



## VIGILANCE-NEWS

JUBILÄUMSAUSGABE No. 10 – DEZEMBER 2012

### In dieser Ausgabe:

- Clozapin.....4
- Methotrexat.....6
- Isotretinoin.....7
- Medikamentöse  
Leberschäden.....9

### 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.....	4
Neu bei Swissmedic ab Dezember 2012.....	14
E2B-Gateway	
Fokus.....	15
Pharmacovigilance 10 Jahre nach Inkrafttreten des HMG	
Tagung.....	21
Swissmedic International Regulatory Symposium	
Jubiläumsausgabe-Quiz.....	23
Informationen zur Arzneimittelsicherheit – publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	26

## EDITORIAL

### 10. Ausgabe Vigilance-News – Vergangenheit und Zukunft

Liebe Leserin, lieber Leser

Diese Nummer der Vigilance-News der Swissmedic ist unsere zehnte Ausgabe. Das nahmen wir zum Anlass, ein wenig im Archiv der letzten 9 Ausgaben zu stöbern und ein paar Neuerungen seit dieser Zeit zu erwähnen. Auch Sie selber haben die Gelegenheit, bei unserem Quiz Ihr Vigilance-Wissen zu testen.

Von Beginn an, der ersten Ausgabe der Vigilance-News (damals noch PV-News) im Juni 2008, wurde der Schwerpunkt auf ausgewählte Signale der Pharmacovigilance gesetzt. Diese unter der Rubrik "Flash" laufende Mitteilungen versuchen, den Hintergrund eines Signals sowie die entsprechenden Konsequenzen zu be-

**Bitte beachten:**

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

schreiben. Heutzutage werden nicht nur reine Pharmacovigilance-Signale aus Spontanmeldungen, sondern auch Beschreibungen von Risikoproblemen und Evaluationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgenommen. Diesmal haben wir Informationen zu den Wirkstoffen "Clozapin" und "Methotrexat" ausgewählt.

Da sich die Datenlage für Arzneimittel kontinuierlich verändert und bei bestimmten Präparaten eine Aktualisierung erforderlich macht, gibt es immer wieder jährliche Updates, z. B. für orales Isotretinoin seit 2008.

Alle Jahre wieder – das gilt für unsere Jahresstatistiken in den Sommer-Ausgaben. Von der anfänglichen Statistik für Adverse Drug Reactions (ADR) der Pharmacovigilance bieten die Vigilance-News mittlerweile auch separate Rückblicke für Tierarzneimittel, Impfstoffe und Haemovigilance an.

Beiträge über illegale Arzneimittel oder über die Vigilance bei klinischen Versuchen sowie Kongressberichte zeigen die stetige Erweiterung der Themenbereiche. Auch die sprachliche Vielfalt (die Vigilance-News erscheinen in Deutsch, Französisch und Englisch) sowie das neue Layout sollen dazu beitragen, dass möglichst viele Vigilance-Interessierte durch die Vigilance-News angesprochen werden.

Nicht nur die Vigilance-News "feiern" ihr zehntes Jubiläum, sondern auch Swissmedic selbst. Wir haben einige Eindrücke aus dem "Swissmedic International Regulatory Symposium" vom 20./21. September 2012 in Interlaken festgehalten. Dort wurde unter anderem über die neue Pharmacovigilance-Gesetzgebung in der EU und deren Folgen für die Schweiz diskutiert.

So werden als Neuerung die "Periodic Safety Update Reports (PSUR)" zu "Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER)" mit Fokus auf die Bewertung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses umgewandelt:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00688/index.html?lan>

Die Einführung des Systems zum elektronischen Austausch von "Individual Case Safety Reports (ICSR)" zwischen Swissmedic und der Heilmittelindustrie ist erfolgt und ab 2013 sollen weitere Firmen davon profitieren können. Näheres dazu im Beitrag "Elektronischer Austausch von Einzelfallmeldungen mit pharmazeutischen Unternehmen via E2B Gateway".

Ab 1. Januar 2013 wird die neue Plattform zur Publikation der Arzneimittelinformationen von Swissmedic der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Eine erweiterte Suchfunktion und eine kostenlose Downloadmöglichkeit wird ebenso angeboten wie ein Hinweis auf "Health Professional Communications (HPC)". Dieses, für die Zulassungsinhaberinnen verpflichtende, Publikationssystem soll den Zugang zur aktuellen Arzneimittelinformation sowie zu neuen Sicherheitsinformationen für ein bestimmtes Präparat für alle ermöglichen:

**Redaktionsteam:**

Eva Eyal, Thomas Munz, Helena Bill

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

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01840/index.html?lang=de>

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Vigilance-News-Ausgabe nehmen wir gerne unter [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch) entgegen.

Mit besten Aussichten auf die Zukunft wünschen wir Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, schöne Festtage und einen erfolgreichen Start ins Jahr 2013.

Die Redaktion

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

### Clozapin<sup>1</sup>: Schwerpunkte Agranulozytose und Myokarditis

#### Einleitung

Gemäss Weltgesundheitsorganisation ist Schizophrenie eine schwere psychische Erkrankung, von der in der Bevölkerung rund 7 von 1000 Erwachsenen betroffen sind, vorwiegend aus der Altersgruppe der 15- bis 35-Jährigen. Schizophrenie ist eine behandelbare Störung.

Clozapin, ein trizyklisches Dibenzodiazepinderivat, wird im Allgemeinen zu den atypischen Neuroleptika gerechnet. Es gehört zu den antipsychotischen Behandlungsoptionen unter bestimmten klinischen Bedingungen.

#### Indikationen

In der Schweiz ist Clozapin<sup>1</sup> für folgende Indikationen zugelassen:

- Therapieresistente Schizophrenie
- Reduktion (längerfristig) des wiederholten suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie und schizoaffektiver Störung
- Psychose im Verlauf eines Morbus Parkinson

#### Unerwünschte Wirkungen

Clozapin kann verschiedene unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die in gewissen Fällen schwerwiegend und sogar lebensbedrohlich sein können. Nach der Zulassung von Clozapin in der Schweiz in den 1970er-Jahren standen anfangs vor allem Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Agranulozytosen im Vordergrund. In den letzten Jahren allerdings verlagerte sich der Schwerpunkt auf den Aspekt der Kardiotoxizität des Wirkstoffs, insbesondere auf die Gefahr einer Myokarditis.

#### • Agranulozytose

Zu den potenziell schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit Clozapin gehört eine Agranulozytose, deren Häufigkeit auf 0,7 % geschätzt wird und die eventuell tödlich ausgehen kann. Inzidenz und Letalität von Agranulozytosen sind allerdings seit der Einführung der Kontrolle der Leukozyten- und Granulozytenzahl deutlich zurückgegangen.

Deshalb muss erneut darauf hingewiesen werden, dass die Verwendung von Clozapin auf die zugelassenen Indikationen und auf Patienten beschränkt werden sollte, die bei Behandlungsbeginn eine normale Leukozytenzahl haben [White Blood Cell Count (WBC)  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), und Absolute Neutrophil Count (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )]. Zusätzlich sollten bei denen regelmässige Bestimmungen der Zahl der weissen Blutkörperchen und der absoluten Zahl der Neutrophilen wie folgt durchgeführt werden können: wöchentlich in den ersten 18 Wochen der Behandlung und danach mindestens alle 4 Wochen während der gesamten Behandlung. Diese Überwachung muss während der gesamten Behandlungsdauer und noch während weiterer 4 Wochen nach dem vollständigen Absetzen von Clozapin fortgesetzt werden.

#### • Myokarditis

Clozapin kann mit dem Auftreten einer Myokarditis in Zusammenhang stehen, die in gewissen Fällen tödlich verlaufen kann. Die Häufigkeit einer Myokarditis als unerwünschte Wirkung bei Patienten, die mit Clozapin behandelt wurden, liegt zwischen 0,7 und 1,2 %. Welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen, ist noch nicht genau bekannt. Bisher gibt es keine Tests, mit denen Risikopatienten identifiziert werden können.

Ein erhöhtes Risiko für eine Myokarditis besteht bei Personen mit einer dauerhaften Tachykardie

in Ruhe, insbesondere in den ersten zwei Behandlungsmonaten, und/oder mit Palpitationen, Arrhythmien, Brustschmerzen und anderen Anzeichen einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Dyspnoe, Tachykardie) oder mit Symptomen, die auf einen Myokardinfarkt hinweisen. Mit Clozapin behandelte Patienten sollten aktiv auf eine Myokarditis überwacht werden, vor allem, aber nicht nur, in den ersten 4 Behandlungswochen. Die Bestimmung der Eosinophilenzahl ist gemäss Untersuchungen keine zuverlässige Diagnosemethode. Ein Anstieg des CRP-Spiegels<sup>2</sup> und das Auftreten von Fieber können frühe Anzeichen für eine Myokarditis sein. Im Fall von Fieber oder bei einem CRP-Spiegel<sup>2</sup> von mehr als 50 mg/l können tägliche EKG und Troponin-Messungen diagnostisch sinnvoll sein. Eine frühzeitige Erkennung einer Myokarditis in Zusammenhang mit Clozapin ist wichtig, da sie das klinische Ergebnis verbessern kann. Wenn ein Verdacht auf eine Myokarditis besteht, sollte die Clozapin-Behandlung unverzüglich eingestellt und der Patient sofort an einen Kardiologen überwiesen werden. Patienten, die eine Clozapin-induzierte Myokarditis entwickeln, dürfen nicht weiter mit Clozapin behandelt werden.

### Pharmacovigilance-Daten aus der Schweiz über Agranulozytose und Myokarditis

Seit 1990, als die schweizerische Regulierungsbehörde ihr Pharmacovigilance-Programm startete, bis im Oktober 2012 gingen bei Swissmedic insgesamt 520 Meldungen über unerwünschte Wirkungen ein. In diesen Meldungen wurde Clozapin als Arzneimittel vermutet, das für die unerwünschte Wirkung verantwortlich ist.

Bei 37 der 520 Meldungen (7,1 %) lag eine Agranulozytose vor. Von diesen 37 Fällen verliefen 3 Fälle tödlich, bei denen aufgrund chronologischer und klinischer Daten ein ursächlicher Zusammenhang in Betracht gezogen wurde. In 28 von 37 Fällen (75,6 %) kam es zu einem kompletten Rückgang der Symptomatik.

Von den 520 erwähnten Meldungen in der Swissmedic-Pharmacovigilance-Datenbank betrafen 11 (2,1 %) eine Myokarditis. Von diesen 11 Fällen verlief einer tödlich, bei dem aufgrund

der verfügbaren klinischen Daten ein ursächlicher Zusammenhang in Betracht gezogen wurde. In 7 dieser 11 Fälle (63,6 %) kam es zu einem kompletten Rückgang der Symptomatik.

Im Allgemeinen lassen sich auf der Grundlage der kumulativen Daten aus den Spontanmeldungen weder die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen evaluieren noch ein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen der Symptomatik und irgendeiner Behandlung herstellen.

### Schlussfolgerung

Clozapin kann eine lebensbedrohliche Agranulozytose zur Folge haben, weshalb in den ersten 18 Behandlungswochen eine wöchentliche und danach eine monatliche Überwachung des Blutbilds erforderlich ist. Bei einer Myokarditis treten heterogene und nicht-spezifische Symptome auf, weshalb es schwierig ist, Patienten mit einer Clozapin-induzierten Myokarditis klinisch zu identifizieren.

Es ist und bleibt deshalb wichtig, dass Ärztinnen und Ärzte, die den Wirkstoff verschreiben, die Patienten eng und sorgfältig nach Symptomen einer Agranulozytose oder einer Myokarditis überwachen, damit sie solche Anzeichen frühzeitig erkennen.

Weitere bedeutende und häufige unerwünschte Wirkungen sind: Sedierung, Tachykardie, Hypertonie, orthostatische Hypotension, Synkopen, erhöhte Leberenzyme, Harninkontinenz, benigne Hyperthermie, epileptische Anfälle, Verstopfung und Gewichtszunahme.

Für detailliertere Informationen über Warnhinweise, Vorsichtsmassnahmen und unerwünschte Wirkungen verweist Swissmedic auf die Fachinformationen für Produkte, die Clozapin enthalten<sup>3</sup>.

### Literatur

- 1 *Folgende Produkte mit Clozapin sind derzeit in der Schweiz zugelassen: Clopin® eco 25/100 und Lepo-nex®*
- 2 *C-reaktives Protein*
- 3 <http://www.compendium.ch/home/de>



## Akzidentelle Überdosierung von Methotrexat

*Julia Abegglen, Olga Frank, Marc-Anton Hochreutener, Rudolf Stoller*

**Aufgrund von schweren Intoxikationsfällen mit teilweise letalem Ausgang bei täglicher Verabreichung/Einnahme der wöchentlichen Methotrexatdosis sollten alle Fachleute im Gesundheitswesen auf eine ausführliche Anleitung der Patienten bei neuer Medikation achten. Bei Anzeichen einer möglichen Überdosierung wie Mukositis/Stomatitis, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder akutem Nierenversagen sollte unbedingt die Frequenz der Medikationseinnahme überprüft werden.**

Das seit 1964 zugelassene Zytostatikum Methotrexat gehört zur Klasse der Folsäurederivate, welche die Dihydrofolsäurereduktase und somit die Zellteilung hemmen. In Tablettenform wird es häufig als Medikament zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis oder Psoriasis eingesetzt. In dieser Indikation wird Methotrexat lediglich 1x/Woche eingenommen.

In der Schweiz und international wurden jedoch immer wieder Fälle der akzidentellen Überdosierung mit schwersten Intoxikationen oder sogar letalem Ausgang gemeldet.

In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass Intoxikationen auch bei korrekter Dosierung auftreten können – namentlich bei Verschlechterung der Nierenfunktion z. B. durch Dehydrierung (interkurrente Diarrhoe), NSAID-Einnahme, usw. Besonders gefährdet sind Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten).

In den letzten 10 Jahren wurden in der Schweiz 13 Fälle einer akzidentellen Überdosierung gemeldet (vereinzelt auch parenterale Applikation; Gesamtmeldungszahl für Methotrexat: 466), in denen Methotrexat fälschlicherweise einmal täglich statt einmal wöchentlich verschrieben, den Patienten verabreicht oder von den Patienten selbst eingenommen worden war. Diese waren regelmässig über die Jahre verteilt, so dass dies nicht sehr häufig vorkam, jedoch waren die Folgen schwerwiegend und 3 von 13

Patienten starben, sehr wahrscheinlich als Folge der Überdosierung. Deshalb ist es umso wichtiger, dass den Fachleuten das Problem der akzidentellen Überdosierung bewusst ist und die Patienten ganz genau instruiert und überwacht werden. Bei Anzeichen einer möglichen Überdosierung wie Mukositis/Stomatitis, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder akutem Nierenversagen sollte unbedingt die Frequenz der Medikationseinnahme überprüft werden. Zwar sind die Fach- und Patienteninformationen der Methotrexatpräparate<sup>1</sup> mit dem Warnhinweis versehen, dass die wöchentliche Dosis bei täglicher Einnahme zum Tod führen kann, dies wird jedoch nicht von jedem Patienten gelesen.

Die Stiftung für Patientensicherheit hat in Zusammenarbeit mit verschiedenen Fachexperten und Fachorganisationen einen Quick-Alert "Methotrexat-Intoxikationen → Vermeidung von oralen Überdosierungen" entwickelt und veröffentlicht. Das Ziel dieses Quick-Alerts ist es, das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit beim medizinischen Fachpersonal zu schärfen und praxisrelevante Umsetzungsanleitungen zur Vermeidung von oralen Intoxikationen zu geben.

Die Empfehlungen beziehen sich sowohl auf einzelne Prozessschritte der Medikation (z. B. Bestellung/Lieferung, Verordnung) als auch auf Prozessschritte während der medizinischen Behandlung eines Patienten. So sollten z. B. für die Verordnung von Methotrexat Checklisten verwendet werden, die Risikofaktoren wie Niereninsuffizienz, beeinträchtigte Leberfunktion, Lungenfunktionsstörungen etc. berücksichtigen und die Interaktion mit vorhandener Komedikation prüfen. Die Patienten selbst müssen zwingend über die Besonderheiten der wöchentlichen Einnahme instruiert werden und schriftliche Patienteninformationen zur Dosierung und zu Risiken inkl. der Anzeichen einer Intoxikation und der Reaktion darauf erhalten. Diese Empfehlungen berücksichtigen auch die Problematik an Schnittstellen, wie bspw. beim Übertritt des Patienten von der stationären Behandlung zur ambulanten Weiterbehandlung. Um die Behandlungskontinuität an dieser Schnittstelle zu gewährleisten, muss ein lückenloses Austrittsmanagement sichergestellt werden. Dazu gehören z. B. ein übersichtlicher und aktueller Medikationsplan, die zwingende Übermittlung der vorliegenden Indikation für die niedrig dosierte Basis-

therapie mit Methotrexat sowie der aktuellen Dosis, des Dosierungsintervalls und der Wochentag der Einnahme. Bei der Dokumentation des festgelegten Wochentags zur Einnahme sollten keine Abkürzungen verwendet werden, da Mo oder Mi fälschlicherweise als morgens und mittags interpretiert werden könnten.

Die ausführlichen Empfehlungen des Quick-Alerts Nr. 28 der Stiftung für Patientensicherheit können auf der Homepage der Stiftung ([www.patientensicherheit.ch](http://www.patientensicherheit.ch)) nachgelesen bzw. kann der Quick-Alert herunter geladen werden.

### Meldung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Wir bitten Sie, Meldungen über unerwünschte Wirkungen auf dem Meldeformular an das regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu richten. Das Meldeformular ist auf der Homepage von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Direkt zu → Meldung unerwünschter Wirkungen → Pharmacovigilance) und im Anhang des Arzneimittelkompendiums verfügbar oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23).

*1 In der Schweiz zugelassene Präparate sind unter <http://www.compendium.ch> zu finden.*

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu oralem Isotretinoin – Aktualisierung der Fallzahlen im letzten Jahr

Swissmedic gibt eine aktualisierte Übersicht zu oralem Isotretinoin bezüglich der UAW-Meldungen, die im Zeitraum vom 1. Oktober 2011 bis 30. September 2012 in die nationale Datenbank aufgenommen wurden, mit Fokus auf schwere Haut- und Leberreaktionen, sowie psychiatrische Störungen und Expositionen während der Schwangerschaft (siehe auch Vigilance-News Dezember 2010 und Dezember 2011). Nur die Kernpunkte werden wiederholt, da die Gesamtsituation unverändert ist.

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, also nur "last line", 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 verschrieben werden.

Der guten Wirksamkeit steht ein ernsthaftes Nebenwirkungspotential gegenüber, weshalb auch die anderen in der Fachinformation erwähnten Vorsichtsmassnahmen strikt eingehalten werden müssen.

Im Fokus der Pharmacovigilance stehen schwere unerwünschte Wirkungen bei Psyche, Haut und Leber, sowie besonders Expositionen während der Schwangerschaft.

Das Gesamtprofil und die Verteilung auf die verschiedenen Organklassen der in der Schweiz gemeldeten UAW zu Isotretinoin hat sich seit der letzten Vigilance-News-Ausgabe im Dezember 2011 nicht relevant verändert. Im Zeitraum vom 1. Oktober 2011 bis 30. September 2012 sind 21 UAW-Fälle erstmals Swissmedic gemeldet worden.

### Psychiatrische Störungen

Kumulativ betreffen rund 30 % aller gemeldeten Fälle psychiatrische Symptome.

Im Zeitraum vom 1. Oktober 2011 bis 30. September 2012 sind insgesamt 3 Meldungen zu diesem Organsystem eingegangen, darunter keine Meldungen über Suizid oder Suizidversuch. Damit sind es kumulativ unverändert 11 Meldungen von Suizidversuch und 21 von Suizid.

Ein Fall von Depression bei einem Jugendlichen wurde gemeldet, der einen engen zeitlichen Zusammenhang und Rückgang der Symptome nach Absetzen von Isotretinoin zeigte. Ein schlecht dokumentierter Fall beschrieb das Auftreten von Panik und einem Aufmerksamkeitsde-

fizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHD), allerdings in unklarem zeitlichen Zusammenhang bzw. erst längere Zeit nach Absetzen. Schliesslich wurde noch eine Psychose mit Denk- und Gedächtnisstörungen bei einem Jugendlichen gemeldet. Diese trat während der Hospitalisation wegen einer schweren Infektion auf. Neben nicht-medikamentösen Ursachen kamen auch Isotretinoin und vier weitere Arzneimittel als Ursache in Frage.

Die über die Jahre zahlreichen eingegangenen Spontanmeldungen zu psychiatrischen Symptomen machen nach wie vor die empfohlenen Vorsichtsmassnahmen erforderlich, obwohl ein Kausalzusammenhang mit der Isotretinoin-Behandlung nicht mit hohem Evidenzgrad belegt ist. Patienten, deren Angehörige und die behandelnden Fachpersonen sind weiterhin aufgefordert, Veränderungen der psychischen Befindlichkeit umgehend zu melden resp. darauf zu reagieren (siehe unten).

### Seltene schwerwiegende Hautreaktionen

Ein schwerwiegender Fall betraf einen Jugendlichen mit hämorrhagisch-bullöser Purpura Schönlein-Henoch, der erste dieser Art in der Schweiz. Hier war ein plausibler zeitlicher Zusammenhang gegeben, dabei ohne offensichtliche Hinweise auf alternative Ursachen. Vaskulitis als Überbegriff ist in der Arzneimittelinformation als sehr seltene UAW beschrieben.

Zusätzlich gab es einen neuen und leider für eine valide Bewertung zu schlecht dokumentierten Fall Erythema nodosum, damit sind es kumulativ jetzt drei.

Sonst wurden in diesem Organsystem keine Fälle neu gemeldet.

### Hepatische unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im untersuchten Zeitraum ist diesbezüglich keine neue Meldung eingegangen.

### 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 Antikonception vorgeschrieben ist, werden jedes Jahr Expositionen in der Schwangerschaft gemeldet.

Kumulativ gibt es bisher vier Meldungen betreffend Neugeborenen, deren Mutter unter Isotretinoin-Therapie standen: Diese Kinder wurden mit für Isotretinoin typischen Missbildungen geboren, die Herz, Ohr und Gesicht betrafen.

Es wurden 5 Expositionen neu gemeldet. In einem Fall wurde die Schwangerschaft beendet, bei den übrigen 4 Meldungen ist das Outcome unbekannt. Allerdings war in einem Fall das Bestehen der Schwangerschaft zweifelhaft und konnte auch mit Nachfragen nicht gesichert werden. In zwei Fällen war die Exposition vor der Schwangerschaft, davon in einem Fall mit drei Monaten Abstand. In einem Fall war von der Zeugungsunfähigkeit des Mannes ausgegangen worden, weshalb die vorgeschriebenen Verhütungsmassnahmen nicht eingehalten wurden. Es sind keine neuen Meldungen über mit Missbildung geborene Kinder eingegangen.

### Bemerkung zu einem anderen oralen Retinoid mit anderer Indikation

Unter dem Handelsname Toctino® ist der Wirkstoff Alitretinoin zur "Behandlung von **Erwachsenen** mit therapierefraktärem, schwerem chronischem Handekzem, die eine ausgebaute lokale Behandlung für mindestens 4 Wochen erhalten und nicht darauf angesprochen haben. Die Vorbehandlung schliesst die Vermeidung von Kontakten mit der auslösenden Noxe, Hautschutz und potente topische Kortikosteroide ein."

Es handelt sich also um die letzte Option in einer wesentlich selteneren Indikation als schwere Akne.

Die unbedingt einzuhaltenden Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen und Warnhinweise betreffen die gleichen Hauptpunkte, insbesonde-



re Missbildungsgefahr bei Schwangerschaft. Die gesamten Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation sind weitgehend identisch mit denen bei Isotretinoin.

Von den kumulativ bisher 14 Fallmeldungen betrifft bis auf einen mit Depression keiner die genannten besonders wichtigen Gebiete.

### Wegen der Wichtigkeit wird an die unveränderte Schlussfolgerung erinnert:

Orale Isotretinoin-Präparate dürfen nur von Ärzten oder unter deren Aufsicht verschrieben werden, 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.

Die Patienten selbst sowie ihre Angehörigen müssen auf die Möglichkeit von Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression aufmerksam gemacht werden und dies den behandelnden Fachpersonen unverzüglich melden. Die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte 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.compendium.ch](http://www.compendium.ch)). In der Schweiz sind folgende orale Isotretinoin-Präparate zugelassen: Roaccutan®, Curakne®, Tretinac®, Isotretinoin-Teva® und Isotretinoin Mepha®.

## Beurteilung und Meldung medikamentöser Leberschäden

Stefan Russmann und Gerd A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie und  
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

### Einführung

Medikamentöse Leberschäden (*drug-induced liver injury; DILI*) gehören nicht nur zu den pathophysiologisch und klinisch komplexesten und interessantesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [1], sie bringen auch aus regulatorischer Sicht besonders anspruchsvolle Aufgaben mit sich und sind daher von besonderer Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit. So sind medikamentöse Leberschäden zwischenzeitlich die häufigste Ursache für akutes Leberversagen in westlichen Ländern und einer der häufigsten Gründe für den Marktrückzug oder Änderungen der Fachinformation von bereits zugelassenen Medikamenten [2, 3]. Da idiosynkratische Hepatotoxizität typischerweise mit einer Häufigkeit von unter 1:10'000 exponierten Patienten auftritt und nur selten ausreichend grosse und qualitativ hochwertige epidemiologische Studien eine zuverlässige Risikoquantifizierung erlauben [4], spielen durch Pharmacovigilancesysteme gesammelte Fälle oft eine zentrale Rolle bei zeitnahen regulatorischen Entscheidungen bezüglich medikamentöser Leberschäden [5]. Dieser kurze Beitrag möchte daher die Beurteilung und Meldung von medikamentösen Leberschäden im Pharmacovigilancealltag unterstützen. In diesem Sinne stellen wir in **Abbildung 1** auch einen praktischen Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf medikamentöse Leberschäden vor.

### Abklärung

Wie auch bei anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist der initiale Verdacht auf eine mögliche medikamentöse Ursache der erste wichtige Schritt zur korrekten und zeitnahen Diagnose. Dies ist entscheidend, um das ursächliche Medikament gegebenenfalls umgehend abzusetzen, und damit eine weitere Pro-

gression, im schlimmsten Fall bis zum akuten Leberversagen, zu verhindern. Eine umfangreiche, aktive, bei Bedarf wiederholte, und insbesondere bezüglich Einnahmedauer detaillierte Medikamentenanamnese einschliesslich Phytotherapeutika, Nahrungsergänzungsmitteln und Umwelttoxinen ist daher essentiell (möglicherweise ist ein bedeutender Anteil der Fälle von sogenanntem idiopathischen Leberversagen auf diese zurückzuführen) [6]. Die typischen Latenzzeiten betragen dabei einige Tage bis ca. 6 Wochen und sind bei zytolytischem Verlauf gewöhnlich kürzer als bei cholestatischem.

Eine Grundregel besagt, dass medikamentöse Leberschäden sowohl klinisch als auch histologisch alle anderen Lebererkrankungen imitieren können. Dennoch gibt es für einzelne Medikamente oft typische Manifestationen ("*signature patterns*"). Mögliche klinische Symptome medikamentöser Leberschäden sind abdominale Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Ikterus und dunkel verfärbter Urin. Bei immunvermittelter Hepatotoxizität können auch Fieber und Hautreaktionen auftreten. Die wichtigsten Laborparameter zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung sind Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase (AP). Sie werden auch zur Klassifizierung in zytolytische vs. cholestatische medikamentöse Leberschäden verwendet (**Box 1**). Dabei ist zu beachten, dass die erste Bestimmung der Leberwerte nach der Verdachtsdiagnose hier ausschlaggebend ist, zumal sich das Muster im Verlauf ändern kann. Bilirubinwerte sind, auch aus prognostischer Sicht, ebenfalls wichtig. Eine Leberbiopsie ist bei Verdacht auf einen medikamentösen Leberschaden gewöhnlich nicht indiziert, kann aber in sehr seltenen Fällen differentialdiagnostisch notwendig sein. Ein Lymphozytentransformationstest ist sehr aufwendig und bedarf spezialisierter Zentren (z. B. Bern), kann in Einzelfällen aber einen wichtigen Beitrag leisten [7]. Die Identifikation und Validierung von neuen Labormarkern zur Hepatotoxizität wird mit Nachdruck betrieben und lässt auf eine zukünftige Diagnostik mit verbesserter Sensitivität und Spezifität hoffen.

Die Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen (**Box 2**) beinhaltet im ersten Schritt insbesondere die Suche nach Virushepatitiden und obstruktiven Gallenwegserkrankungen, sowie Ischämien und Sepsis als Ursachen erhöh-

ter Leberwerte. Im weiteren Verlauf wird sie dann im Idealfall durch Hepatologen unterstützt.

Dazu kommt die Berücksichtigung der sogenannten extrinsischen Evidenz. Neben der obligaten aktuellen Literatursuche ist vor allem die 2. Auflage des Textbuchs von Kaplowitz und DeLeve eine umfangreiche, gut strukturierte und für den Alltag sehr zu empfehlende Informationsquelle [8].

### Kausalitätsbeurteilung

Die Kausalitätsbeurteilung erfolgt im Pharmacovigilancealltag nach den allgemeinen CIOMS-Kriterien und basiert somit insbesondere auf dem zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Zusätzlich gibt es aber auch spezifisch für medikamentöse Leberschäden entwickelte Richtlinien und Beurteilungsskalen [9, 10]. Hervorzuheben ist die v.a. im regulatorischen Umfeld beliebte RUCAM-CIOMS scale [11]. Auch wenn deren Verwendung bei Meldungen im Schweizer Pharmacovigilancesystem nicht obligatorisch ist, so ist sie doch in jedem Fall sehr hilfreich, um sicherzustellen, dass immer alle wichtigen Beurteilungskriterien systematisch eruiert und dokumentiert werden. Eine Version für den praktischen Alltag kann bei den Autoren angefordert werden oder ist z. B. auch über die von uns dort implementierte kostenlose iOS App "iLiver" verfügbar.

### Management

Insbesondere bei zytolytischer Hepatotoxizität mit raschem und starkem (>10x) Anstieg der ALT, sowie den sogenannten "Hy's cases" (ALT  $\geq 3x$  obere Norm *und* totales Bilirubin  $> 2x$  obere Norm *und* initiale AP  $< 2x$  obere Norm) ist ein sofortiges Absetzen verdächtigter Medikamente notwendig, da diese Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Leberversagens assoziiert sind. Bei langsamem und geringem Anstieg der Leberwerte kann hingegen auch ein schrittweises Absetzen gemäss einem für den einzelnen Patienten erstellten Kausalitätsrankings vertretbar sein, da dieses den Vorteil hat, dass die Kausalität dann mitunter besser zugeordnet werden kann, sofern sich ein "positiver

Dechallenge" ergibt. In Fällen mit fehlenden therapeutischen Alternativen bzw. besonders wichtiger Indikation (z. B. antibiotische Therapie bei Tuberkulose) kann unter engmaschiger Monitorisierung der Leberwerte auch eine Fortsetzung der Therapie gerechtfertigt werden, sofern die Werte stabil bleiben (gewöhnlich ALT <5x obere Norm) und keine klinischen Zeichen einer Hepatopathie auftreten.

### Pharmakogenetik der Hepatotoxizität

Die Pharmakogenetik der eigentlich immer multifaktoriell anzusehenden medikamentösen Leberschäden ist äusserst komplex und steht zumindest in naher Zukunft einer zuverlässigen Vorhersage für einzelne Patienten im Wege [1]. Dennoch ist die Identifikation von genetisch gesteuerten Mechanismen und Risikofaktoren sowohl präklinisch als auch klinisch von grosser Bedeutung für das Verständnis und die Prävention medikamentöser Leberschäden. Eine grosse prospektive internationale Studie zu genetischen Risikofaktoren wird aktuell in Zürich koordiniert, und geeignete Fälle können dort gemeldet und eingeschlossen werden (weitere Auskünfte dazu bei den Autoren).

### Literatur

- 1 *Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA (2010) Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. Hepatology 52 (2): 748-761 DOI 10.1002/hep.23720*
- 2 *Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hyman L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Annals of internal medicine 137 (12): 947-954*
- 3 *Kaplowitz N (2001) Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience 24 (7): 483-490*
- 4 *Russmann S, Kaye JA, Jick SS, Jick H (2005) Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK: cohort study using data from the UK General Practice Research Database. British journal of clinical pharmacology 60 (1): 76-82 DOI 10.1111/j.1365-2125.2005.02370.x*
- 5 *Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by*

*Kava (Piper methysticum rhizoma). Journal of hepatology 39 (1): 62-67*

- 6 *Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK (2011) Review of liver injury associated with dietary supplements. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 31 (5): 595-605 DOI 10.1111/j.1478-3231.2010.02439.x*
- 7 *Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. Annals of internal medicine 135 (1): 68-69*
- 8 *Kaplowitz N, Deleve LD (2007) Drug-induced liver disease. Informa Healthcare.*
- 9 *Kaplowitz N (2001) Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. Hepatology 33 (1): 308-310*
- 10 *Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK (2011) Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clinical pharmacology and therapeutics 89 (6): 806-815 DOI 10.1038/clpt.2011.58*
- 11 *Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. Journal of clinical epidemiology 46 (11): 1323-1330*

### Boxes und Abbildungen

#### Box 1: Enzymatic classification of drug-induced liver injury

$$R = \frac{\text{ALT value} / \text{ALT ULN}}{\text{AP value} / \text{AP ULN}}$$

ALT = alanine aminotransferase  
 AP = alkaline phosphatase  
 ULN = upper limit of normal

Interpretation:

R ≥ 5 = Hepatocellular pattern of DILI;  
 R > 2 and < 5 = Mixed pattern of DILI;  
 R ≤ 2 = Cholestatic pattern of DILI.

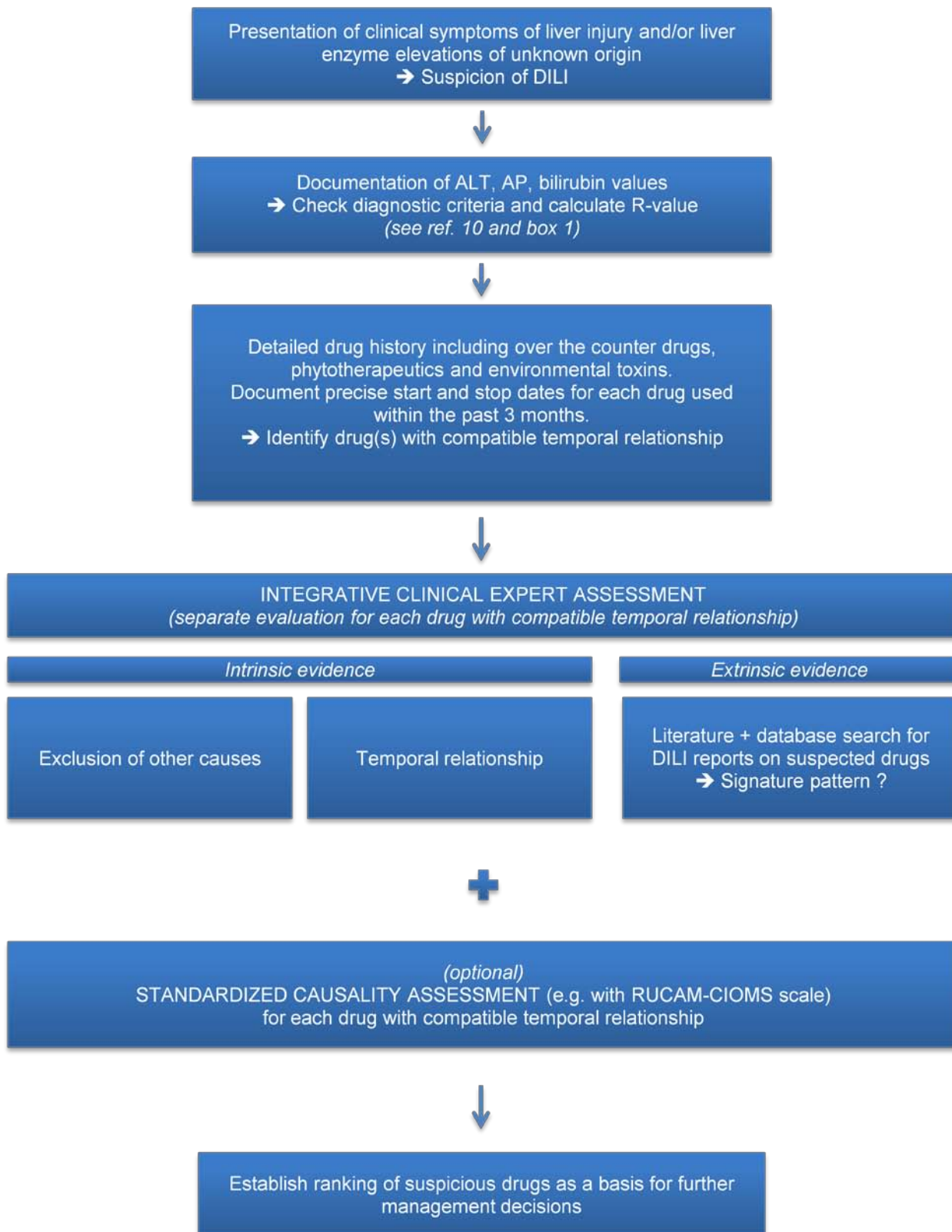
#### Box 2: Differential diagnosis in cases of suspected drug-induced liver injury

- Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV)
- Benign obstructive hepatobiliary disease
- Autoimmune hepatitis
- Wilson's disease, hemochromatosis, alpha 1-antitrypsin deficiency

- Alcoholic liver disease
- Bacterial or fungal sepsis
- Congestive heart failure, ischemic liver disease
- Primary or metastatic malignancy of the liver or biliary tract
- Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis
- Non-alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis

**Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf medikamentöse Leberschäden**

## WORK-UP ALGORITHM FOR DRUG-INDUCED LIVER INJURY





## NEU BEI SWISSMEDIC AB DEZEMBER 2012

### ELEKTRONISCHER AUSTAUSCH VON EINZELFALLMELDUNGEN MIT PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMEN VIA E2B-GATEWAY

Ab Dezember 2012, nach einer intensiven Pilotphase, tauscht Swissmedic zunächst mit fünf pharmazeutischen Firmen Einzelfallmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in beide Richtungen in der produktiven Umgebung aus. Dieser Übermittlungsweg bringt sowohl für Swissmedic als auch für Firmen bedeutsame Vorteile mit sich:

- Kein Zeitverzug bei der Übermittlung
- Bessere Konsistenz durch das Wegfallen einer nochmaligen Dateneingabe
- Effizientere Ressourcen-Nutzung
- Automatische Zuordnung von Follow-up-Berichten
- Automatische Identifizierung von möglichen Doubletten durch Kontrolle verschiedener vorvergebener Referenznummern
- Anlehnung an internationale Standards

Aufgrund dieser Vorteile, wird Swissmedic diesen Übermittlungsweg in Zukunft favorisieren und zum bevorzugten Kommunikationsweg ausbauen. Ab dem zweiten Quartal 2013, nach Errichtung einer entsprechenden technischen Infrastruktur und Supporteinrichtung, wird Swissmedic mit weiteren interessierten Firmen eine Datenübermittlung via Gateway einrichten. Um interessierten Firmen die Gelegenheit zu geben, sich einen Überblick über die notwendigen technischen, organisatorischen und prozeduralen Voraussetzungen zu verschaffen, wird Swissmedic vorab am 5. Dezember 2012 in einem Einführungsworkshop zum Vorgehen informieren. An dieser Veranstaltung werden Vertreter der gegenwärtig teilnehmenden Firmen, Vertreter des Gateway-Betreibers sowie Vertreter von Swissmedic anwesend sein, um einen umfassenden Einblick geben zu können.

Link:

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/02058/index.html?lang=de>

Swissmedic sieht in der Einführung des elektronischen Datenaustausches zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen einen bedeutenden Fortschritt für das effiziente Management von Sicherheitsdaten zur Gewährleistung der Patientensicherheit.

**FOKUS**
**PHARMACOVIGILANCE UND SPONTANMELDUNGEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN  
10 JAHRE NACH INKRAFTTRETEN  
DES HEILMITTELGESETZES**

Das Ziel der Pharmacovigilance [1] besteht darin, die Kenntnis über bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erweitern und – seltener – neue UAW zu identifizieren und diese Informationen den medizinischen Fachkreisen und den Patienten zugänglich zu machen. Ein gutes Beispiel für ein bekanntes Risiko ist die Schwierigkeit, bei jungen Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva die Diagnose einer Lungenembolie zu vermuten. Ein Beispiel für ein neues Risiko ist die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Verabreichung eines Gadolinium-Kontrastmittels. Besonders wichtig ist, dass die an Swissmedic berichteten Meldungen, ob von medizinischen Fachpersonen stammend oder nicht, genaue Angaben zu den unerwarteten Aspekten und zum neuartigen Charakter der UAW enthalten. Die "Good Pharmacovigilance Practice" legt Qualitätskriterien für UAW-Meldungen fest. Der vorliegende Artikel gibt den aktuellen Stand im Jahr 2012 wieder. Ausserdem weist er auf die Meldepflicht und die Voraussetzungen hin, die es Swissmedic ermöglichen, die Arzneimittelsicherheit zu verbessern.

**I. Geschichtlicher Hintergrund**
**1. Allgemeines**

Zwar geht die Erwähnung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln bereits auf die Antike zurück, aber erst seit Mitte des 19. Jahrhunderts schenken die Ärzte den schweren Komplikatio-

nen nach der Verabreichung bestimmter Arzneimittel die angemessene Aufmerksamkeit: Chloroform konnte bei der Einleitung der Anästhesie Kammerflimmern mit Todesfolge auslösen (aus diesem Grund wurde seit Anfang des 20. Jahrhunderts auf dieses Mittel verzichtet), Arsen führte zu Leberzytolyse (1922) oder während der Schwangerschaft verschriebenes Thalidomid (1957–1961) zu Missbildungen des Fetus (Phokomelie/Mikromelie).

Weil Arzneimittel heute auf einer globalen Ebene angewendet werden, haben die WHO und die nationalen Berufsverbände ihre Bemühungen koordiniert und verschiedene Arbeitsplattformen und Datenbanken geschaffen. Dazu gehören:

- das 1968 geschaffene "WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring";
- das "Uppsala Monitoring Center (UMC)", das seit 1978 die Koordination zwischen dem "WHO Programme for International Drug Monitoring" und den über 130 Mitgliedsländern sicherstellt, namentlich mit einer Datenbank (VigiBase), die mehr als 7,5 Millionen Meldungen umfasst;
- die 1989 gegründete "International Society of Pharmacoepidemiology";
- die 1990 geschaffene "International Conference on Harmonisation";
- die 1992 geschaffene "European (International) Society of Pharmacovigilance".

Unter Einbezug dieser Institutionen konnten zahlreiche Arzneimittelrisiken erfasst und abgeklärt werden, geeignete Vorsichtsmassnahmen getroffen und, in selteneren Fällen, Arzneimittel vom Markt genommen werden, deren Anwendung mit schweren UAW verbunden war.

Die Pharmacovigilance ist ein Fachgebiet, das sich zwar dynamisch entwickelt, das aber bisher in der medizinischen Welt – gemessen an der Anzahl von Publikationen – immer noch ein Schattendasein fristet. In der Schweiz erschienen dazu in den letzten 10 Jahren durchschnittlich nur 6 Publikationen pro Jahr in der Schwei-

zerischen Ärztezeitung und seit 2001 insgesamt 19 Artikel im Schweizerischen Medizin-Forum, im Ausland sind in der Datenbank PubMed unter der Rubrik "Signal detection Pharmacovigilance" insgesamt nur gerade 93 Dokumente erfasst.

Wir möchten anlässlich dieses Jubiläums in Erinnerung rufen, welche Voraussetzungen für eine gute Pharmacovigilance erforderlich sind und welche Bedeutung diese für die öffentliche Gesundheit hat.

## 2. Pharmacovigilance in der Schweiz

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs werden zuerst im Rahmen von Phase-2- oder Phase-3-Studien an Gruppen untersucht, die aus einigen Tausend, nach genauen Kriterien ausgewählten, Patienten bestehen. In dieser Phase werden nur die häufigsten UAW (Häufigkeit > 1 bis 2 %) identifiziert. Erst mit der Marktzulassung, d.h. wenn die Arzneimittel bei einer viel grösseren Bevölkerungsgruppe zur Anwendung kommen, lassen sich auch seltene UAW in Erfahrung bringen. Auf dieser Grundlage wird das Sicherheitsprofil aktualisiert und allenfalls das Risiko-Nutzen-Verhältnis dementsprechend angepasst.

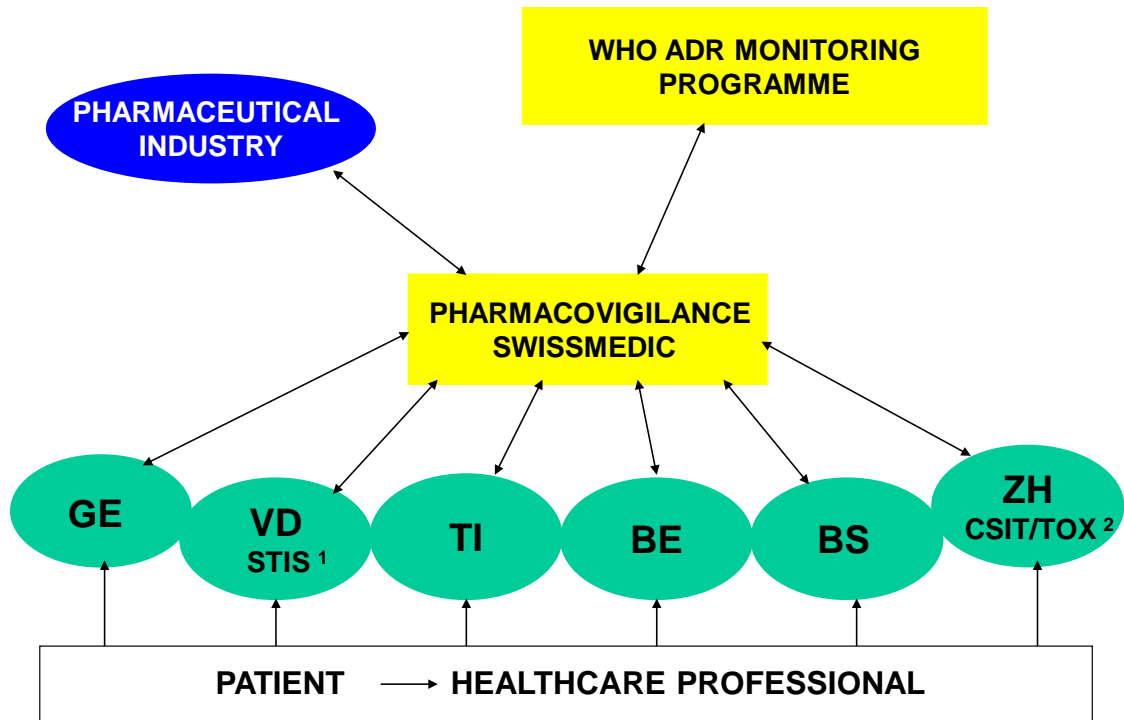
Die wichtigste Methode zum Erkennen von UAW ist die Spontanmeldung: Bereits einige wenige, richtig dokumentierte Fälle können eine risikomindernde Massnahme auslösen und schnelle Entscheidungen zum Schutz der Patienten ermöglichen.

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic ging 2002 aus der Zusammenlegung der IKS und der Facheinheit Heilmittel des BAG hervor. Gemäss dem im gleichen Jahr in Kraft getretenen Heilmittelgesetz (Art. 58 und 59 HMG) ist Swissmedic zuständig "für die Überwachung der Sicherheit der Heilmittel", für das Sammeln der Meldungen, für deren Auswertung und "für die erforderlichen Verwaltungsmassnahmen". Diese Massnahmen können darin bestehen, dass die Fachinformation aktualisiert (Art. 67, Abs. 1) oder dass eine Zulassung widerrufen wird (Art. 66 Abs. 2, Bst. b).

Medizinische Fachpersonen und alle, die Heilmittel herstellen, gewerbsmässig verabreichen

oder abgeben, sind verpflichtet, das Auftreten einer unerwünschten Wirkung zu melden (Art. 59, Abs. 3). Konsumenten und Patienten können ebenfalls unerwünschte Wirkungen melden (Art. 59, Abs. 4).

Die Meldungen sind an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu richten (gemäss nachfolgender Grafik).



1 STIS = Swiss Teratogen Information Service  
Risks concerning medications during pregnancy

2 CSIT = Centre suisse d'information toxicologique /TOX -Zentrum

## II. Heilmittelgesetz: Gesetzliche Meldepflicht von medizinischen Fachpersonen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen

### 1. Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Als UAW wird im engeren Sinne gemäss WHO-Definition jede schädliche, unbeabsichtigte Wirkung bezeichnet, die während der Anwendung eines Arzneimittels in üblicher Dosierung auftritt. Fälle von Missbrauch (übermässige Dosis oder ungerechtfertigte Verlängerung der Anwendungsdauer, Verwendung entgegen der medizinischen Indikation), Abhängigkeit und Sucht sind ebenso relevant für die Sicherheit eines Arzneimittels und müssen gemeldet werden. Dasselbe gilt für beobachtete Komplikationen unter nicht zugelassenen oder illegalen Arzneimitteln.

### 2. Die Meldung

Die Vorgaben – was muss gemeldet werden, wer ist meldepflichtig, wie melden, an wen ist die Meldung zu richten? – sind auf unserer Website aufgeführt unter:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00136/00137/index.html?lang=de>

### 3. Was passiert nach der Meldung?

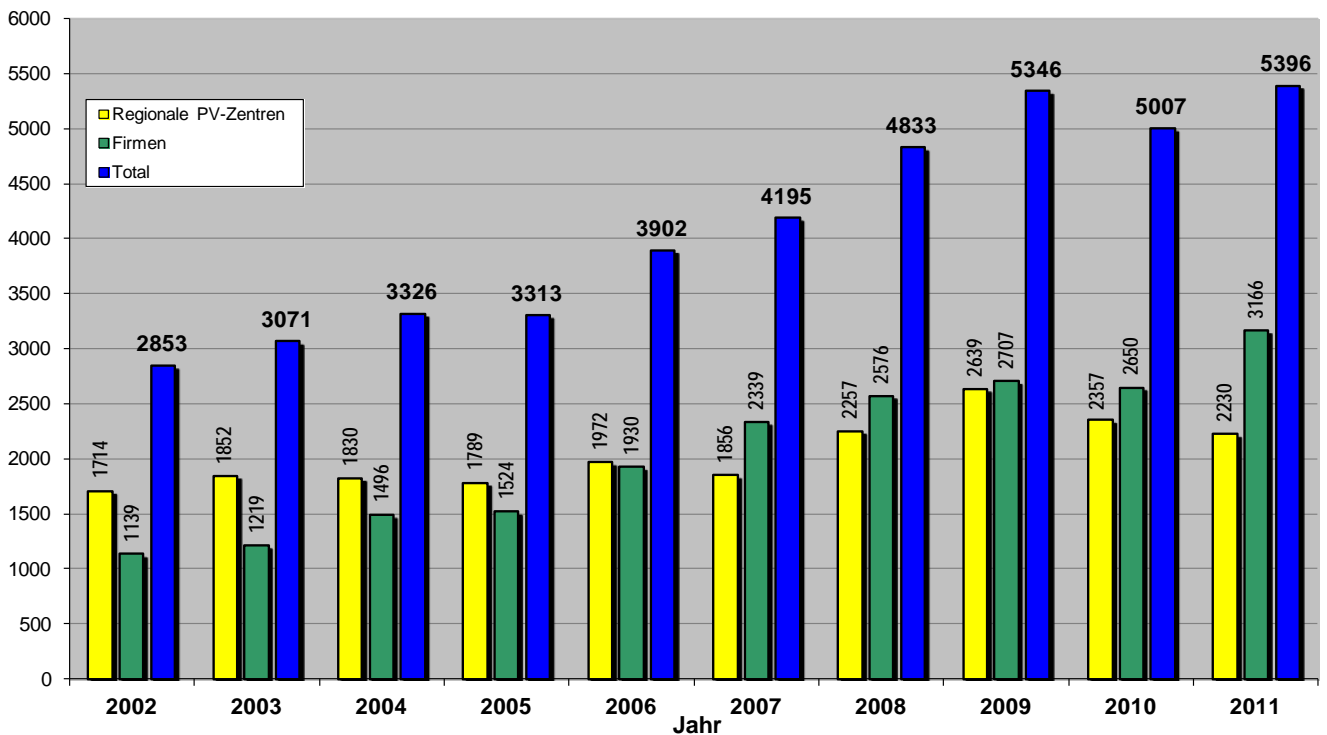
Nach dem Eingang einer Meldung sendet das regionale Pharmacovigilance-Zentrum der meldenden Person eine Empfangsbestätigung mit einer Referenznummer und einem Kommentar. Das regionale Zentrum beurteilt die eingegangenen Daten und gibt sie (nach vollständiger Anonymisierung) in die nationale Pharmacovigilance-Datenbank der Swissmedic in Bern ein. Swissmedic leitet alle schwerwiegenden oder neuen Fälle an die betroffenen Vertriebsfirmen weiter. Diese erhalten auf Anfrage auch Zugang

zu allen Daten, die eines ihrer Produkte betreffen. Schliesslich übermittelt das nationale Zentrum die Meldungen an die internationale Datenbank der WHO in Uppsala/Schweden. Diese Datenbank umfasst gegenwärtig fast 8 Millionen Meldungen, die auch dem nationalen Pharmacovigilance-Zentrum für spezifische Nachforschungen zur Verfügung stehen.

kontinuierliche Zunahme bis 2009 beobachten, gefolgt von einer stabilen Phase, welche durch die Zunahme der Meldungen aus der Industrie überdeckt wird. Eine höhere Zahl bedeutet allerdings nicht unbedingt auch eine höhere Qualität.

In der nachstehenden Grafik ist die Entwicklung der Anzahl der Meldungen im Laufe der vergangenen 10 Jahre dargestellt: Es lässt sich eine

**Meldefrequenz Pharmacovigilance-Zentrum Swissmedic**





### III. Die Qualität der Meldung ist eine entscheidende Voraussetzung

Die tägliche Arbeit der Pharmacovigilance besteht im Wesentlichen darin, das Wissen über bekannte UAW zu verbessern. Ein gutes Beispiel sind Fälle von Lungenembolien bei jungen Frauen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Die Meldungen zu dieser seit Jahrzehnten bekannten UAW haben aufgezeigt, wie schwierig es ist, die Verdachtsdiagnose in dieser Personengruppe zu stellen, die Risikofaktoren richtig zu gewichten und wie wichtig die Instruktion der Anwenderinnen ist. Die aktuellen Berichte über Agranulozytosen unter Metamizol-Anwendung wiederum zeigen, dass das Bewusstsein für dieses Risiko zurückgeht.

Der Nachweis neuer Risiken (Nephrogene Systemische Fibrose bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Injektion von Gadolinium, Kiefer-Osteonekrosen und atypische Frakturen unter Bisphosphonaten) ist ebenfalls wichtig, aber nicht die "raison d'être" der Pharmacovigilance.

Damit die Ziele der Pharmacovigilance, die Daten einer Meldung einordnen und aus ihnen den maximalen Nutzen ziehen zu können, erreicht werden, müssen diese Meldungen qualitative Mindestanforderungen genügen: Sie müssen die "Good Pharmacovigilance Practice" erfüllen und zwingend gewisse wichtige / zentrale Informationen enthalten.

- Die "Good Pharmacovigilance Practice" legt fest, wie die von den medizinischen Fachpersonen und Patienten eingereichten Meldungen über UAW gesammelt, verwaltet, recherchiert und evaluiert werden müssen, damit Schäden bei den Patienten, so weit möglich, vermieden werden können.
- Die wichtigsten Angaben betreffen folgende Aspekte:
  - Spezifischer Grund für die Meldung – was ist mir als Melder aufgefallen, welche Information will ich primär weitergeben und mit allen Beteiligten austauschen;
  - Der Ursprung der Meldung, wobei diese je nach Urheber – medizinische Fachperson oder Patient – unterschiedliche Qualität aufweisen kann;

- Alter und Geschlecht des Patienten als potentielle Risikofaktoren. Desweiteren können Doppeleinträge vermieden werden;
- Beschreibung (wichtigste Symptome) und Chronologie der UAW (Datum des Auftretens und Entwicklung, Besserung nach Behandlungsabbruch);
- Die angewendeten Arzneimittel (Angaben mit Behandlungsbeginn und -ende, Dosierung, Verabreichungsweg, Indikation);
- Vorhandene Risikofaktoren / Begleiterkrankungen (Allergien, Nieren-, Leber- oder Lungenschäden, Alkoholmissbrauch, usw.);
- Differenzialdiagnose: mögliche nicht-medikamentöse Ursachen (z. B. bei Leberschäden Anamnese einer Alkoholabhängigkeit, Gallenwegsobstruktion, virale Serologie).

### IV. Möglichkeiten und Grenzen des Systems

Mit Hilfe einer Datenbank, in der die Spontanmeldungen erfasst sind, lassen sich wichtige Sicherheitssignale erkennen. In den vergangenen Jahren haben jedoch auch Follow-up-Studien von behandelten Patienten (Beobachtungsstudien) und Analysen klinischer Studien (Metaanalysen) sowie epidemiologische Studien einen zunehmenden Einfluss, wenn es um die Rolle von Medikamenten als auslösender Faktor von Erkrankungen oder häufiger UAW und deren Inzidenz geht [2, 3].

So konnte ein Zusammenhang hergestellt werden zwischen:

- Hormonsubstitutionstherapie und Brustkrebs;
- NSAR und Herz-Kreislauf-Erkrankungen;
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und erhöhtem Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen;
- Neuroleptika bei älteren Menschen oder bei Demenzkranken und Schlaganfall;
- Anticholinergika zur Inhalation und Infarkt;
- Antidiabetika (Glitazon) und Infarkten oder Frakturen;
- Bisphosphonaten und Vorhofflimmern oder "Low energy fractures";

- Omeprazol oder anderen Protonenpumpenhemmern und Frakturen.

Jedes Jahr treten weltweit Tausende von potentiell fatalen Fällen mit gastrointestinalen Blutungen auf, die nachweislich durch NSAR, Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer verursacht werden.

Gerade weil diese Ereignisse so häufig sind, führen sie paradoxerweise in vielen Fällen nicht zu einer Spontanmeldung. Seltene und neue Ereignisse erhalten von medizinischen Fachpersonen am meisten Aufmerksamkeit und werden deshalb eher gemeldet. Sie wecken auch eher das Interesse der Medien. So kam es in den vergangenen Jahren am häufigsten zu einem Marktrückzug nach der Beobachtung von UAW, die seltene Erkrankungen betrafen.

Eine Grenze der Systemerfassung besteht deshalb darin, dass zu selten gemeldet wird, da das Verfassen einer Meldung von der Motivation der Person abhängt, welche die UAW festgestellt hat (Arzt, andere medizinische Fachperson, Patient). Das System erlaubt somit auch keine zuverlässige Aussage über die Häufigkeit einer UAW – weder die Anzahl der UAW, noch die Zahl der behandelten Patienten werden systematisch erfasst.

Damit das Wissen über UAW vertieft und die Prävention verbessert werden kann, muss einerseits die bestehende Organisation gestärkt, aber andererseits auch eine proaktivere Pharmacovigilance angestrebt werden.

## V. Vorteile für Patienten und medizinische Fachpersonen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die Ursache von 3 bis 7 % der Hospitalisierungen [4] und die vierthäufigste Todesursache in den Industrieländern [WHO – Fact Sheets].

Die Pharmacovigilance kann und muss deshalb aus folgenden Gründen eine Schlüsselrolle für die öffentliche Gesundheit spielen:

- Medizinische Fachpersonen können damit abschätzen, ob die Anwendung eines Arz-

neimittels aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und der Risiken für UAW sinnvoll ist.

- Patienten können damit die Ursache mehr oder weniger unangenehmer Symptome (Geschmacksstörungen, Haarausfall, Schläfrigkeit, usw.) ebenso erkennen wie die Gefahr einer ernsthaften Erkrankung (Herz-Kreislauf-Ereignisse, Diabetes, Krebs, usw.).

## VI. Schlussfolgerungen

In 10 Jahren wurde viel erreicht, aber es gibt noch viel zu verbessern:

- Weiterführung und Stärkung der Fortbildung und des Know-hows der medizinischen Fachpersonen und der Pharmacovigilance-Verantwortlichen in den pharmazeutischen Unternehmen. Dies ist ein zentrales Anliegen, da es die Qualität der Meldungen und die Wirksamkeit des Systems verbessert.
- Förderung der Zusammenarbeit mit den universitären Zentren.

Seit mehreren Jahren informiert Swissmedic, u. a. auf ihrer Webseite sowie, gemeinsam mit den regionalen PV-Zentren, in Fachzeitschriften über die Pharmacovigilance. Die Information über Arzneimittelrisiken und Entscheidungsprozesse zu verstärken und transparent zu gestalten, ist eine ethische Verpflichtung gegenüber den Patienten und unabdingbar für das Vertrauen der Bevölkerung.

## Literatur

- 1 *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines – in WHO Policy Perspectives on Medicines – WHO/EDM/2004.9*
- 2 *Laporte JR. Connaissance des effets indésirables des médicaments: pour une pharmacovigilance plus ambitieuse in Prescrire 2010*
- 3 *An agenda for UK clinical pharmacology. Pharmacovigilance by Edwards J.E in Br. J. Clin. Pharmacol. 73; 979-982; 2012*
- 4 *Egger SS., Raymond G., Schlienger G., Krähenbühl S. Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Schweiz. Med Forum 5;292-296; 2005*

**TAGUNG**
**DAS SWISSMEDIC INTERNATIONAL REGULATORY SYMPOSIUM – EIN GROSSER ERFOLG!**

Vom 20. bis 21. September 2012 lud Swissmedic aus Anlass des 10jährigen Bestehens zu einem wissenschaftlichen Symposium nach Interlaken ein. Hochkarätige Expertinnen und Experten aus dem In- und Ausland diskutierten aktuelle Themen und neue Entwicklungen rund um die Heilmittelkontrolle.

Bundesrat Alain Berset, Institutsratspräsidentin Christine Beerli und Swissmedic-Direktor Jürg H. Schnetzer eröffneten das Symposium. Die mehr als 300 Teilnehmenden – darunter Fachpersonen aus dem Gesundheitswesen, Mitglieder der Industrieverbände, Vertreter von Patienten- und Konsumentenorganisationen, Politik und Behörden sowie Mitarbeitende von Swissmedic – folgten den interessanten Referaten und Podiumsdiskussionen.

Ein grosses Lob erhielt Swissmedic auch von Bundesrat Alain Berset. Er formulierte treffend: Swissmedic entwickelte sich in den vergangenen Jahren gewissermassen vom "enfant de problème" zum "premier de classe" und kann heute auf gesunden Grundlagen aufbauen und weiterarbeiten

Die Tätigkeit einer Heilmittelbehörde im gesundheitspolitischen Umfeld war Thema des ersten Tages. Swissmedic selbst stellte erste Resultate einer vom Institutsrat beim Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) in London in Auftrag gegebene Studie vor, welche die Konkurrenzfähigkeit von Swissmedic bestätigen. Die Referate und die von "Tagesschau"-Moderator Franz Fischlin moderierte Podiumsdiskussion zeigten übereinstimmende Herausforderungen: Steigende Komplexität und Zulassungsanforderungen, leere Produktpipelines, schwierige wirtschaftliche Rahmenbedingungen oder der so genannte "Efficacy-Effectiveness Gap".

Der zweite Tag setzte den Fokus auf die Sicherheit der Heilmittel: "Kein Heilmittel ohne Risiken: Was bedeutet dies für die Betroffenen?". Zu Akzeptanz des Risikos durch den Patienten und das Management von Risiken sprach Prof. Dr. Franco Cavalli vom Onkologischen Institut der italienischen Schweiz. Er erläuterte, wie schwierig die Risikobeurteilung ist, da für die Bewertung die Interessen des (über-)optimistischen Forschers, die Erwartungen der Patientinnen und Patienten und die gesetzlichen Rahmenbedingungen einbezogen und gewichtet werden müssen. Die Information der Patientinnen und Patienten sei, besonders in klinischen Versuchen, entscheidend und die Autonomie des Patienten im Krankheitsprozess müsse aktiv gefördert werden.

Dr. Tatsuya Kondo, Direktor der japanischen Arzneimittelbehörde Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), präsentierte das Thema "Nutzen-Risiko-Verhältnis während des Lebenszyklus eines Arzneimittels" und erläuterte die Aktivitäten seiner Behörde bei der Einführung eines neuen Konzepts zum Risikomanagement. Dieses hat zum Ziel, Risiken sowohl im Rahmen der Zulassungsverfahren als auch nach der Zulassung mithilfe der Marktüberwachung zu minimieren.

Dr. Frederic Boudier von der Universität Maastricht unterstrich in seinem Vortrag "Risikobewusstsein – wie werden Risiken am besten der Öffentlichkeit kommuniziert?", wie wichtig die aktive Planung der Risikokommunikation für Behörden und Industrie ist. "Skandale" führen zu einem Vertrauensverlust und erschweren die Risikokommunikation. Frederic Boudier riet, Öffentlichkeit und Stakeholder viel stärker einzubeziehen, die wissenschaftlich-basierte Risikokommunikation auszubauen und regelmässig zu schulen sowie unabhängige beratende Gremien zur Risikokommunikation einzuführen. Weitere zentrale Elemente sah er in der Vorsorge und im transparenten behördlichen Handeln – insbesondere im Aufzeigen der Strategien und in der Nachvollziehbarkeit der Behördenentscheide.

Prof. Dr. Pierre Dayer vom Universitätsspital Genf, Mitglied des Swissmedic Medicines Expert Committee (SMEC), präsentierte das Pharmacovigilance-System in der Schweiz im Vergleich mit der EU.

Anschliessend stellte Dr. Axel Thiele vom deutschen Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die neue Gesetzgebung in der EU zur Stärkung der Pharmacovigilance vor. Die Neuregelungen soll Doppelspurigkeiten der Behörden vermeiden, die Belastung der Industrie senken, ein einheitliches Sicherheitsniveau schaffen und die Patientinnen und Patienten stärker einbinden.

Die wichtigsten Änderungen sind

- Neue Definition des Begriffs "Nebenwirkung" (schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel), wobei der Passus "bei üblicher Dosierung" wegfällt.
- Vereinfachte elektronische Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) über das Informationsnetzwerk und Managementsystem Eudravigilance
- Einbezug der Patienten: Es wird stärker berücksichtigt, dass auch die Patienten einen Personenkreis bilden, der vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln melden kann. In der Packungsbeilage soll zukünftig ein entsprechender Hinweis enthalten sein. In der Schweiz werden bereits seit Einführung des Heilmittelgesetzes 2002 Meldungen von Patienten als UAW erfasst.
- Ausbau im Bereich der PSUR-Regelungen (Periodic Safety Update Report, regelmässig aktualisierte Berichte über die Sicherheit unter Berücksichtigung des Nutzens)
- Schaffung eines neuen Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmacovigilance auf europäischer Ebene (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Zum Abschluss des Symposiums moderierte Swissmedic-Mediensprecher Daniel Lüthi eine zweite Podiumsdiskussion zum Thema "Wie viele Risiken sind akzeptabel?". Hervorgehoben wurden die zentrale Bedeutung der Qualität der Zulassungsprüfung und Marktüberwachung, die Verantwortung des medizinischen Fachpersonals sowie die Eigenverantwortung der Patientinnen und Patienten.

*Link:*

"10 Jahre Swissmedic" – Grussbotschaft von Bundesrat Alain Berset:

<http://www.news.admin.ch/message/index.html?lang=de&msg-id=46031>

## JUBILÄUMSAUSGABE-QUIZ

Die meisten Fragen und Antworten beziehen sich auf frühere Ausgaben der PV-News bzw. der Vigilance-News. In den angegebenen Ausgaben finden Sie leicht die Lösung!  
Nur eine Antwort ist richtig.

1. **Die bei Swissmedic erfassten UAW-Meldungen sind zu ca. 60 % "serious" und zu 40 % "non-serious".  
Wie war das Verhältnis zwischen "labelled"/"unlabelled" bei "serious"-Meldungen?  
(Juni 2008)**
  - (S) 2 : 1
  - (M) 1 : 1
  - (V) 3 : 1
  - (L) 1 : 2
  
2. **(Orale) Isotretinoin-Präparate zur Behandlung der Akne stehen bei Swissmedic unter Beobachtung. Welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind der Grund?  
(November 2008)**
  - (O) Tödliche Methämoglobinämie
  - (Y) DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
  - (W) Psychiatrische Symptome
  - (M) QTc-Veränderungen
  - (G) Pisa-Syndrom
  
3. **Zu Sirolimus (Rapamune®) gab es im Mai 2010 eine DHPC (Direct Healthcare Professional Communication). (Juni 2010)  
Sirolimus wird auch Rapamycin genannt. Mit welcher Insel ist es assoziiert?**
  - (O) Madagaskar
  - (E) Osterinseln
  - (I) Neukaledonien
  - (N) Tasmanien
  - (M) La Réunion
  
4. **Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) und Kontrastmittel:  
Welche Gruppe der Kontrastmittel ist assoziiert? (Dezember 2010)**
  - (E) Bariumhaltige KM
  - (A) Radioaktiv markierte KM
  - (N) Gadoliniumhaltige KM
  - (H) Iodhaltige KM
  - (D) Ultraschall-KM



**5. Wie wird Methylphenidat in der Schweiz bestimmungsgemäss verschrieben? Welche Aussage ist falsch? (Dezember 2010)**

- (S) Indikationsstellung nur nach anerkannten und validierten Diagnosekriterien, mit Diagnosestellung durch speziell mit dem Krankheitsbild vertraute Ärzte.
- (O) Teil eines gleichzeitigen umfassenden Therapieprogramms, zu dem typischerweise auch psychologische, erzieherische und soziale Behandlungsmassnahmen gehören.
- (P) Nicht bei allen Kindern mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung), insbesondere nicht bei sekundären Umfeld-bedingten Symptomen oder zugrunde liegenden anderen psychiatrischen Störungen.
- (E) Zur Behandlung normaler Ermüdungszustände.

**6. Haemovigilance: Grössenordnung einiger Risiken der Transfusion in der Schweiz Welches Risiko stimmt nicht? (Juni 2011)**

- (C) Hämolytische Transfusionsrisiken: 1 : 20'000 Transfusionen
- (H) Sepsis aufgrund bakterieller Kontamination: 1 : 11'000 Thrombozyten-Konzentrate
- (A) Hepatitis B Virus: 1 : 170'000 Spenden
- (R) Hepatitis C Virus: 1 : 3,2 Millionen Spenden
- (S) HIV: 1 : 3,4 Millionen Spenden

**7. Vaccinovigilance: Wie viele UAW gab es nach Impfungen in der Schweiz? (Juni 2011)**

- (M) 156'565 Meldungen 2001 – 2010
- (F) 1565 Meldungen pro Million Impfungen
- (G) 200 Todesfälle 2001 – 2010
- (I) 63'000 AEFI (adverse events following immunization) im Pandemiejahr 2009
- (N) Keine der Antworten ist richtig.

**8. Welche regulatorische Massnahmen wurden bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Rosiglitazon getroffen? (Juni 2011)**

- (V) Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen zu venösen Thromboembolien wurden in die FI (Fachinformation) aufgenommen.
- (N) Initialdosierung wurde angepasst und Kontraindikation für schwere Herzinsuffizienz wurde aufgenommen.
- (A) Rundschreiben an Ärzte (HPC) und Marktrückzug.
- (M) Alle Antworten sind richtig.

**9. Bei "Near Miss Ereignissen" in der Haemovigilance handelt es sich um (Juni 2011):**

- (U) Situationen, in denen wegen Blutmangel das nötige Transfusionsvolumen sehr knapp zur Verfügung gestellt wurde.
- (A) Transfusionen in unmittelbarer Nähe/Entourage einer Miss Schweiz und daher mit hohem Medien-Potential.
- (L) Abweichungen, die entdeckt und korrigiert werden, bevor die Transfusion erfolgt.
- (E) Keine der Antworten ist richtig.

**10. Antiarrhythmika: Welche Antwort ist richtig? (Dezember 2011)**

- (I) Dronedaron kann nicht mehr als Alternative zu Amiodaron betrachtet werden, wenn vor der Behandlung ein Lungenschaden vorlag.
- (E) Amiodaron kann als Alternative zu Dronedaron eingesetzt werden, wenn eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt.
- (V) Ibutilid kann bei Torsade de pointes (TdP) in der Anamnese eingesetzt werden.
- (K) Propafenon oder Flecainid müssen vor der Behandlung mit Dronedaron oder Amiodaron nicht abgesetzt werden, da sie Antiarrhythmika der Klasse I c bzw. III a sind.

**11. Welches jährlich erscheinende Werk/Kompodium gibt es am längsten?**

- (G) Le Dictionnaire VIDAL® (Frankreich)
- (H) Die ROTE LISTE® (Deutschland)
- (I) PDR® Physicians' Desk Reference (USA)
- (R) Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®

**12. Welche Aussage bezüglich PML (Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie) ist falsch? (Dezember 2011)**

- (Y) Es handelt sich um eine opportunistische Infektion des Nervensystems.
- (S) PML verläuft oft tödlich oder hinterlässt bleibende Schäden.
- (R) PML ist heute eine unerwünschte Wirkung neuer potenter Immunosuppressiva.
- (I) Ein wichtiger Verursacher ist Gilenya® (Fingolimod), das in der Schweiz für die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen ist.

**13. Welche UAW gelten laut internationalen ICH-Kriterien als "serious"? (Dezember 2011)**

- (D) Nahtod-Erlebnisse
- (M) Lebenslange Bedrohungen der Gesundheit
- (V) Bleibende Schädigungen oder Behinderungen
- (P) Keine der Antworten ist richtig.

In umgekehrter Reihenfolge gelesen, ergibt sich aus den angekreuzten Buchstaben das Lösungswort:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Bitte bis 31. Januar 2013 einsenden an: [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)

**Preis: Der Gewinner erhält eine Urkunde** (es gilt das Eingangsdatum bei Swissmedic. Bei mehreren gleichzeitigen Eingängen entscheidet das Los).

**Teilnahmebedingungen:** Mitarbeitende der Swissmedic sind von der Teilnahme ausgeschlossen. Es wird keine Korrespondenz geführt. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen. Der Gewinner wird persönlich benachrichtigt.

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

Wichtige Mitteilung zu Inflexal V

29.11.2012

HPC - Infusionslösungen mit Hydroxyethylstärke (HES)

28.11.2012

DHPC Macugen® (Pegaptanib): Risiko starker Erhöhung des Augeninnendrucks bei intravitrealer Injektion ohne das vorgeschriebene vorherige Verwerfen überschüssigen Volumens

26.11.2012

Update zu Calcitonin und Krebsrisiko bei Langzeitbehandlung

12.11.2012

Publikation der Arzneimittelinformation durch Swissmedic, Stand der Arbeiten

09.11.2012

DHCP - Xarelto® (Rivaroxaban)

03.11.2012

DHPC – Prolia (Denosumab): Risiko atypischer Femurfrakturen – Neue Vorsichtsmassnahmen

31.10.2012

DHPC – Cosmegen (Daktinomycin): Widerruf der Zulassung aus wirtschaftlichen Gründen zum 30. November 2012

30.10.2012

DHPC - Gilenya (Fingolimod): Neue Kontraindikationen und Überwachungs-Empfehlungen bei Therapiebeginn wegen kardialer Risiken

09.10.2012

Risk Management (PSURs, PV Planning) / Swissmedic informiert zur Umstellung von Periodic Safety Update Reports (PSURs) in der EU

08.10.2012

Schweizer Behörden beschlagnahmen Medikamente

04.10.2012

10 Jahre Swissmedic: Das Swissmedic International Regulatory Symposium – Ein grosser Erfolg!

02.10.2012

DHPC – Meprotil (Meprobamat): Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und Marktrückzug am 31. Oktober 2012

28.09.2012

DHPC – Tysabri (Natalizumab) – STRATIFY JCV Testfrequenz alle 6 statt 12 Monate

25.09.2012

Antibiotika in der Veterinärmedizin: weniger Verkäufe – Situation bei Resistenzen weiterhin kritisch

10.09.2012

Botulinumtoxin vom Typ A: Zugelassene Arzneimittel und Indikationen, korrekte Anwendung und unerwünschte Wirkungen

07.09.2012

MEDIENMITTEILUNG Eisenbehandlungen bei Schwangeren

(17.08.2012)

**Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:**

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