

Vigilance - News

Juni 2010

In diesem Newsletter:

- Sibutramin - Kardio-
vaskuläres Risiko: Sistie-
rung der Zulassung.....**S. 3**
- PML - Update.....**S. 4**
- KOK - Überprüfungsver-
fahren abgeschlossen. **S. 6**
- Internat. Aktivitäten..... **S. 8**
- **Kontakt..... S. 21**

I:	Editorial	1
II:	Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance	3
III:	Internationale Aktivitäten	8
IV:	Statistischer Rückblick 2009.....	10
V:	Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	20

I: Editorial

Rückblick Pandemieüberwachung

Im vergangenen Winter widmete sich die Einheit Vigilance intensiv der Überwachung vermuteter unerwünschter Wirkungen nach einer Immunisierung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009. Swissmedic entwickelte in Zusammenarbeit mit dem Uppsala Monitoring Centre ein öffentlich zugängliches Online-Formular für Ärzte und Apotheker mit dem Namen «PaniFlow®». Dort konnten diese Personen Fälle von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der Impfung gegen die pandemische Grippe direkt melden. PaniFlow® blieb bis zum 31. März 2010 online, und es gingen über 500 Meldungen ein. Es besteht keine Frist, bis zu der vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Immunisierung gemeldet oder weitere Informationen zu einem registrierten Fall geliefert werden müssen. Swissmedic erhält weiterhin Meldungen und begrüsst dies. Sie erfolgen über die üblichen Meldeformulare, die den 6 regionalen Pharmacovigilance-Zentren in Basel, Bern, Genf, Lausanne, Lugano und Zürich einzureichen sind.

Die Einheit Vigilance erarbeitete und veröffentlichte regelmässig Zwischenberichte und einen Schlussbericht zur Sicherheit der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009. Eine öffentliche Version des Schlussberichts wird publiziert werden. Eine zweite Version des Schlussberichts mit detaillierteren Informationen zu den klinischen Deskriptoren (unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit, ohne Identifikatoren für die Patienten und die Verfasser der Meldung) wird beim Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC) im Juli 2010 von Experten geprüft. Die Schlussfolgerungen des HMEC werden publiziert.

Aus den Erfahrungen mit PaniFlow® konnten verschiedene Lehren gezogen werden. Es zeigte sich, dass ein elektronisches Meldeformular zahlreiche Vorteile bietet, zudem ermöglicht es für neu zugelassene, häufig verwendete Arzneimittel Analysen in Echtzeit. Die Telefon-Hotline von Swissmedic für die Benutzer von PaniFlow® war für den Support wichtig (z.B. Login-Fragen) und ermöglichte sofortige Feedbacks der Benutzer. Auch die meisten Apotheker und Ärzte, die Meldungen machten, begrüßten das Online-System PaniFlow®. Swissmedic ist sich bewusst, dass die Überwachung der Sicherheit der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe in der Schweiz nur dank des grossen Engagements und Beitrags der medizinischen Fachpersonen möglich war. Aufgrund des positiven Echos auf PaniFlow® erwägt die Einheit Vigilance von Swissmedic in der nahen Zukunft eine Erweiterung des elektronischen Meldewesens für vermutete unerwünschte Wirkungen auf weitere Arzneimittel als Alternative zum aktuellen System der gelben Formulare. Anwenderfreundlichkeit und der Zugang zu einem elektronischen Meldesystem sind dabei wichtige Aspekte.

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

PHARMACOVIGILANCE:

Sibutramin - Kardiovaskuläres Risiko: Sistierung der Zulassung in der EU und der Schweiz

Reductil®, das einzige Sibutramin-haltige Präparat in der Schweiz, wurde im Januar 1999 zugelassen und stand wegen der zentral adrenergen Eigenschaften mit Puls- und Blutdruckerhöhung in den Zulassungsstudien von Anfang an unter besonderem Monitoring. Als Auflage der European Medicines Agency (EMA) führte die Firma Abbott zur Klärung des kardiovaskulären Risikos eine umfangreiche Langzeitstudie „SCOUT“ durch (Sibutramine Cardiovascular OUTcome Trial). Im November 2009 informierte die Zulassungsinhaberin Swissmedic nach mehreren Zwischenberichten erstmals über Endergebnisse der SCOUT-Studie. Der endgültige Studienbericht stand zu diesem Zeitpunkt noch aus. Eine relevante Korrektur entscheidender Zahlen im Endbericht konnte jedoch praktisch ausgeschlossen werden.

Patienten, die mit Sibutramin behandelt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko hinsichtlich des primären Endpunktes, der definiert war als die Summe folgender Ereignisse (POE): nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen (561/4906, 11.4%), verglichen mit Patienten, die ein Placebo einnahmen (490/4898, 10.0%); Hazard Ratio 1.162 (95% CI 1.029, 1.311); P=0.015. Für die sekundären Endpunkte Gesamtmortalität und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen allein bestand kein Unterschied.

Diese ersten Ergebnisse mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für den primären zusammengesetzten Endpunkt hatten auf Initiative von Deutschland in der EU eine Sicherheitsüberprüfung („Art. 107 Referral“) für

alle Präparate mit dem Wirkstoff Sibutramin ausgelöst.

Am 21. Januar 2010 empfahl die EMA der EU-Kommission eine Sistierung der Zulassung für das gesamte Gebiet der EU, da nach den Ergebnissen der SCOUT-Studie kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr vorliege. Zeitgleich informierte die US Food and Drug Agency (FDA) die Öffentlichkeit darüber, aufgrund der SCOUT-Studie den Wirkstoff Sibutramin nicht sofort vom Markt zu nehmen, sondern die Produktinformation anzupassen, insbesondere mit neuen Kontraindikationen betreffend kardiovaskulärer Vorerkrankungen und neuer Beschränkung der Behandlungsdauer auf ein Jahr bei Respondern, bzw. auf drei Monate bei Non-Respondern. Diese in den USA neuen Einschränkungen waren in der EU vollständig und in der Schweiz weitestgehend bereits in der Arzneimittelinformation enthalten.

Bei der SCOUT-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit ca. 4'900 Patienten pro Gruppe im Parallelvergleich über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren. In der sechswöchigen Einleitungsphase erhielten alle Patienten Sibutramin. Die Durchführung war eine Auflage der EMA, welche auch das Design mitbestimmt hatte. Die weit unter den Erwartungen liegende Gesamtzahl an Primary Outcome Events (POE) führte zu einer deutlich über die Planung hinaus gehenden Verlängerung der Studiendauer. Dies weist auf einen beträchtlichen, ursächlich nicht eindeutig geklärten Studieneffekt hin, indem unabhängig von der Behandlungsgruppe die kardiovaskulären Risiken in der Studiensituation deutlich reduziert waren. Die meisten der in SCOUT eingeschlossenen Patienten hätten gemäss der zugelassenen Arzneimittelinformation in der Schweiz und auch der EU nicht mit dem Präparat behandelt werden dürfen, da sie als Kontraindikation aufgelistete kardiovaskuläre Risiken bzw. Erkrankungen aufwiesen. Wichtig ist auch, dass entge-

gen dem Studiendesign gemäss Arzneimittelinformation nur eine begrenzte Behandlungsdauer zugelassen war.

Aufgrund der Ergebnisse der SCOUT-Studie hielt auch Swissmedic das Nutzen-Risiko-Verhältnis für nicht mehr positiv und eröffnete am 28. Januar 2010 ein Überprüfungsverfahren. Die Bedeutung des prospektiv festgelegten Primärendpunkts mit dem Nachweis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos war bei gleichzeitig nur relativ schwachem Nutzen der Hauptgrund. Zusätzlich ist anzumerken, dass in der SCOUT-Studie unter Sibutramin gerade solche Ereignisse häufiger auftraten, die mit einer Gewichtsabnahme eigentlich verhindert werden sollten. Die Gegenposition beruhte vor allem auf der Tatsache, dass die Behandlungsdauer (bis sechs Jahre und kein Abbruch für Non-Responder nach drei Monaten) und die Hochrisiko-Population in SCOUT nicht dem Zulassungsstatus entsprachen und gleichzeitig Post-Hoc-Analysen für Subgruppen und zu früheren Zeitpunkten für Sibutramin positiv ausgefallen waren. Es ist aber völlig ungeklärt, welchen Nutzen eine auf ein Jahr beschränkte Behandlung (wie es z.B. in der EU vorgeschrieben war) auch bei Respondern im weiteren Verlauf für die Adipositas und ihre Folgeerkrankungen hat.

Nach Prüfung der eingereichten Dokumentation und Stellungnahmen verfügte Swissmedic die Sistierung der Zulassung. Mit einer Healthcare Professional Communication und Publikation wurden ab 30. März 2010 die Verschreibung und die Abgabe von Reductil in der Schweiz bis auf weiteres untersagt.

Nachfolgend seien kurz die juristischen Begriffe Sistierung bzw. Löschung der Zulassung erläutert. Die *Sistierung* einer Zulassung ist die weniger eingreifende Massnahme. Sie kann wieder aufgehoben werden, wenn und sobald die Zulassungsinhaberin die Bedenken, die zu dieser Massnahme geführt haben, entkräftet und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die noch beanspruchten Indikationen nachweist. Will eine Firma hingegen ein Präparat wieder in Verkehr bringen, des-

sen Zulassung *gelöscht* wurde, ist dazu ein neues Zulassungsgesuch erforderlich.

Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) – Update aus Sicht von Swissmedic

Die steigende Zahl von Meldungen über PML könnte vermuten lassen, diese Erkrankung sei ein neues oder ein rasant zunehmendes Problem. Beides trifft nicht zu.

Als Entität bereits 1958 veröffentlicht¹ wurde PML im deutschsprachigen Raum schon früh beschrieben, bei Nierentransplantierten unter Immunsuppression (1977), bei infizierten Patienten mit Hämophilie A (1985) und im Zusammenhang mit Sharp-Syndrom / Mixed Connective Tissue Disease (1991). In den 1990er Jahren war bei mehreren Hundert PML-Todesfällen in den USA zu fast 90 % eine HIV-Infektion beteiligt. In den letzten Jahren traten PML-Fälle hauptsächlich unter Therapie mit neuen Biologika / monoklonalen Antikörpern ins Bewusstsein. Bereits damals war die Bedeutung einer ausgeprägten Immunsuppression als Risikofaktor erkennbar.

Wirkstoffe, die mit PML assoziiert sind:

Efalizumab (Raptiva®):

Der Wirkstoff mit der Indikation schwere, chronische Plaque-Psoriasis war vier Jahre in der EU und in der Schweiz auf dem Markt. Die generelle immunsuppressive Wirkung der Substanz hatte sich nach der Zulassung als bedeutender herausgestellt, als zunächst angenommen und die entsprechenden allgemeinen Warnhinweise waren bereits vor der ersten PML-Erkrankung mehrmals verstärkt worden. Im Februar 2009 wurde der Wirkstoff in der EU und in der Schweiz vom Markt genommen, wobei drei bestätigte Fälle von PML aus dem Ausland den Ausschlag gaben.

¹ Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr.: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.

Rituximab (MabThera®):

Der Wirkstoff mit den Indikationen Non-Hodgkin-Lymphom sowie Rheumatoide Arthritis (Monoklonaler chimärer Antikörper gegen CD20, bewirkt eine Zell-Lyse von B-Lymphozyten) steht im Zusammenhang mit mehreren gesicherten Fällen bei insgesamt etwa zwei Dutzend Meldungen von PML. Im November 2009 wurde auf der Swissmedic-Homepage und mit einer Health Professional Communication (HPC) insbesondere über PML-Berichte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis informiert.

Alemtuzumab (MabCampath®):

Der monoklonale Antikörper (Anti-CD52), der ebenfalls die Zell-Lyse von Lymphozyten bewirkt und zur Therapie der chronischen B-Zell-Leukämie zugelassen ist, hat etwa 10 bestätigte und einige vermutete, aber nicht bestätigte Fälle.

Natalizumab (Tysabri®):

Natalizumab hemmt u.a. die Adhäsion monoklonärer Leukozyten und ihre Migration in entzündetes Gewebe. Es ist für Multiple Sklerose zugelassen und das bekannte erhöhte Risiko für die Entwicklung einer PML (FI) betrifft fast ausschliesslich MS-Patienten. Derzeit ist gegenüber den Vorjahren ein deutlicher Anstieg erfasster PML-Fälle zu registrieren. Swissmedic prüft in Zusammenarbeit mit dem Hersteller, wie viel davon eine Netto-Zunahme ist. Zu berücksichtigen sind dabei die Latenzzeit bis zum Ausbruch der PML, die Einnahmedauer, die Zunahme der Patientenexposition weltweit (Marktpenetration), Polytherapie, die gestiegene Aufmerksamkeit (Awareness) und die verbesserte Diagnosesicherung.

Weitere Medikamente:

Die Aufzählung ist nicht abschliessend. Weitere, oft in Kombination eingesetzte immunsuppressive Medikamente, z.B. Mycophenolat, werden mit PML in Verbindung gebracht.

Zu PML:

Mit der ICD-10 Kodierung A 81.2 steht die PML in „Nachbarschaft“ zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis.

Als Ursache gilt das nach dem Namen des Patienten John Cunningham bezeichnete (JC) Virus. Die Pathogenese zur Entwicklung von PML erfordert jedoch eine Reihe von Schritten². 80 bis 90 Prozent der Bevölkerung sind mit dem Virus infiziert (worden), aber asymptomatisch. Derzeit ist noch nicht entschieden, ob PML auf die primäre Infektion zurückzuführen ist. Favorisiert wird eher die persistierende Infektion bzw. die Reaktivierung des latent vorhandenen JCV.

Klinisch:

Es imponieren Schwäche und kognitive Einbussen. Häufig sind Kopfschmerzen, Gangstörungen, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen. Die Abgrenzung von der Grunderkrankung Multiple Sklerose (MS) ist schwierig und es ist nachvollziehbar, dass alleine bis zum Verdacht auf PML erheblich Zeit vergeht.

Histopathologisch:

Trias von Demyelinisierung, abnormen Kernen der Oligodendroglia im Elektronenmikroskop und Riesenastrozyten.

Bildgebung:

Typisch sind hypodense Läsionen der Befallenen weissen Substanz im CT, die dem Muster bei MS sehr ähnlich sein können. Die MRI-Spektroskopie scheint eine Abschätzung des Neuronenverlustes und des Myelinabbaus zu ermöglichen.

Liquoruntersuchung:

Die Liquoruntersuchung ist essentiell zur Ausschlussdiagnostik. Ausserdem kann der Nachweis des JCV bzw. die Amplifizierung mit PCR (Polymerase Kettenreaktion), verbunden mit klinischen und radiologischen Merkmalen als ausreichend zur Diagnosesicherung gelten.

² Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007; 7: 461-469.

Differentialdiagnose:

Bei MS-Patienten ist in erster Linie an einen neuen Schub zu denken. Bei AIDS-Erkrankten sind eine HIV-Enzephalopathie bzw. eine ZNS-Infektion mit den bevorzugten Erregern auszuschliessen. Bei anderen Patienten ist PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom) durch die kürzere Dauer und die Rückbildung der Symptome abzugrenzen. Es wird u.a. mit Immunsuppressiva, Zytokinen und Hemmern des endothelial growth factor in Verbindung gebracht.

Therapie:

Es gibt keinen spezifischen antiviralen Wirkstoff gegen das JC-Virus. Die Therapie ist bei HIV-positiven, HIV-negativen und bei organtransplantierten Patienten unterschiedlich. Bei MS-Patienten scheint der schnelle Einsatz von Plasmaaustausch gewisse Erfolge zu bringen.

Prognose:

Die mediane Überlebenszeit hat sich in der letzten Zeit um viele Monate verlängert. Auch wenn einzelne Patienten nach der Diagnose PML noch Jahre lebten, ist die Prognose generell infaust.

Wo gibt es Referenzlabore?

Für die Schweiz empfiehlt sich die Firma Biogen-Dompé als Vermittlerin an ein Speziallabor.

In Deutschland gilt als Referenzlabor: Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg.

Für die USA gilt NIH als Referenzlabor (National Institutes of Health).

Neurologische Fachgesellschaften:

Es gibt derzeit unseres Wissens keine allgemein zugänglichen Stellungnahmen oder Guidelines von neurologischen Fachgesellschaften.

Fazit:

Die PML wirft wissenschaftlich viele Fragen auf. Die Diagnosesicherung sollte in ausgewiesenen Zentren erfolgen. Die Therapie

richtet sich nach der Grunderkrankung. Es gibt dazu noch keine verbindlichen Guidelines. Wie die Behörden des Auslandes verfolgt Swissmedic die Entwicklung im Zusammenhang mit verschiedenen Präparaten sehr engmaschig. Diese seltene, aber sehr schwerwiegende Erkrankung, die meist in Verbindung mit ausgeprägter Immunsuppression auftritt, kann auch durch Medikamente ausgelöst werden, die mit vitaler Indikation oder bei sehr schwerwiegenden Krankheiten eingesetzt werden. Voraussetzung für eine Behandlung mit solchen Medikamenten ist neben der strengen Indikationsstellung auch ihre regelmässige Überprüfung, die Aufklärung der Patienten und ihre sorgfältige Überwachung (bei Natalizumab z.B. im Rahmen eines speziellen Risk Management Programmes).

Überprüfungsverfahren zu Drospirenonhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) abgeschlossen - aktualisierte Fach- und Patienteninformation

Die Fach- und Patienteninformationen der Drospirenonhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) Yasmin[®], Yasminelle[®] und YAZ[®] sind auf den neusten Stand gebracht worden in Bezug auf aktuelle Kenntnisse und Warnhinweise zum Risiko venöser Thromboembolien (VTE). Die wichtigsten Anpassungen betreffen:

- Aktualisierte Zahlen zum absoluten VTE-Risiko bei KOK-Anwenderinnen generell, bei Nichtanwenderinnen und bei Schwangeren.
- Relatives VTE-Risiko von Drospirenonhaltigen KOK im Vergleich zu KOK der zweiten Generation (mit Levonorgestrel) und jenen der 3. Generation (mit Gestoden bzw. Desogestrel).
- Wiederanstieg des VTE-Risikos bei erneuter KOK-Einnahme nach pillenfreiem Zeitraum von 4 Wochen und mehr.

- Übersichtlichere Darstellung und eingehende Beschreibung der Warnsymptome von VTE.

Die neuen Texte wurden Ende April 2010 online publiziert (<http://www.documed.ch/>). Die Anpassungen entsprechen den Resultaten der umfassenden Überprüfung des VTE-Risikos unter hormonalen Kontrazeptiva, über die Swissmedic im Oktober 2009 Fachleute und Öffentlichkeit informiert hatte¹. Mit dieser Aktualisierung der Fach- und Patienteninformationen ist das im August 2009 eröffnete Überprüfungsverfahren zu Drospirenonhaltigen KOK abgeschlossen.

Für Auszüge aus dem Abschnitt Warnhinweise/ Vorsichtsmassnahmen der aktualisierten Fachinformationen von Yasmin[®], Yasminelle[®] und YAZ[®] zum VTE-Risiko wird auf die Swissmedic Homepage, pharmaJournal und Schweizerische Ärztezeitung verwiesen².

¹ De Geyter C, Meier CR, Pavelic Ferretti D, Kwan HY, Stoller R. Venöse Thromboembolien unter kombinierten oralen Kontrazeptiva – aktueller Stand. Publiziert in: pharmaJournal 2009;21:4-6, Schweizerische Ärztezeitung 2009;43:1654-1657, Swissmedic Homepage 22.10.2009.

² Swissmedic schliesst Überprüfungsverfahren der Drospirenonhaltigen Kontrazeptiva ab. Publiziert in: pharmaJournal 2010;9:13, Schweizerische Ärztezeitung 2010;17:671, Swissmedic Homepage 25.03.2010.

III: Internationale Aktivitäten

Internationale Zusammenarbeit in der Pharmacovigilance: Standortbestimmung oder Funktionsweise der «International Pharmacovigilance Work-Sharing Group» (IPWG)

Im Rahmen der Globalisierung wurden im Mai 2008 Kontakte auf höchster Ebene zwischen den Direktionen der Aufsichtsbehörden von Australien (Therapeutic Goods Administration, TGA), Kanada (Health Canada), Singapur (Health Science Authority, HSA) und der Schweiz (Swissmedic) in Memoranda of Understanding formalisiert. Deren Ziel ist es, ein Netzwerk zum gegenseitigen Informationsaustausch und für eine Aufgabenteilung zu schaffen.

Bei Swissmedic ist für die Umsetzung der Zusammenarbeit im Bereich der Pharmacovigilance die Abteilung «Arzneimittelsicherheit» zuständig. Es wurde eine Arbeitsgruppe mit dem Namen «International Pharmacovigilance Work-Sharing Group» oder IPWG gebildet, deren Pflichtenheft folgende Aufgaben umfasst:

- Ermittlung und Vergleich des Pharmacovigilance-Systems im jeweiligen Land und
- Publikation der Arbeiten der jeweiligen Behörde, die dafür die Möglichkeit erhält, die Arbeiten der übrigen Gruppenmitglieder zu verfolgen oder sich sogar daran zu beteiligen.

Um den Austausch von Dokumenten zu vereinfachen, wird eine spezielle Internetplattform eingerichtet, die von der WHO (MedNet) zur Verfügung gestellt wird. Ausserdem finden quartalsweise Telefonkonferenzen statt. Daran nehmen die Leiter der Pharmacovigilance der verschiedenen Länder sowie ihre Mitarbeiter teil. Bei diesen Konferenzen werden aktuelle Themen besprochen und gegebenenfalls Entscheidungen getroffen.

Bei den ersten vier Telefonkonferenzen (die von Health Canada zwischen Juli 2008 und Juli 2009 organisiert worden waren) kamen zahlreiche Hindernisse und Probleme zur Sprache, die mit wesentlichen Unterschieden hinsichtlich der Strukturen und Abläufe zusammenhängen. Einige Beispiele:

- Das wissenschaftliche Know-how und die Erfahrung in der jeweiligen Behörde sind unterschiedlich.
- Die einzelnen Behörden haben unterschiedliche Prioritäten, und es fehlt bei gewissen Themen an gemeinsamen Interessen.
- Kontrollumfang und -tiefe sind von den nationalen Gesetzgebungen abhängig, was erhebliche Unterschiede bei der Interpretation der Zielsetzungen und beim Verständnis der durchgeführten Arbeiten zur Folge hat.
- Es fehlt an personellen und finanziellen Ressourcen, da für Swissmedic beim Austausch von Dokumenten vorgängig eine Übersetzung unumgänglich ist.

Standortbestimmung und Perspektiven

Im ersten Jahr ihres Bestehens konnte sich die Gruppe mit den Herausforderungen vertraut machen, die sie erwarten. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Die Rahmenbedingungen der Zusammenarbeit wurden festgelegt (Aufgabenbereiche der Gruppe, der Telekonferenzen, von Mednet).
- Die Austauschplattform funktioniert zur Zufriedenheit der Benutzer.
- Es wurden Mitteilungen und Evaluationsberichte (PSUR) ausgetauscht.

Der Austausch der Mitteilungen funktioniert, allerdings müssen Form und Rückverfolgbarkeit noch optimiert werden, damit sie für alle Gruppenmitglieder kompatibel und einfacher benutzbar werden. Ab Mai 2010 werden sie regelmässig (monatlich) aktualisiert.

Zwar können nicht alle PSUR-Evaluationsberichte online bereitgestellt werden. Wir werden den Gruppenmitgliedern jedoch eine Auswahl von Dokumenten und Analysen zu gewissen relevanten Produkten zur Verfügung stellen, die lokal erarbeitet und ins Englische übersetzt werden.

Nach einer mehrmonatigen Pause infolge der Grippepandemie, die den grössten Teil unserer Ressourcen in Anspruch nahm, werden wir nun eine weitere Etappe in Richtung einer Aufgabenteilung in Angriff nehmen. Diese besteht darin, unsere Verfahren anzupassen und zu aktualisieren sowie das Personal, das damit arbeitet, zu schulen. Diese Etappe sollte bis Ende 2010 abgeschlossen sein.

IV: Statistischer Rückblick 2009

HUMANARZNEIMITTEL-VIGILANCE:

Rückblick 2009

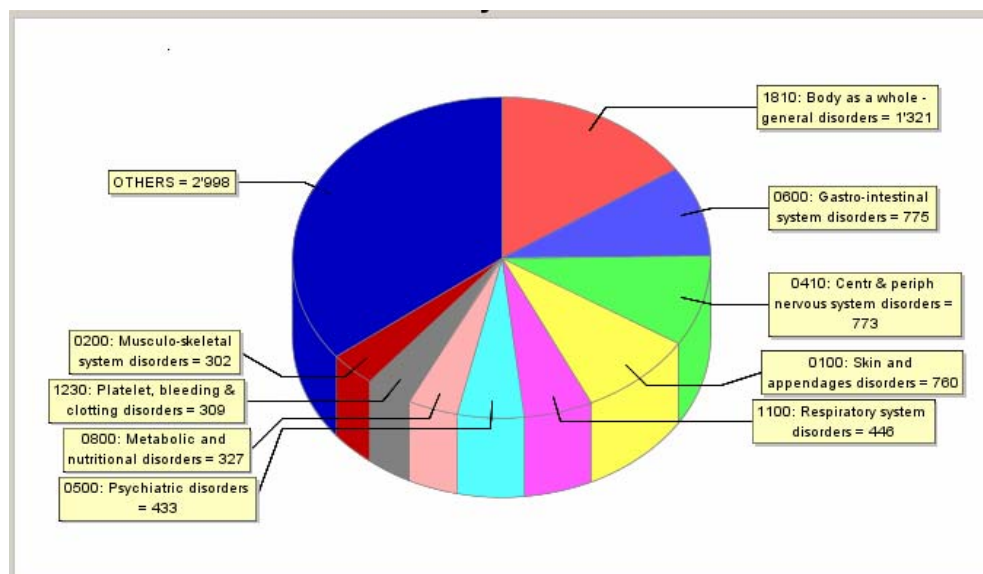
Deskriptive Statistiken zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Schweiz

1. Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen* (UAW) nach Organklassen (System Organ Class, SOC) und Schweregrad

Im Zeitraum von Januar bis Dezember 2009 (Datenerfassung bis einschl. 27. April 2010) erfasste Swissmedic 4914 Meldungen in ihrer nationalen UAW-Datenbank (nicht berücksichtigt sind in dieser Analyse die UAW-Meldungen, die noch in Bearbeitung sind, und die UAW-Meldungen nach Impfungen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009, die in einer separaten Datenbank gesammelt und erfasst wurden).

Eine Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen enthält mindestens eine UAW, durchschnittlich wurden 2009 drei UAW pro Meldung aufgeführt.

Diagramm 1: Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Organklassen, 2009

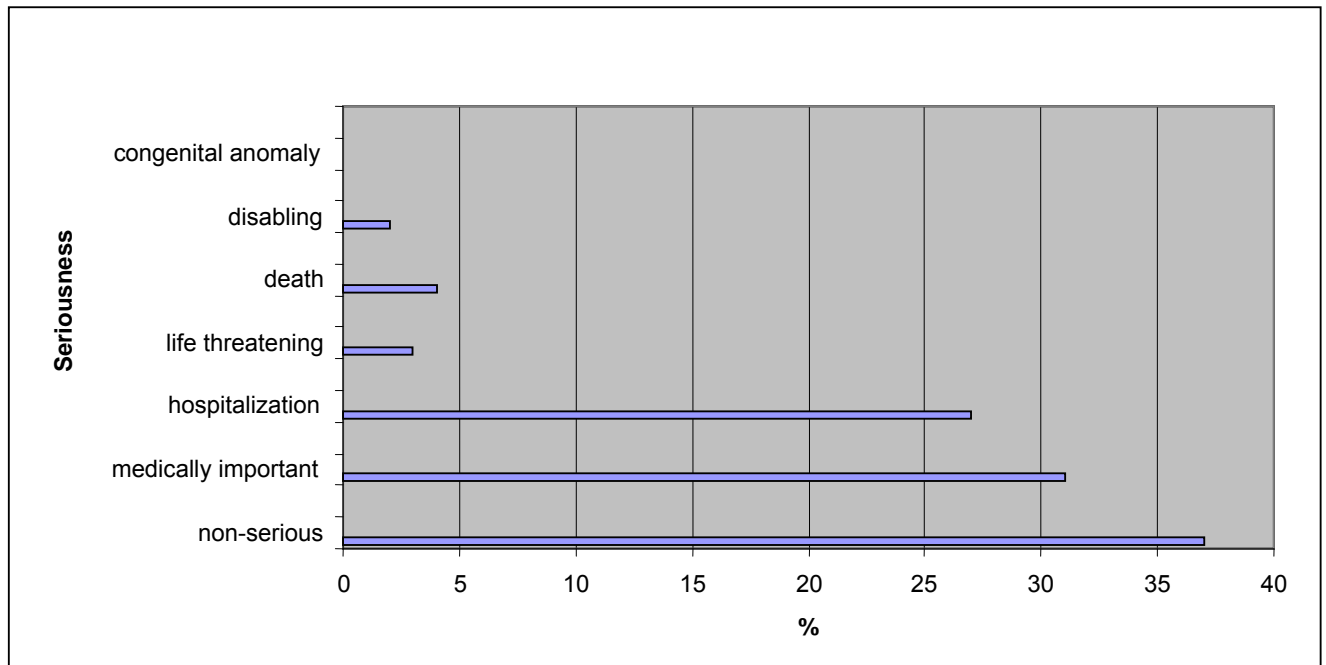


Gemäss Diagramm 1 fallen von den 4914 Meldungen die meisten UAW unter die folgenden häufigsten Kategorien des Organklassensystems (SOC / WHO Adverse Reaction Terminology):

- Körper als Ganzes – allgemeine Erkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde
- Erkrankungen des respiratorischen Systems
- Psychiatrische Erkrankungen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Störungen des Blutgerinnungssystems
- Erkrankungen des Bewegungsapparats

Alle anderen UAW wurden in der Gruppe «Andere» zusammengefasst und nicht weiter spezifiziert.

Diagramm 2: Verteilung der UAW-Meldungen nach Schweregrad, 2009



Die Verteilung der 4914 UAW-Meldungen nach Schweregrad ist in Diagramm 2 dargestellt: 37% der Meldungen wurden als nicht schwerwiegend, 31% als andere medizinisch wichtige UAW und 32% als schwerwiegend (27% Hospitalisation, 3% lebensbedrohend, 2% bleibende Schädigung oder Behinderung und 0,1% kongenitale Anomalie) eingeordnet. 4% (n=191) aller Meldungen betrafen Todesfälle, wobei folgende Gründe angegeben wurden: In 26% der Todesfälle wurde vermutet, dass sie im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, in 58% der Fälle, dass das Arzneimittel zum tödlichen Ausgang beigetragen haben könnte und in 16% der Fälle, dass kein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand.

Wichtig: Es ist zu beachten, dass eine Meldung mehr als ein Kriterium zum Schweregrad enthalten kann.

2. Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Schweregrad und Erwähnung in der Arzneimittelinformation**

Bei 21% aller UAW-Meldungen (n=1061) wurde mindestens eine schwerwiegende UAW erwähnt, die nicht mit der gültigen Arzneimittelinformation übereinstimmt. Bei rund 20% aller Meldungen (n=906) wurde mindestens eine nicht schwerwiegende UAW als eine UAW eingestuft, die nicht oder nur ungenügend in der gültigen Arzneimittelinformation erwähnt ist.

Schwerwiegende UAW, die nicht oder nur ungenügend in der Arzneimittelinformation erwähnt sind, können kritisch sein und somit eine Signalerkennung und entsprechende Massnahmen auslösen, etwa die Publikation von „Healthcare Professional Communications“, die Überarbeitung der Fach- und Patienteninformation in der Schweiz oder andere geeignete Massnahmen. Auch nicht schwerwiegende UAW, die nicht in der Arzneimittelinformation erwähnt sind, können Massnahmen zur Folge haben, zum Beispiel Änderungen an der Fach- und Patienteninformation.

3. Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Geschlecht, Altersgruppe und Verfasser der Meldung

- Von den 4914 im Jahr 2009 eingegangenen UAW-Meldungen betrafen 59% (n=2883) Patientinnen und 36% (n=1766) Patienten. In 5% (n=265) der Fälle fehlte die Angabe zum Geschlecht.
- Fast drei Viertel (72%) der Meldungen bezogen sich auf Erwachsene/ältere Personen, 4% auf Kinder/Jugendliche und 2% auf Kleinkinder/Neugeborene. In 22% der Fälle fehlte die Altersangabe.
- 46% der UAW-Fälle wurden über die regionalen PV-Zentren gemeldet und 54% durch pharmazeutischen Unternehmen.

* Quelle: Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic

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

HAEMO-VIGILANCE:
Rückblick 2009

Haemovigilance (HV) bedeutet Erfassung, Meldung, Analyse und Auswertung vermuteter unerwünschter Transfusionsereignisse. Im Vordergrund steht dabei die Suche nach Antworten auf folgende Fragen:

- Welche Ereignisse treten auf?
- Wie häufig / bedrohlich sind sie?
- Wie kommen die Ereignisse zustande?
- Welche Ereignisse sind vermeidbar?
- Wie sind sie vermeidbar?

Daraus ergeben sich Massnahmen zur Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Transfusionen als Beitrag zur Patientensicherheit.

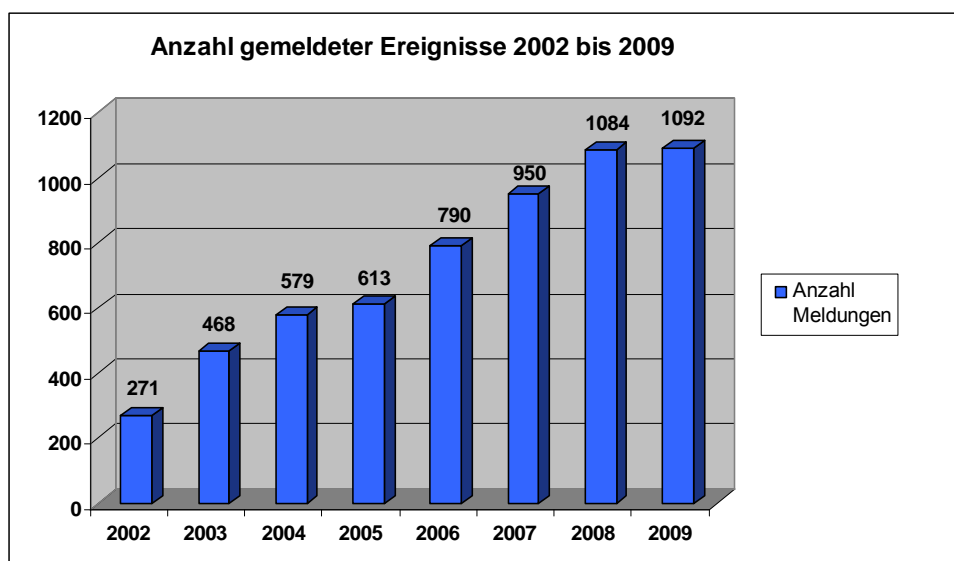
Grafik 1

Eingegangene Meldungen 2009

Tabelle 1: Anzahl Haemovigilance Meldungen 2009

Kategorie	Anzahl
Anzahl eingegangene Meldungen unerwünschter Transfusionswirkungen	783
Anzahl Ereignisse nach Transfusion	798
Anzahl IBPT Meldungen (incorrect blood product transfused)	34
Anzahl Near Miss Meldungen	275
Anzahl Meldungen total	1092
Anzahl Ereignisse total	1107

Im Jahr 2009 sind insgesamt 1092 Haemovigilance Meldungen bei Swissmedic eingegangen. 832 Ereignisse nach Transfusion wurden in 817 Meldungen beschrieben. In 15 Fällen handelte es sich um Doppelereignisse, beispielsweise eine febrile Reaktion mit gleichzeitigen Zeichen einer Volumenüberlastung.

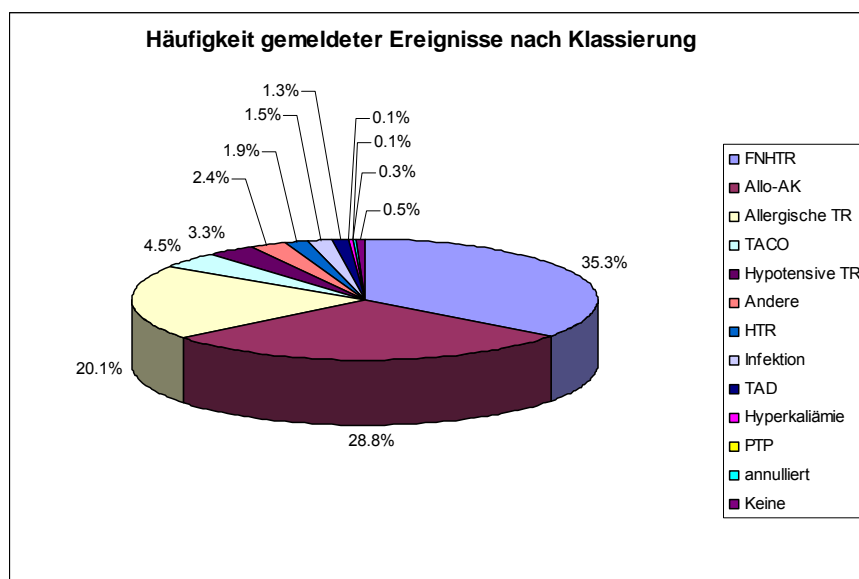
Die IBPT („incorrect blood product transfused“) und Near Miss (NM) Meldungen werden separat von den Transfusionsreaktionen erfasst. 2009 wurden 34 IBPT und 275 Near Miss Ereignisse gemeldet, was bei den NM-Ereignissen einer 15-%igen Zunahme gegenüber dem Vorjahr entspricht.

Tabelle 2: Anzahl 2009 gemeldeter Ereignisse nach Klassierung und Häufigkeit

Klassierung	Anzahl Fälle	Prozent
Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	282	35.3
Allo-Antikörperbildung (Allo-AK)	230	28.8
Allergische Transfusionsreaktion	160	20.1
Transfusionsinduzierte Hypervolämie (TACO, transfusion associated circulatory overload)	36	4.5
Hypotensive Transfusionsreaktion	26	3.3
Andere	19	2.4
Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)	15	1.9
Infektion	12	1.5
Transfusionsassoziierte Dyspnoe (TAD)	10	1.3
Hyperkaliämie	1	0.1
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	1	0.1
annulliert	2	0.3
Keine	4	0.5
Total Ereignisse	798	100.0

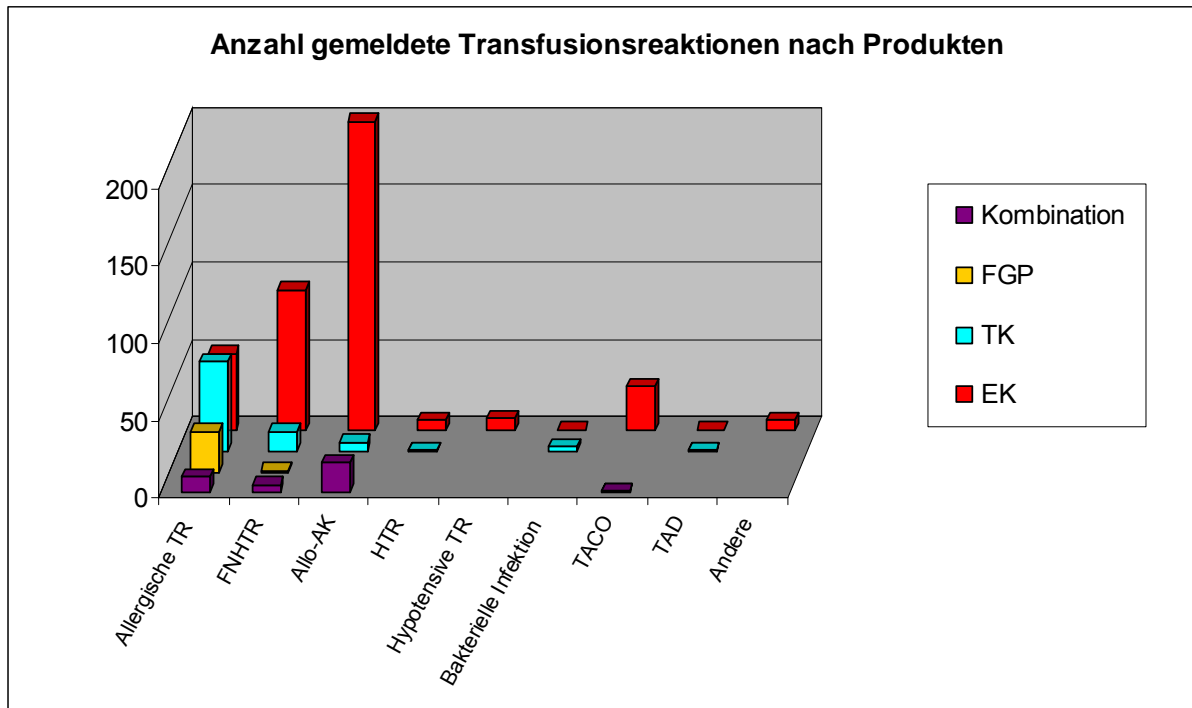
Die Aufstellung der gemeldeten Transfusionsreaktionen nach Klassierung und Häufigkeit lässt im Vergleich zu den Vorjahren keine wesentlichen Veränderungen in der Verteilung der Reaktionen erkennen. Nach wie vor stellen FNHTR, Allo-Antikörperbildungen und allergische Reaktionen die am häufigsten gemeldeten Transfusionsreaktionen dar.

Grafik 2

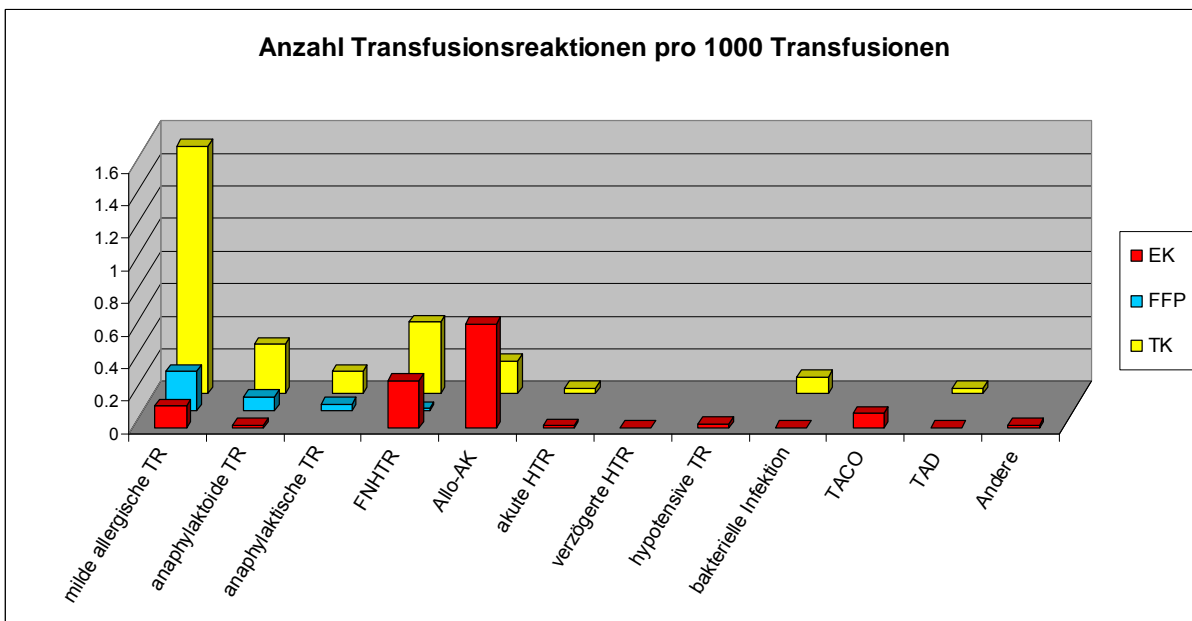


In der Schweiz werden pro Jahr rund 300'000 Erythrozytenkonzentrate (EK), 70'000 Einheiten Plasma (FGP, frisch gefrorenes Plasma) und 30'000 Thrombozytenkonzentrate (TK) transfundiert. Entsprechend der grösseren Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate gegenüber den anderen Blutkomponenten sind bei den EKs die meisten Transfusionsreaktionen zu verzeichnen. Allerdings ist die Rate (Anzahl Transfusionsreaktionen pro 1000 transfundierte Produkte) bei den Thrombozytenkonzentraten insgesamt etwa doppelt so hoch wie bei den EK (bei EK 1.26, bei TK 2.7).

Grafik 3



Grafik 4



Die Anzahl Meldungen von milden bis mittelschweren allergischen Reaktionen war in absoluten Zahlen bei EK und TK praktisch gleich, obwohl TKs rund 10 x weniger häufig transfundiert werden. Anaphylaktische Reaktionen wurden nur in Zusammenhang mit Plasma- oder TK-transfusionen gemeldet. Bei Plasmatransfusionen wurden abgesehen von einer FNHTR ausschliesslich allergische Reaktionen gemeldet.

Bei 3 der 4 durch Transfusion übertragenen bakteriellen Infektionen waren kontaminierte Thrombozytenkonzentrate die Ursache. Die Einführung pathogenreduzierender Verfahren bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten wird derzeit in der Schweiz angegangen.

2009 wurden erstmals keine Reaktionen gemeldet, welche die Kriterien für TRALI (Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz, transfusion related acute lung injury) erfüllten. Es gab 5 Verdachtsfälle, deren Abklärungen aber entweder eine andere Klassierung oder eine nicht transfusionsassoziierte Genese der Symptomatik ergaben.

Dieses Jahr hat das HV-Team Swissmedic mehrere Workshops für HV-Verantwortliche, deren Mitarbeitern/innen und anderen an der Haemovigilance beteiligten oder interessierten Personen zu Themen wie „Einführung in die Haemovigilance“ / „Fallstudien“ organisiert, die sehr gut besucht waren. Am 26. August 2010 steht erneut eine gesamtschweizerische HV Tagung für alle Interessierten auf dem Programm. Sie sind herzlich dazu eingeladen!

Nähere Informationen dazu finden Sie auf der Swissmedic Website unter <http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/01249/index.html?lang=de>

TIERARZNEIMITTEL-VIGILANCE:
Rückblick 2009

Während des Jahres 2009 wurden insgesamt 134 Vigilance-Meldungen zu Tierarzneimitteln eingereicht. Dies entspricht einer Zunahme von ca. 26% im Vergleich zum Jahr 2008 (106 Meldungen). Die meisten dieser Meldungen (69, resp. 52%) wurden von Vertreibern oder Herstellern im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Pharmacovigilance Tätigkeiten gesammelt und anschliessend Swissmedic weitergeleitet. 45 Meldungen (34%) wurden direkt von praktizierenden Tierärzten eingereicht. Die restlichen Meldungen kamen vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum in Zürich (11), von Tierbesitzern (6) oder von diversen Ämtern (3).

Übersicht nach Tierarten und Medikamentenklassen

Eine Übersicht über die betroffenen Tierarten wird in Tabelle 1 präsentiert. Die Verteilung entspricht weitgehend derjenigen der letzten Jahre: Hunde und Katzen bilden zusammen die grösste Gruppe mit 65% aller Meldungen (61 Meldungen bei Hunden, 25 bei Katzen). Danach folgen Rinder/Kälber (30 Meldungen, 23%), sowie Pferde und Schweine mit je 4%. Vereinzelt wurden auch Meldungen unerwünschter Wirkungen bei Schafen, Kleinnagern oder bei Anwendern eingereicht.

Eine Übersicht geordnet nach den anerkannten ATCvet Klassen, liefert Tabelle 2. Am häufigsten wurden wie in früheren Jahren Reaktionen nach Anwendung von Antiparasitika (40, 30%) und Antiinfektiva (26, 19%) gemeldet. Diese 2 Klassen bilden die grössten Gruppen der in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel. Bei extern applizierten Antiparasitika (Halsband und Spot-On Verfahren) waren die Reaktionen in erster Linie lokaler Natur in Form von Pruritus oder Hautrötung und seltener systemisch (ZNS-Symptomatik wie Lethargie, Ataxie, Tremor und Krämpfe). In den meisten Fällen klangen sie nach Entfernen des Mittels von selbst ab. Bei den Antiinfektiva wurden in vielen Fällen allergische Reaktionen wie Juckreiz und Schwellungen an der Injektionsstelle, viel seltener Tachypnoe und plötzlicher Tod gemeldet. Unter den allergischen Reaktionen wurden mehrere Meldungen über lokale Reaktionen am Euter nach Anwendung von Euterinjektoren mit Penicillinderivaten erstattet. Die Euter der Kühe waren nach Applikation dolent, geschwollen, gerötet und in einigen Fällen wiesen die Tiere sogar eine erhöhte Körpertemperatur (bis über 40° C) auf. Da die Kausalität in allen Fällen als „möglich“ betrachtet wurde, sind entsprechende Anpassungen der Packungsbeilagen verlangt worden. 5 weitere Meldungen betrafen unerwünschte Antibiotikarückstände im Fleisch oder in der Milch nach Einhaltung der vorgesehenen Absetzfrist. Nur im Fall einer off-label Anwendung (zweimalige statt einmalige Applikation) konnte der Zusammenhang eindeutig geklärt werden.

Im Jahr 2009 wurde bei den anderen Medikamentenklassen eine leichte Verschiebung beobachtet. An dritter und vierter Stelle wurden Reaktionen zu Präparaten der Klassen QH (Hormonpräparate) und QG (Urogenitalsystem und Geschlechtshormone) gemeldet. Für die Klasse QH liegt der Grund darin, dass 2 neue Präparate in den Monaten Mai 2008 und Juni 2009 eingeführt wurden. Beim letzten Präparat handelt es sich um ein neues Applikationssystem mit einem bisher in der Veterinärmedizin nicht eingesetzten Wirkstoff und solche Neuzulassungen führen erfahrungsgemäss zu einer erhöhten Melderate, da das Risikoprofil der neuen Präparate bei den praktizierenden Tierärzten noch wenig bekannt ist. Die Zunahme der Melderate für Präparate der Klasse QG lässt sich zurzeit nicht begründen. Für alle anderen ATCvet Gruppen lagen mit Ausnahme der umgewidmeten Präparate („QZ“, eine sehr heterogene Gruppe) weniger als 10 Meldungen vor. Bei 18% der Meldungen konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion nachgewiesen werden („wahrscheinlich“) und bei 36% wurde er als „möglich“ beurteilt. Bei den restli-

chen Meldungen lagen entweder zu wenige Informationen vor (38%) oder ein Zusammenhang konnte eindeutig widerlegt werden (8%).

Interessante Fälle

Erwähnenswerte Fälle waren eine Katze mit hochgradiger Lymphopenie und Granulozytopenie mit regenerativer Linksverschiebung 4 Tage nach oraler Anwendung von Chloramphenicol (möglich) und Taubheit bei einem 8-jährigen Schnauzer nach Anwendung von Ohrentropfen mit Gentamicin (möglich). Im letzten Fall verbesserte sich die Situation nach 2 Wochen ohne komplette Erholung. In einer weiteren Meldung wurde über das Auftreten von Myasthenia gravis bei einem Deutschen Schäferhund nach Anwendung eines NK-1 Blockers als Antiemetikum berichtet. Der Kausalzusammenhang konnte nicht bestätigt werden: Bisher wurde weltweit keine ähnliche Reaktion beobachtet, sie passt nicht zum aktuell bekannten Sicherheitsprofil des Wirkstoffs und zudem weist die Hunderasse eine Prädisposition für die Krankheit auf. Schliesslich gingen 2 Meldungen zu möglichen Reaktionen von Antiparasitika bei Anwendern ein: In einem Fall wurde eine lokale Irritation am Auge beobachtet, im anderen Fall handelte es sich um einen versehentlichen Nadelstich ohne Konsequenzen.

Zusätzlich zu den Meldungen zu durch Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln wurden 912 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Veterinärimpfstoffen an die zuständige Stelle des IVI (Inst. für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern, als zuständige Zulassungs- und Überwachungsbehörde) eingereicht. Die überwiegende Mehrheit (866 Meldungen) betraf Reaktionen nach Impfung gegen die Blauzungenkrankheit bei Wiederkäuern im Rahmen einer vom Bund organisierten Kampagne, während 46 Reaktionen nach Anwendung verschiedener anderer Veterinärimpfstoffe bei anderen Tierarten auftraten. Zurzeit liegt keine weitere Analyse dieser Meldungen vor.

Table 1: Im Jahr 2009 eingereichte Meldungen sortiert nach Tierart

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	61	46%
Katze	25	19%
Pferd / Esel	6	4%
Rind / Kalb	30	23%
Schaf	2	1%
Schwein	6	4%
Heim-, Zootiere	2	1%
Anwender	2	1%
Total	134	100%

Table 2: Meldungen im Jahr 2009, sortiert nach ATCvet Code

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% des jeweiligen Totals)
QA: Gastrointestinaltrakt	7 (5%)
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (1%)
QC: Kardiovaskuläres System	3 (2%)
QD: Dermatologika	1 (1%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	14 (11%)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	17 (13%)
QJ: Antiinfektiva	26 (19%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1 (1%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	4 (3%)
QN: Nervensystem	6 (4%)
QP: Antiparasitika	40 (30%)
QS: Sinnesorgane	2 (1%)
QV: Varia	1 (1%)
"QZ*": Umgewidmete Präparate	10 (7%)
ALP registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte,...	1 (1%)
Total	134

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

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

11.06.2010	HPC: Risperdal Consta (risperidonum)
04.06.2010	Rotarix® (oraler Rotavirus-Impfstoff) kann ohne Einschränkungen angewendet werden
31.05.2010	HPC: Exelon Patch (Rivastigmin) – unsachgemässe Anwendung mit Risiko der Überdosierung
20.05.2010	HPC: Avastin (Bevacizumab)
19.05.2010	HPC: Rapamune® (Sirolimus)
21.04.2010	Swissmedic warnt vor folgenden illegal vertriebenen Schlankheitsmitteln
16.04.2010	Internationale Konferenz setzt Meilensteine zur Umsetzung einer neuen Europarats-Konvention zur Bekämpfung der Heilmittelkriminalität
08.04.2010	3. Haemovigilance Tagung (26. August 2010)
30.03.2010	HPC: Wichtige Mitteilung zu Reductil® (Wirkstoff Sibutramin) – Sistierung der Zulassung, keine Neu- oder Wiederverschreibung bzw. Abgabe von Reductil® mehr gestattet
25.03.2010	Swissmedic schliesst das Überprüfungsverfahren der Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva ab
09.02.2010	Aristolochiaceae: Arzneimittel, die unter Verwendung von Pflanzen der Familie der Aristolochiaceae hergestellt werden
09.02.2010	Ungebrochener Trend: illegale Arzneimittel kommen vermehrt in die Schweiz
21.12.2009	Swissmedic warnt vor gefährlichen Wirkstoffen in Produkten für Bodybuilder
09.12.2009	Swissmedic informiert über Impfregister für Schwangere
Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse: http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=de	

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

► Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

[MU101_20_001d_FO Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

Kontakt

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

Redaktionsteam:

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

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