von Organklassen.

Abbildung 5: AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und den drei häufigsten betroffenen Organklassen



In [Abbildung 5](#) sind die AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und nach den drei häufigsten betroffenen Organklassen aufgeführt. Meldungen bei einer Exposition während oder vor einer Schwangerschaft wurden zur Organklasse der fetalen Erkrankungen (Foetal Disorders) gerechnet. In der Abbildung handelt es sich in 13 Fällen um Expositionen während der

Schwangerschaft (8 mit dem Masern-Impfstoff, 3 mit dem Gelbfieber-Impfstoff, 2 mit dem Varicella-Zoster-Impfstoff) und in 2 Fällen um Expositionen vor einer Schwangerschaft (1 mit dem Masern-Impfstoff, 1 mit dem MMR-Impfstoff). Es wurden 2011 keine angeborenen Anomalien nach einer Impfung gemeldet/erfasst.

Abbildung 6: Anzahl Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Erwähnung in der Arzneimittelinformation

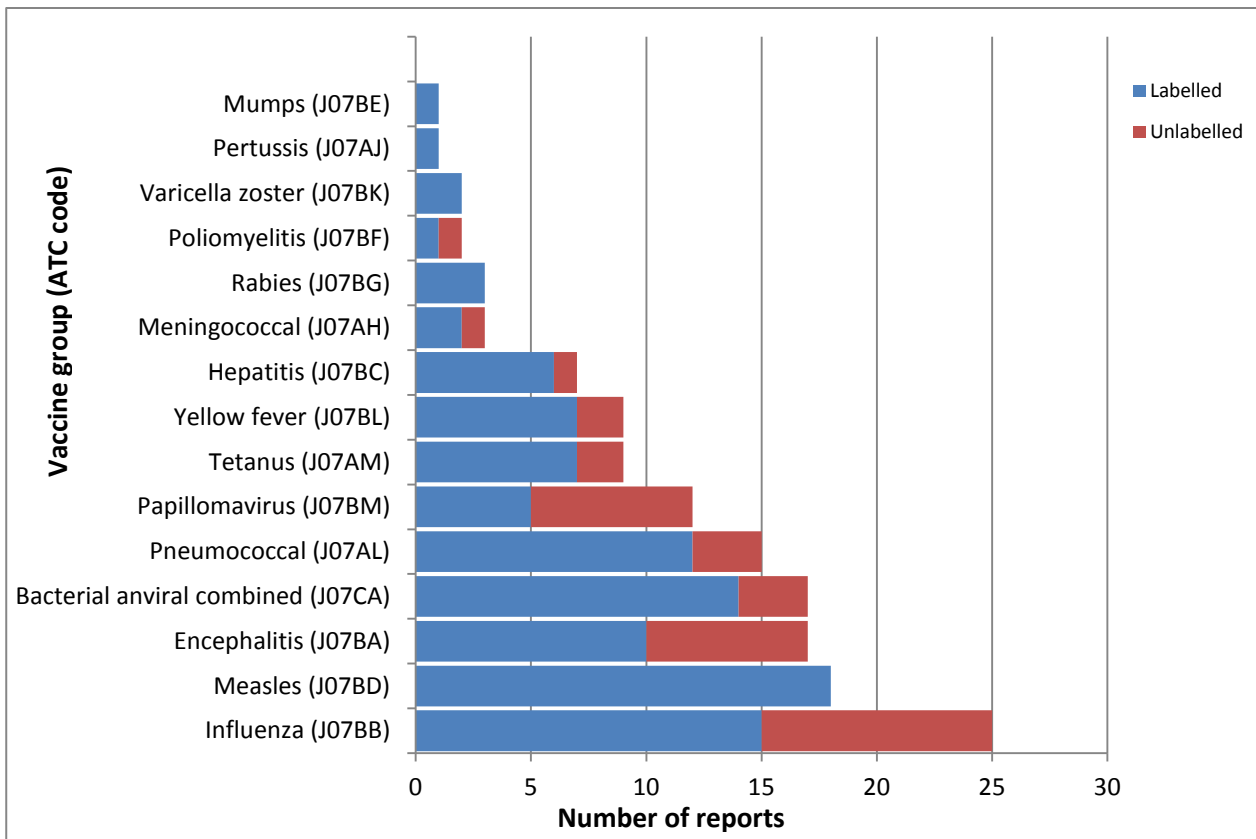


Abbildung 6 zeigt die Zahl der AEFI-Meldungen aufgeschlüsselt nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und nach Erwähnung in der Arzneimittelinformation. Zu den Impfstoffgruppen mit einer relativ hohen Zahl von Meldungen über AEFI, die nicht in der

Arzneimittelinformation erwähnt sind, gehören Influenza (10 von 25 Meldungen), Encephalitis (7 von 17 Meldungen) und Papillomavirus (7 von 12 Meldungen).

**Tabelle 1: Überblick über die 10 häufigsten AEFI aller Meldungen nach Impfungen**

<b>Adverse event</b>	<b>System Organ Class</b>	<b>Number of reports</b>
Injection site reaction	Application site disorders	53
Fever	Body as a whole – general disorders	27
Drug exposure in pregnancy	Foetal disorders	16
Headache	Central and peripheral nervous system disorders	10
Exanthema (Rash)	Skin and appendages disorders	10
Nausea	Gastro-intestinal system disorders	7
Myalgia	Musculo-skeletal system disorders	7
Vaccine failure	Resistance mechanism disorders	6
Diarrhoea	Gastro-intestinal system disorders	5
Dyspnoea	Respiratory system disorders	5

In [Tabelle 1](#) sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen aller Meldungen nach Impfungen aufgeführt: Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, Exposition während der

Schwangerschaft, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit, Muskelschmerzen, Impfversagen, Durchfall und Dyspnoe.

**Tabelle 2: Die 10 häufigsten als «schwerwiegend» oder «medizinisch wichtig» klassifizierten AEFI**

<b>Adverse event</b>	<b>System Organ Class</b>	<b>Number of reports</b>
Injection site reaction	Application site disorders	36
Fever	Body as a whole – general disorders	21
Drug exposure in pregnancy	Foetal disorders	15
Exanthema (Rash)	Skin and appendages disorders	8
Headache	Central and peripheral nervous system disorders	7
Nausea	Gastro-intestinal system disorders	6
Vaccine failure	Resistance mechanism disorders	6
Diarrhoea	Gastro-intestinal system disorders	5
Dyspnoea	Respiratory system disorders	5
Dizziness	Central and peripheral nervous system disorders	4

In [Tabelle 2](#) sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen der Meldungen zusammengefasst, die als "schwerwiegend" oder "medizinisch wichtig" eingestuft wurden. Die beiden Tabellen weisen sehr ähnliche Verteilungen der AEFI auf, es wurden jedoch mehr Fälle von Schwindel und weniger Fälle von Muskelschmerzen als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuft.

2011 waren unter den schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen AEFI 2 Fälle mit Krämpfen (die sich beide erholten) und 3 Fälle von Kleinkindern mit Fieberkrämpfen nach der Impfung (die sich ebenfalls vollständig erholten).

Ein Fall mit Lähmungserscheinungen wurde nach einer Tetanus-Impfung gemeldet (vollständige Erholung), ein Fall mit Gesichtslähmungen

nach einer HPV-Impfung (unbekannter Ausgang), ein Parese-Fall nach der Impfung gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (unbekannter Ausgang) und ein Fall von Paraplegie bei einer 30-jährigen Frau, die mit einer Kombination von Impfstoffen (Gelbfieber, Hepatitis A, Tetanus, Polio, Diphtherie, Typhus) behandelt wurde (keine Erholung). Es wurden 2011 zwei Fälle mit Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit Influenza-Impfstoffen gemeldet: ein 13-jähriges Mädchen (vollständige Erholung) und eine 84-jährige Frau (keine Erholung).

Im Jahr 2011 wurde keine tödlich verlaufene AEFI gemeldet.

## TIERARZNEIMITTEL-VIGILANCE: RÜCKBLICK

Die Zahl der im Jahr 2011 gemeldeten unerwünschten Wirkungen nahm im Vergleich zu 2010 mit 167 leicht zu (2010: 160). Analog zu früheren Jahren wurden die meisten Meldungen von Vertreibern oder Herstellern (48.5 %, 81 Meldungen) eingereicht, gefolgt von praktizierenden Tierärzten (22.2 %, 37 Meldungen). Dabei gilt, dass viele Praktiker sich an den Vertreter wenden, welcher dann auf Grund seiner gesetzlichen Pflichten die Meldung an Swissmedic weiterleitet. 38 Meldungen (22.75 %) wurden vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich eingereicht und 4 weitere von Tierbesitzern, welche sich freiwillig am Meldesystem beteiligen können.

### Übersicht nach Tierarten und Medikamentenklassen

Tabelle 1 präsentiert die eingereichten Meldungen sortiert nach Tierart. Am häufigsten wurde über Reaktionen nach Anwendung von Tierarzneimitteln bei Hunden (85, 51 %) und Katzen (27, 16 %) berichtet. Bei den Nutztieren bilden Rinder und Kälber mit 37 Meldungen die wichtigste Gruppe. Für alle anderen Tierarten mit Ausnahme der Pferde (7 Meldungen) lagen weniger als 5 Meldungen für das ganze Jahr vor.

Die Verteilung nach Medikamentenklassen, sortiert nach ATCvet Code, wird auf Tabelle 2 präsentiert. Hier zeigt sich ebenfalls eine über die Jahre konstante Verteilung, mit der grössten Anzahl von Meldungen für Antiparasitika (65, 38.9 %), gefolgt von Antiinfektiva (33, 19.8 %) und nicht-steroidalen Entzündungshemmern (ATC vet Code QM, 19, 11.4 %). Diese drei Klassen gehören zu den am häufigsten eingesetzten Tierarzneimitteln sowohl bei Klein- als auch bei Nutztieren.

### Ivermectin-Vergiftung bei einem Pony: Neue Therapiemöglichkeit

Zwei gemeldete Fälle betrafen im Jahr 2011 eine übermässige Verabreichung von Entwurmungspaste auf Ivermectinbasis bei Ponys. Ein Fall verlief komplikationslos im Gegensatz zum anderen, in welchem ein Miniatur-Shetlandpony von gerade 26 kg die für ein Pferd von 600 kg vorgesehene Dosis erhielt, nämlich 5.4 mg/kg Ivermectin anstatt die vorgesehenen 0.2 mg/kg, was einer 27fachen Überdosierung entspricht<sup>4</sup>. Das Tier wurde wegen generalisierter epileptischer Anfälle, gefolgt von Bewusstlosigkeit, dem Tierspital Zürich vorgestellt. Es konnten weder Palpebral- noch Pupillar- oder Drohreflexe ausgelöst werden. Zunächst wurde es mit Infusionen und Sarmazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, behandelt. Die Behandlung blieb aber erfolglos und das Tier zeigte 71 Std. nach der akzidentellen Überdosierung keine Besserung der neurologischen Symptome. Aus diesem Grund wurde versuchsweise eine 20 % Lipidemulsion (Sojaöl in Wasser) intravenös verabreicht. Solche Emulsionen sind ursprünglich für die parenterale Ernährung des Menschen zugelassen, wurden aber auch versuchsweise bereits erfolgreich zur Behandlung von Vergiftungen mit lipophilen Wirkstoffen wie Bupivacain, Clomipramin, Verapamil, oder Propranolol<sup>5</sup> in der Humanmedizin eingesetzt. Da der Einsatz bei Equiden bisher nicht beschrieben wurde, wurde ein für Kleintiere beschriebenes Protokoll<sup>6</sup> eingesetzt: Das Pony erhielt zuerst insgesamt 234 ml der Lipidemulsion als Bolus von 1.5 ml/kg, gefolgt von 0.25 ml/kg/min über 30 Minuten. Eine leichte Besserung wurde nach dieser Zeit beobachtet, die Pupillarreflexe setzten wieder ein und das Tier zeigte Reaktionen auf Lichtimpulse. Erst eine zweite Behandlung

<sup>4</sup> Bruenisholz H, Kupper J, Muentener C et al. Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland pony using intravenous administration of a lipid emulsion, *J Vet Intern Med*; 26: 407-411, 2012

<sup>5</sup> Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, et al. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *J Vet Emerg Crit Care*; 21: 309-320, 2011

<sup>6</sup> Pritchard J. Treating ivermectin toxicity in cats. *Vet Rec* 2010; 166: 766

Crandell DE, Weinberg GL. Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J Vet Emerg Crit Care*; 19: 181-186, 2009

nach gleichem Protokoll brachte das Tier zum Aufstehen mit einem fast normalem neurologischen Status: es blieb noch während weiterer 5 Tage blind und wurde 8 Tage nach der zweiten Behandlung in guter Gesundheit entlassen. Ivermectin gehört zur Wirkstoffklasse der Avermectine und besitzt als Antiparasitikum ein sehr breites Wirkungsspektrum, welches viele Nematoden und Arthropoden erfasst. Bei Menschen wird es ebenfalls zur Behandlung der Onchocercose, der intestinalen Strongyloidose oder diverser Filariosen eingesetzt. Der Wirkstoff entfaltet seine Wirkung durch eine Daueröffnung der GABA-gesteuerten Chloridkanäle, welche zur schlaffen Lähmung der Parasiten führt. Ivermectin passiert als sehr lipophiler Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke der Säugetiere. Seine Anwendungssicherheit bei Säugetieren beruht auf dem P-Glykoprotein, welches den Wirkstoff wieder aus dem Zentralnervensystem hinaus pumpt, so dass keine Akkumulation stattfinden kann. Neurologische Symptome können somit erst auftreten beim Ausfall der exkretorischen Funktion wie bei einem Defekt des kodierenden Gens MDR-1 (wie z.B. bei Hunden der Rassen Collie, Bobtail, usw.<sup>7</sup>), bei Unterentwicklung der Blut-Hirn-Schranke (wie bei Neugeborenen und Tieren unter 4 Monaten<sup>8</sup>) oder, wie im vorliegenden Fall, bei massiver Überdosierung, welche zur Saturierung der Exkretion führt. Bei dem hier erwähnten Pony erreichte Ivermectin einen Spitzenwert von 1930 ng/ml im Plasma, verglichen mit 21-82 ng/ml im Normalfall<sup>9</sup>. Die positive Wirkung einer intravenösen Lipidverabreichung wird auf verschiedene Hypothesen zurückgeführt, von welchen die "Lipid sink"-Theorie die wahrscheinlichste sein dürfte. Nach dieser soll ein lipophiler Wirkstoff aus dem Zentralnervensystem in die durch die Infusion stark vergrösserte Lipidfraktion des Blutes durch eine Verlagerung

des Equilibriums transferiert werden<sup>10</sup>. Durch hepatischen Metabolismus und direkte Exkretion wird Ivermectin anschliessend aus dem Organismus eliminiert. Die im Laufe des Falles gemessenen Blutwerte scheinen diese Theorie zu bestätigen. Inwieweit eine solche Behandlung bei Hunden mit defektem P-Glykoprotein zum Erfolg führen würde, ist aber zurzeit noch offen.

### Kausalitätsbeurteilung

Bei 15 % der Meldungen konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion nachgewiesen werden ("wahrscheinlich") und bei 39 % existierte zu mindestens eine Alternativursache ("möglich"). Bei den restlichen Meldungen lagen entweder zu wenig Informationen vor (39 %) oder ein Zusammenhang konnte eindeutig widerlegt werden (7 %).

### Unerwünschte Wirkungen von Veterinär-impfstoffen

Zusätzlich zu den Meldungen über durch Swissmedic zugelassene Tierarzneimittel wurden dem IVI (Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern), als zuständige Zulassungs- und Überwachungsbehörde für Veterinärimpfstoffe, 60 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen dieser Produkte eingereicht. 35 davon betrafen Hunde und 11 Katzen. Am häufigsten wurde über allergische Reaktionen oder verschlechterten Allgemeinzustand berichtet. Weitere Analysen dieser Meldungen liegen zurzeit noch nicht vor.

<sup>7</sup> Geyer J, Döring B, Godoy JR et al. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther*; 28: 545-551, 2005

<sup>8</sup> Watchko JF, Daood MJ, Mahmood B et al. P-glycoprotein and bilirubin disposition. *J Perinatol*; 21(Suppl 1): S43-S47, 2001

<sup>9</sup> Perez R, Cabezas I, Godoy C et al. Pharmacokinetics of doramectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet J*; 163: 161-167, 2002

<sup>10</sup> Fernandez AL, Lee JA, Rahilly J et al. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology. *Vet Emerg Crit Care*; 21: 309-320, 2011

**Tabelle 1: Im Jahr 2011 eingereichte Meldungen sortiert nach Tierart**

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	85	51 %
Katze	27	16 %
Pferd / Esel	7	4 %
Rind / Kalb	37	22 %
Schwein	3	2 %
Heim-, Zootiere	3	2 %
Mensch	3	2 %
Keine Spezies <sup>11</sup>	2	1 %
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100 %</b>

**Tabelle 2: Meldungen im Jahr 2011, sortiert nach ATCvet Code**

Der Code QZ ist fiktiv und erlaubt, Meldungen über unerwünschte Wirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% Gesamtanzahl)	
QA: Gastrointestinaltrakt	4	(2.4 %)
QB: Blut und blutbildende Organe	1	(0.6 %)
QC: Kardiovaskuläres System	2	(1.2 %)
QG:Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	9	(5.4 %)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	9	(5.4 %)
QJ: Antiinfektiva	33	(19.8 %)
QM: Muskel- und Skelettsystem	19	(11.4 %)
QN: Nervensystem	4	(2.4 %)
QP: Antiparasitika	65	(38.9 %)
QR: Respirationssystem	2	(1.2 %)
QS: Sinnesorgane	1	(0.6 %)
QZ: Umgewidmete Präparate	15	(9 %)
ALP registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte,...	3	(1.8 %)
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>(100 %)</b>

<sup>11</sup> Zwei Meldungen betrafen den Missbrauch eines Präparates ohne Symptome und konnten keiner Spezies zugeordnet werden.



**TAGUNGEN**
**GUTE PHARMACOVIGILANCE-PRAXIS UND "THE BIG CASE"**
**SWISSMEDIC FACHTAGUNG ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT  
23. APRIL 2012 IN BERN**
**Resultierende Schlüsselbotschaften sind:**

- Es gibt Kommunikationsbedarf zwischen Swissmedic und den Fachleuten.
- Firmen sollten bei einem wichtigen Sicherheitssignal Swissmedic früh informieren.
- Bei laufenden Diskussionen oder Verhandlungen mit Behörden im Ausland ist Swissmedic zu informieren und risikomindernde Massnahmen sind mitzuteilen.
- "Be Prepared": Internes Vorgehen für Risikokommunikation und einschneidende Massnahmen sollte geregelt sein (Dokumente, Zuständigkeiten).
- Pharmacovigilance-Meldungen müssen auf die Erfassung von Signalen ausgerichtet sein.

Diese Tagung der Abteilungen Arzneimittelsicherheit richtete sich an die Mitarbeiter der pharmazeutischen Industrie, welche ihrerseits für die Vigilance und die Arzneimittelsicherheit zuständig sind. Angesprochen waren Mitarbeitende mit unterschiedlichem Curriculum, wobei eine gewisse berufliche Erfahrung im Bereich Arzneimittelsicherheit erwartet wurde.

Über die letzte Fachtagung mit den Schwerpunkten "Austausch Firmen – Swissmedic" und "Risikokommunikation" wurde in der Vigilance-News-Ausgabe vom Dezember 2010 berichtet. In der diesjährigen Veranstaltung wurde mit Workshops ein anderer Schwerpunkt gesetzt.

Anhand von realistischen Szenarien sollten die Teilnehmer in Kleingruppen eigene Überlegun-

gen in einen sinnvollen Handlungsplan der Firma in Abstimmung mit Swissmedic umsetzen.

Eingestimmt wurden die Teilnehmer durch Vorträge von denen, "die es angeht", nämlich den niedergelassenen Arzt, den Klinikbereich, die Lehre (akademischer Bereich), aber auch die Industrie selbst, in Person eines medizinischen Direktors eines internationalen Unternehmens.

Die Teilnehmer hatten sich bei der Anmeldung für das Workshop-Thema "Risikomanagement" oder "Pharmacovigilance" entschieden.

Die Gruppe "Risikomanagement" beschäftigte sich mit den Aufgaben: "Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)" und "Marktrückzug des Präparates". Zu erarbeiten waren:

- Was und wie muss mit Swissmedic kommuniziert werden?
- Welche Unterlagen sind für die Behörde erforderlich?
- Wie sind die Botschaften einer Publikation oder eines Studienergebnisses zielführend in die DHPC umzusetzen?
- Was braucht der Adressatenkreis für Zusatzinformationen?
- Wer ist der Adressatenkreis? u. a. m.

Bei circa 50 DHPC im Zweijahreszeitraum war für die Teilnehmer ein Thema gegeben, mit dem jederzeit zu rechnen ist. Auf der anderen Seite kennt Swissmedic bei dieser Grössenordnung gewisse Verhaltensmuster auf Seiten der Industrie. Allen war jedoch klar, dass Fakten den Ausschlag geben und eine gute Kooperation mit der Behörde nicht nur der Schadensbegrenzung dient, sondern eine Reihe von Vorteilen bietet.

Das Einbeziehen der verschiedenen "Stakeholder", durchaus auch mit kritischen Stimmen, wurde als Bezug zur Realität geschätzt und als bereichernd empfunden. Aufgrund der hohen Teilnehmerzahl wurden die Workshops doppelt geführt. Diese ermutigt uns auch zur Fortsetzung.

Auf der Swissmedic-Homepage ist seit dem Veranstaltungstag ein Merkblatt zur Umsetzung aufgeschaltet ("DHPC: Inhalt, Verteiler, Publikation, Vorlage"):

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

Auch die Liste der von Swissmedic veröffentlichten Health Professional Communication "Dear Doctor Letters" wird kontinuierlich aktualisiert und auf der Swissmedic-Homepage publiziert.

Bei der Gruppe "Pharmacovigilance" wurden die Themen "Index case" und "Signal management process" gewählt.

Im Workshop "Signal management process" wurde anhand von "Line Listings" eine Signalab-

klärung bei 3 verschiedenen Wirkstoffen "durchgespielt". Dabei wurden die Qualität der Informationen, betroffene Populationen, Literaturdaten und risikomindernde Massnahmen diskutiert. Einig war man sich, dass bereits nach der Verschreibung eines Medikamentes PatientIn und ÄrztIn bzw. ApothekerIn ein Bewusstsein über aussergewöhnliche Symptome entwickeln sollten, damit eventuelle Signale schnell als solche erkannt und behandelt werden können. Auch hier ist die transparente und zeitnahe Kommunikation zwischen ZulassungsinhaberIn und Behörde von hoher Bedeutung.

## INFORMATIONEN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT – PUBLIZIERT AUF DER WEBSEITE VON SWISSMEDIC

Swissmedic schliesst Überprüfungsverfahren der Präparate mit Methylphenidat ab – „Class Labelling“  
25.06.2012

Medien Mitteilung Anapen  
08.06.2012

Workshop: GCP Inspections  
06.06.2012

DHPC – Cerubidin (Daunorubicin) – Widerruf der Zulassung  
25.05.2012

Vorgehen bei Widerruf, Sistierung eines Certificate of Suitability  
08.05.2012

DHPC - Orale Antidiabetika mit Pioglitazon (Actos®, Competact® und Generika\*): Einschränkung der Behandlungsdauer auf maximal zwei Jahre, ausser bei überwiegendem Nutzen im Verhältnis zum Blasenkrebsrisiko  
30.04.2012

Merkblatt DHPC  
23.04.2012

China: Betrügerisches Vorgehen bei der Gelatineherstellung  
23.04.2012

Neues über Medizinprodukte: Macrolane und ähnliche Produkte auf Hyaluronsäure-Basis: Anwendungseinschränkung für Brustvergrösserung  
19.04.2012

Publikation der Arzneimittelinformation durch Swissmedic, Stand der Arbeiten  
05.04.2012

Leitlinien - Botox: Information versus Werbung  
04.04.2012

Nachtrag 7.4 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft  
01.04.2012

Fehlerhafte, mit Silikon gefüllte «PIP»-Brustimplantate: Aktueller Stand  
07.02.2012

Beschaffung von Arzneimitteln, die in der Schweiz nicht verfügbar sind  
13.01.2012

**Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:**  
<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=de>