

# Vigilance - News

*Juni 2011*

## In dieser Ausgabe:

- Lokalanästhetika und MetHb..... 3
- Rosiglitazon..... 4
- **Neu: Vaccinovigilance.. 14**
- DIA EuroMeeting..... 27
- **Kontakt..... 33**

I: Editorial.....	1
II: Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit aus der schweizerischen Datenbank der Einheit Vigilance .....	3
III: Statistischer Rückblick 2010 .....	7
IV: Tagungen .....	27
V: Informationen zur Arzneimittelsicherheit - publiziert auf der Webseite von Swissmedic .....	32

## I: Editorial

### Arzneimittelsicherheit – Rückblick und Ausblick

Liebe Leserin, lieber Leser

Immer wieder erreichen Swissmedic Anfragen von Fachpersonen, Patienten, Medienschaffenden oder Politikern zur Sicherheit bestimmter Heilmittel. Meistens betreffen die Anfragen Produkte, die in der Schweiz zugelassen sind. Teilweise geht es aber auch um Arzneimittel, die in unserem Land nicht mehr zugelassen sind oder es niemals waren, die aber dennoch von Bedeutung für die Patientensicherheit sind. Gefragt wird nicht nur, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Swissmedic gemeldet werden, sondern z.B. auch, ob diese als schwerwiegend eingestuft werden oder welche Bevölkerungsschichten sie betreffen. Zur Beantwortung solcher Anfragen greifen wir auf die Informationen und statistischen Analysen unserer Datenbank zurück.

Für das Jahr 2010 hat Swissmedic für die Vigilance der Arzneimittel in folgenden Bereichen Jahresstatistiken erstellt:

- Humanarzneimittel-Vigilance
- Haemovigilance
- Vaccinovigilance
- Tierarzneimittel-Vigilance

Eine kurze Zusammenfassung dieser Statistiken finden Sie auf den folgenden Seiten.

Zwei Signale und die daraus resultierenden risikomindernden Massnahmen werden ebenfalls vorgestellt: sie betreffen Rosiglitazon und die Kombination Prilocain/Lidocain zur topischen Anwendung.

Vom 28.–30. März 2011 fand in Genf das jährliche EuroMeeting der Drug Information Association (DIA) statt. Die DIA ist eine nicht gewinnorientierte Organisation von annähernd 18'000 Mitgliedern aus der pharmazeutischen Industrie, der Medizintechnik und ihrem Umfeld. Wir geben in kurzer Form ein paar Eindrücke dieses Kongresses wieder.

Swissmedic hat an dieser Tagung zusammen mit der WHO ein *Satellite Symposium* zum Thema der Zusammenarbeit beider Organisationen durchgeführt. Beim Vortrag "Overview of cooperation between Swissmedic and WHO" wurde die Zusammenarbeit zwischen Swissmedic und der WHO in verschiedenen Bereichen beleuchtet. Wichtiges Thema war dabei die enge Zusammenarbeit der Swissmedic Pharmacovigilance mit dem Uppsala Monitoring Center (UMC) beim Auf- und Ausbau der Datenbanken und den internationalen Schulungen. Das Symposiumsthema "Counterfeit Medical Products: The way forward" haben wir in einem Beitrag über gefälschte Heilmittel zusammengefasst.

Wir hoffen, Ihnen mit der vorliegenden Ausgabe des Vigilance-Newsletters eine aktuelle Übersicht zu bieten, und freuen uns auf Ihr Feedback unter [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch).

Die Redaktion

**Bitte beachten:**

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

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

### Eine spezifische unerwünschte Wirkung von Lokalanästhetika mit Prilocain/Lidocain: Methämoglobinämie (MetHb)

#### Zusammenfassung

Die Anwendung bedeutender Mengen von Lokalanästhetika auf der Basis von Prilocain/Lidocain (Emla®) kann bei Patienten schwere Komplikationen wie eine Methämoglobinämie zur Folge haben. Das nicht-medizinische Personal in Schönheitsinstituten muss unbedingt darüber informiert werden, wie diese Präparate gemäss den Empfehlungen des Kompendiums anzuwenden sind.

#### Klinische Entwicklung und Physiopathologie

Die Aufnahme von Prilocain und Lidocain, die in bestimmten Lokalanästhetika enthalten sind, durch die Haut kann lokale Reaktionen (der Haut oder der Augen) verursachen, die im Allgemeinen zwar schwach ausgeprägt sind, aber zuweilen auch als schwere unerwünschte Ereignisse auftreten. Diese Ereignisse sind selten, sind allergischer Art (z.B.: Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock), unabhängig von der angewendeten Dosis oder betreffen eines der folgenden Symptome:

- Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems: Erregung oder Depression (Schläfrigkeit oder sogar Bewusstseinsverlust).
- Kardiovaskuläre Beschwerden: Bradykardie, Hypotonie oder kardiovaskulärer Kollaps.
- Schliesslich eine Methämoglobinämie als sekundäres Symptom aufgrund einer Überdosierung.

Diesen letztgenannten Punkt werden wir nachfolgend kurz ausführen.

Methämoglobin (MetHb) ist die oxidierte Form von Hämoglobin, enthält aber ein Molekül mit Fe<sup>+++</sup> statt Fe<sup>++</sup> und ist deshalb bräunlich gefärbt. Das MetHb hat nicht die Fähigkeit, Sauerstoff an die Häm-Gruppe zu binden, was eine funktionelle Anämie zur Folge hat. Methämoglobin wird mit Hilfe eines enzymatischen Systems reduziert, zu dem die NADH-abhängige Cytochrom-b5-Reduktase gehört. Im normalen Zustand liegt ein kleiner Teil (etwa 2 %) des in den roten Blutkörperchen vorhandenen Hämoglobins in Form von Methämoglobin vor. Wenn dieser Anteil unter 15 % bleibt, treten bei den Patienten keine Symptome auf. Bei Überschreitung dieses Wertes treten eine Zyanose, Schwindel und Kopfschmerzen auf. Ein Wert über 40 % verursacht noch schwerere klinische Symptome mit Krämpfen, Schläfrigkeit oder sogar Koma. Lebensbedrohlich ist ein Methämoglobin-Anteil ab rund 70–80 %.

Es wird in der Regel auf eine Behandlung verzichtet, falls die Patienten asymptomatisch bleiben. Falls Symptome auftreten sollten, kann intravenös Methylenblau verabreicht werden. Dieser Stoff wirkt als Elektronenakzeptor und erschliesst einen enzymatischen Nebenweg, wobei MetHb NADPH-abhängig zu Oxyhämoglobin reduziert wird. Ausserdem kann zur Korrektur einer funktionellen Anämie die Anwendung einer Sauerstoffbehandlung oder sogar eine Transfusion erforderlich sein.

Eine Methämoglobinämie kann nach der Anwendung von oxidierenden Substanzen (wie Sulfonamiden, Chloroquin oder auch Lokalanästhetika auf der Basis von Prilocain und Lidocain) auftreten. Emla® in Form einer Creme oder eines Pflasters ist ein lokalanästhesierendes Präparat dieser Art, wobei das Arzneimittel-Kompendium der Schweiz für den Fall einer Überdosierung folgenden Hinweis enthält: "In seltenen Fällen wurde von klinisch signifikanter Methämoglobinämie bei

Kindern berichtet". Die maximalen Hautflächen, auf denen das Medikament angewendet werden kann, sind klar begrenzt (zwischen 10 und 200 cm<sup>2</sup> je nach Alter).

Das Auftreten dieser Komplikation bei Erwachsenen ist nicht aussergewöhnlich: Kürzlich wurde uns der Fall eines 19-jährigen Erwachsenen gemeldet, der mit einer Zyanose und Ohrensausen hospitalisiert wurde, wobei die Symptome einige Stunden nach dem Auftragen grosser Mengen von Creme (auf einer Fläche von 30–40 % der Körperoberfläche) für eine Laserepilation in einem Schönheitsinstitut aufgetreten waren. Der Methämoglobinanteil hatte 19,5 % betragen, bildete sich unter einfacher Sauerstoffbehandlung jedoch rasch zurück.

Der Fall reiht sich in eine Serie von drei anderen Meldungen in der Schweiz zur Anwendung von Emla® und zu 2 weiteren nach der Anwendung von Xylonest® (injizierbares Prilocain) ein. Bei 3 Fällen handelte es sich um Kinder (zwischen 2 und 4 Jahren), bei 2 Fällen um Erwachsene. Bei der Anwendung von Emla® war in allen Fällen die maximale vorgesehene Dosis der Creme überschritten worden. Der MetHb-Anteil lag zwischen 15 und 22 % und in allen dokumentierten Fällen verlief die Entwicklung unter Sauerstofftherapie bzw. nach Methylenblauinfusion günstig.

Nachforschungen in der Datenbank der WHO ergaben auf internationaler Ebene 21 dokumentierte MetHb-Fälle bei Kindern und 6 Fälle bei Erwachsenen, die in der Mehrzahl ebenfalls auf eine Überdosierung zurückzuführen waren. Bei allen Patienten verlief die Entwicklung günstig.

### Schlussfolgerungen

Der oben erwähnte klinische Fall ist ein Beispiel für eine der potentiell schweren Komplikationen, die bei einer Überdosierung von Lokalanästhetika bei der Anwendung auf intakter Haut bei Erwachsenen auftreten können. Während diese Lokalanästhetika im medizinischen Umfeld breit eingesetzt werden, erfordert die zunehmende Anwendung in Schönheitsinstituten, dass das nicht-

medizinische Personal umfassend über die Vorsichtsmassnahmen informiert wird. Die Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums wurde angepasst und legt nun eine maximale Anwendungsfläche für Erwachsene von 600 cm<sup>2</sup> (60 g) fest.

### Referenzen

1. Nicastro N., Franke T., Tagan D. *Du centre esthétique aux soins intensifs. Schweizerisches Medizin-Forum* 2011;11:125 – 26
2. Umbreit J., *Methemoglobin - It's not just blue: A Concise Review. American Journal of Hematology* 2007;82:134–44.
3. [Swissmedic warnt vor Risiken bei unsachgemässer Anwendung topischer Lokalanästhetika](#) (25.06.2010)

### Rosiglitazon (Avandia®, Avandamet®): Sistierung der Zulassung am 1. Dezember 2010

*Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine Zusammenfassung der Geschichte des zweiten Marktrückzugs, der im Jahr 2010 in den meisten Ländern erfolgt war und weltweit Aufsehen erregt hatte. Der erste Marktrückzug hatte Sibutramin (Reductil®) betroffen und wurde im letztjährigen Vigilance-Newsletter No. 5 beschrieben.*

Rosiglitazon war ein weltweit sehr viel verwendeter Wirkstoff im Sinne eines "Blockbusters". Als Avandia® wurde er erstmals in der Schweiz im September 1999 zur Behandlung des Typ-2-Diabetes als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden zugelassen. Danach erfolgten zahlreiche Änderungen der Zulassung im Bereich der Wirksamkeit und der Sicherheit:

Schon im Oktober 1999 und noch einmal 2002 sowie 2008 wurden Warnhinweise bzw. Vorsichtsmassnahmen wegen Herzinsuffizienz in die Arzneimittelinformation aufgenommen. Ausserdem wurden wegen dieses Problems 2006 die Initialdosierung angepasst und 2007 die Kontraindikation für Herzinsuffi-

zienz Grad NYHA III und IV aufgenommen. Im September 2007 folgte deshalb ein Rundschreiben an Ärzte und Apotheker (Healthcare Professional Communication, HPC).

Flüssigkeitsretention und die damit verbundene Beeinträchtigung der Herz-Pumpfunktion gelten in der Zwischenzeit als etabliertes Risiko der Substanzklasse der Glitazone (oder Thiazolidindione) und waren für den aktuellen Marktrückzug nicht entscheidend. Daher ist Pioglitazon (Actos® und das Kombipräparat Competact®), das andere in der Schweiz auf dem Markt befindliche Glitazon, trotz dieses Klassen-Risikos mit entsprechenden Sicherheitshinweisen auch weiterhin zugelassen<sup>1</sup>.

Indikationserweiterungen bezüglich offiziell zugelassener Kombinationen mit anderen Antidiabetika wurden 2005 und 2006 genehmigt.

Wegen des Verdachts auf ein erhöhtes Fraktur-Risiko bei Frauen wurde im März 2007 die Arzneimittelinformation angepasst und ebenfalls eine HPC versandt.

Erstmals wurden 2007 wegen kardiovaskulärer Risiken (ischämische Ereignisse) Anpassungen der Arzneimittelinformation vorgenommen, nach entsprechenden Hinweisen aus eingereichten Analysen mit relativ geringem Evidenzgrad. Über diese Anpassungen wurde im Rahmen der oben erwähnten HPC vom September 2007 informiert.

Im gleichen Jahr begann auch eine öffentliche Debatte nach der Publikation von Nissen, Wolski et al (NEJM 2007;356:2457-71) über eine Meta-Analyse von 42 kontrollierten Studien mit erhöhten Herzinfarkt-Raten ohne Erhöhung der Gesamtsterblichkeit für Rosiglitazon. Seither war dieses Thema wiederholt Gegenstand kontroverser Diskussion in Fach- und Laienmedien, mit erheblicher Politisierung, insbesondere in den USA.

Umfangreiche weitere Anpassungen der Arzneimittelinformation einschliesslich der neuen Kontraindikation "akutes Koronarsyndrom"

wurden mit Versand einer erneuten HPC im Oktober 2008 kommuniziert.

Die Massnahmen mittels Restriktion der Zulassung und Information von Fachpersonen und Publikum waren damit praktisch ausgeschöpft. Keine grosse Behörde weltweit, inklusive EMA (EU) und FDA (USA), hielt bis zu diesem Zeitpunkt das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt für negativ. Auch Swissmedic sah die damalige Datenlage als nicht ausreichend an, um einen Marktrückzug zu veranlassen.

Zwei Publikationen im Juni 2010 (Graham et al in JAMA, retrospektive Kohortenstudie; Nissen et al in Arch int Med, neue Meta-Analyse) verstärkten das Signal dann weiter. Die EU-Behörde EMA eröffnete daraufhin am 9. Juli 2010 ein Verfahren mit erneuter Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die US-FDA führte am 13./14. Juli 2010 ein öffentliches Hearing durch, bei welchem das Advisory Panel mehrheitlich für starke Einschränkungen der Anwendung bzw. Abgabe stimmte; nur eine Minderheit votierte für einen vollständigen Marktrückzug. Am 29. Juli 2010 eröffnete Swissmedic ein Überprüfungsverfahren.

Am 23. September 2010 wurden die Entscheide der EMA und der FDA zeitlich koordiniert publiziert, ein Novum und Zeichen für die grosse Bedeutung der Angelegenheit. Für die EU empfahl die EMA die Sistierung der Zulassung für alle Produkte mit dem Wirkstoff Rosiglitazon. In den USA entschied die FDA, diese Produkte unter strengen Sicherheitsauflagen (restricted access program) auf dem Markt zu belassen. Die FDA hatte die zahlreichen randomisierten-kontrollierten und epidemiologischen Studien intensiv begutachtet, mit Stichproben der Rohdaten der RECORD-Studie, welche von der Zulassungsinhaberin als wichtigste Entlastung gesehen wurde. RECORD war eine grosse randomisierte, kontrollierte, offene non-inferiority Studie über mindestens 5 Jahre mit dem primären kombinierten Endpunkt "kardiovaskulärer Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisation". Diese Studie zeigte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wies aber neben grundsätzlichen Beschränkungen der Aussagekraft wegen des

<sup>1</sup> Aktualisierung vor Redaktionsschluss: Wegen des Verdachts auf Erhöhung der Inzidenz von Blasenkarzinomen wurde für Pioglitazon-haltige Präparate ein Überprüfungsverfahren eröffnet (s. Kap. V).



offenen Designs und niedriger Event-Rate spezielle zusätzliche Probleme auf, weshalb die FDA die vollständige Überprüfung und Verifikation der Daten durch ein unabhängiges Komitee verlangte.

Swissmedic verfügte am 30. September 2010 die Sistierung der Zulassung, gültig ab 1. Dezember 2010, gefolgt von einem HPC-Versand an alle Ärzte und Apotheker am 4. Oktober 2010 sowie Publikation in den Landesorganen kurz darauf. Die zweimonatige Übergangsfrist wurde in Absprache mit den diabetologischen Fachgesellschaften der Schweiz gewährt, um eine geordnete Therapieumstellung zu ermöglichen und die Gefahren bei übereiltem Absetzen zu vermeiden. Essentielle Begründung für diese Massnahme war der Gefährdungsgrad bei ausreichenden therapeutischen Alternativen, obwohl eine abschliessende Beurteilung mit dem höchsten möglichen Evidenzgrad der klinischen Forschung weiterhin nicht möglich war. Das Verdachtsmoment hatte aber durch die Summe und die überwiegende Konsistenz der verschiedenen Untersuchungsergebnisse eine kritische Grösse überschritten.

Die grundsätzliche Dimension des Problems wurde in den wichtigsten Fachmedien viel diskutiert: Dieses Antidiabetikum war mit dem üblichen Kriterium, nachgewiesener guter Blutzucker-Einstellung gemessen anhand HbA1c, zugelassen worden und hatte grosse Verkaufszahlen erreicht. Erst danach verdichtete sich der Verdacht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ein Hauptziel der Diabetes-Behandlung ist aber gerade die Verhinderung der Langzeitfolgen, wie der erhöhten Rate kardiovaskulärer Erkrankungen, weshalb dieses Sicherheitsproblem nicht von der Wirksamkeit getrennt werden kann. Ideal wäre also für die Zulassung von Antidiabetika, trotz vieler praktischer Probleme, grundsätzlich den Wirkungsnachweis mit harten Endpunkten wie z.B. kardiovaskulären Ereignissen zu fordern. Eine Guideline der FDA zur Zulassung von Typ-2 Antidiabetika aus dem Jahr 2008 stellt einen ersten Schritt in diese Richtung dar.

### III: Statistischer Rückblick 2010

#### HUMANARZNEIMITTEL-VIGILANCE:

#### Deskriptive Statistiken schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Schweiz

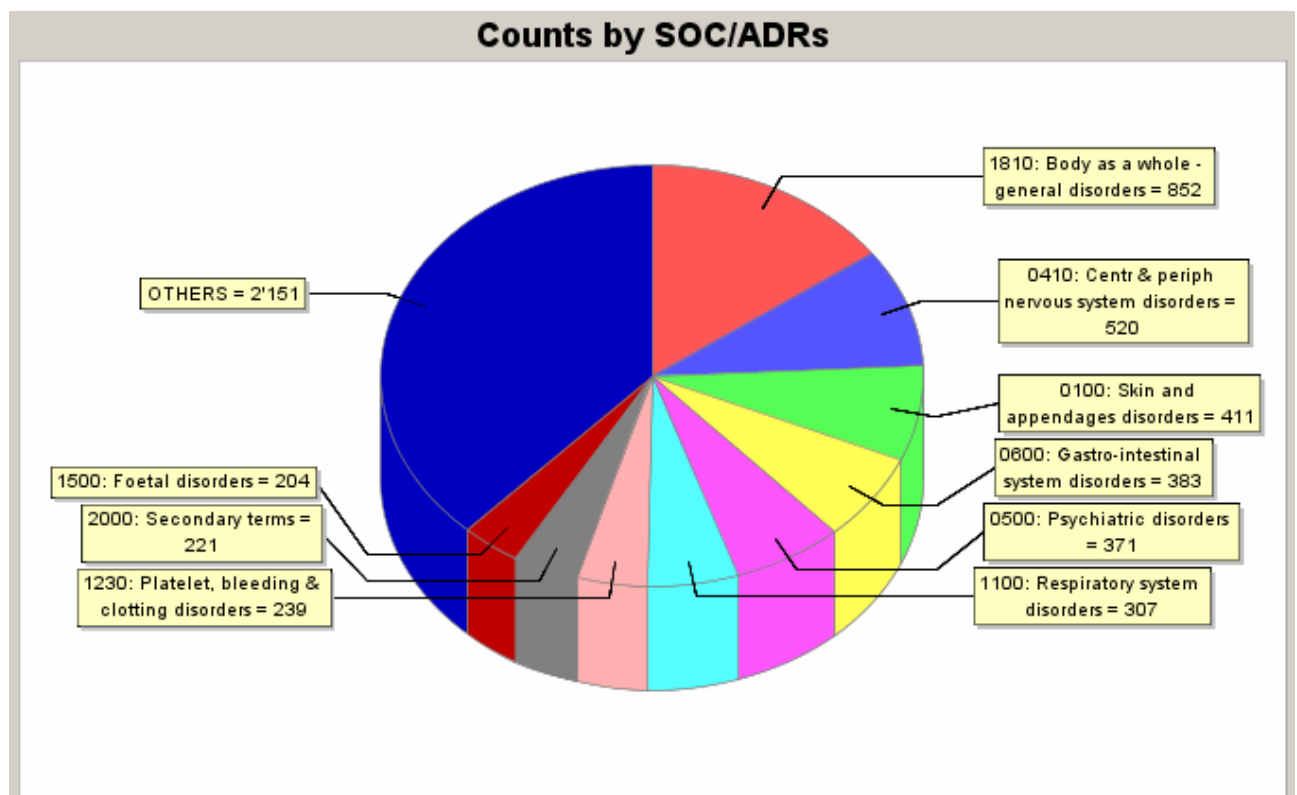
#### 1. Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen<sup>1</sup> (UAW) nach Organ- klassen (System Organ Class, SOC)

Im Zeitraum von Januar bis Dezember 2010 (Datenerfassung bis einschliesslich 28. Februar 2011) erfasste Swissmedic 4829 Meldungen in ihrer nationalen UAW-Datenbank, wovon 3103 mindestens eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung aufwiesen. Als schwerwiegend gelten: "Tod, Lebensbedrohlich, Hospitalisation, Bleibende Schädigung oder Behinderung, Kongenitale Anomalie und Medizinisch wichtige UAW".

Nicht berücksichtigt in dieser Analyse wurden 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 erfasst werden.

Pro Meldung wurden durchschnittlich 3,6 UAW (nicht schwerwiegende eingeschlossen) aufgeführt.

**Diagramm 1: Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Organklassen, 2010**



Gemäss **Diagramm 1** entfallen die häufigsten UAW der 3103 Meldungen mit schwerwiegenden UAW auf folgende Organklassen (SOC / WHO Adverse Reaction Terminology):

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

Alle anderen schwerwiegenden UAW wurden in der Gruppe "Andere" zusammengefasst und sind nicht weiter spezifiziert.

**Tabelle 1: Verteilung der UAW-Meldungen 2010 nach Schweregrad und Melder (an Swissmedic)**

Sender Type	Death n (%)	Life Threatening n (%)	Hospita- lization n (%)	Disabling n (%)	Congenital Anomaly n (%)	Medically Important n (%)	Total n (%) Reports
<b>Total<sup>a)</sup></b>	<b>170 (5.5)</b>	<b>185 (6.0)</b>	<b>1236 (40.0)</b>	<b>113 (3.6)</b>	<b>7 (0.2)</b>	<b>1680 (54.0)</b>	<b>3103 (100)</b>
Direct report to Swissmedic by Health Profes- sional	0	1 (0.05)	1 (0.05)	0	0	0	<b>2 (0.1)</b>
Pharmaceutical Company	94 (3.0)	51 (1.6)	341 (11.0)	45 (1.4)	2 (0.1)	903 (29.1)	<b>1347 (43.4)</b>
Regional PV Center	76 (2.5)	133 (4.3)	894 (29.0)	68 (2.2)	5 (0.2)	776 (25.0)	<b>1753 (56.5)</b>
No Data	0	0	0	0	0	1	<b>1 (0.05)</b>

<sup>a)</sup> **Wichtig:** Es ist zu beachten, dass eine Meldung mehr als ein Kriterium zum Schweregrad enthalten kann. Deshalb ist die Gesamtanzahl der Meldungen (3103 – 100 %) nicht gleich der Anzahl der Meldungen pro Schweregrad.

Die Verteilung der 3103 Meldungen mit schwerwiegenden UAW, die 2010 bei Swissmedic eingegangen sind, ist in **Tabelle 1** dargestellt: 56,5 % der Meldungen wurden von den regionalen PV-Zentren und 43,4 % von pharmazeutischen Unternehmen gemeldet. 54 % der Meldungen enthielten medizinisch wichtige UAW (medically important); 6 % wurden als lebensbedrohlich eingestuft; in 40 % der Fälle kam es zur Hospitalisation; in 3,6 % zu bleibenden Schädigungen oder Behinderungen und 0,2 % der Fälle betrafen kongenitale Anomalien. 5,5 % (n=170) aller Meldungen betra-



fen Todesfälle, bei denen folgende Ursachen angegeben wurden: in 43,3 % der Todesfälle wurde vermutet, dass sie im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, in 41,0 % der Fälle, dass das Arzneimittel zum tödlichen Ausgang beigetragen haben könnte und in 15,7 % der Fälle, dass kein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand.

## **2. Meldungen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen: Erwähnung in der Arzneimittelinformation<sup>2</sup> und Fälle von Interaktionen**

Bei 34 % aller UAW-Meldungen (n=1050) wurde mindestens eine schwerwiegende UAW erwähnt, die nicht in der gültigen Arzneimittelinformation adäquat erwähnt ist.

In 156 Fällen (5 %) handelte es sich um Interaktionen mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen.

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

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

- Von den 3103 im Jahr 2010 eingegangenen schwerwiegenden UAW-Meldungen betrafen 53 % (n=1638) Patientinnen und 38 % (n=1191) Patienten. In 9 % (n=272) der Fälle fehlte die Angabe zum Geschlecht.
- Fast drei Viertel (73 %) der Meldungen bezogen sich auf Erwachsene/ältere Personen, 3,5 % auf Kinder/Jugendliche und 2,5 % auf Kleinkinder/Neugeborene. In 21 % der Fälle fehlte die Altersangabe.

<sup>1</sup> Quelle: Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic

<sup>2</sup> Anmerkung: Als "nicht in der Arzneimittelinformation aufgeführte UAW" gelten auch nur ungenügend erwähnte UAW

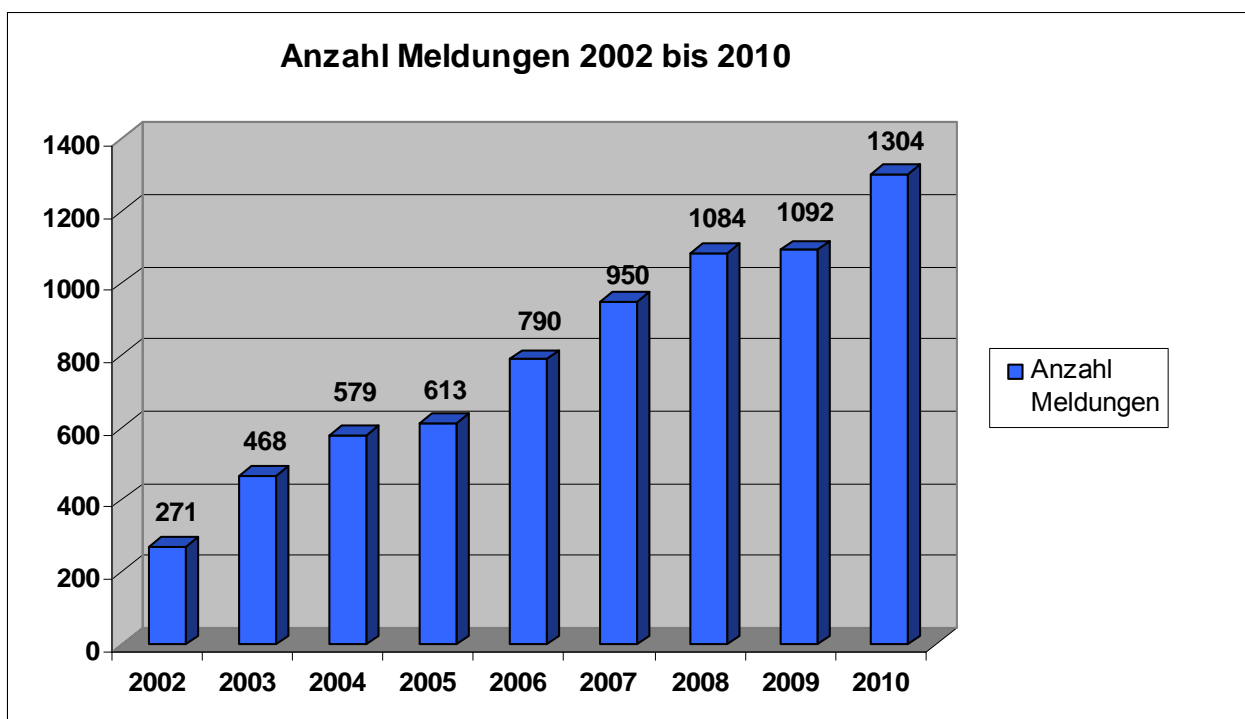
## HAEMOVIGILANCE

Haemovigilance (HV) bedeutet Erfassung, Meldung, Analyse und Auswertung vermuteter unerwünschter Transfusionsereignisse mit dem Ziel, Massnahmen zur Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Transfusionen zu erarbeiten. Besondere Bedeutung hat dabei die Erkennung von potentiell vermeidbaren Ereignissen.

Nachdem die Produktrisiken in den letzten Jahrzehnten weitgehend reduziert werden konnten, sind in der letzten Zeit die Risiken bei der Anwendung von Blutkomponenten in den Vordergrund gerückt.

Die Erkennung und Meldung von unerwünschten Transfusionsereignissen setzt entsprechende Kenntnisse und Aufmerksamkeit bei den Anwendern von Blutkomponenten voraus. Wir stellen allgemein eine über die Jahre zunehmende Sensibilisierung für Transfusionsrisiken in den Spitälern fest, die sich in der stetig wachsenden Anzahl eingehender Meldungen widerspiegelt.

**Grafik 1:**

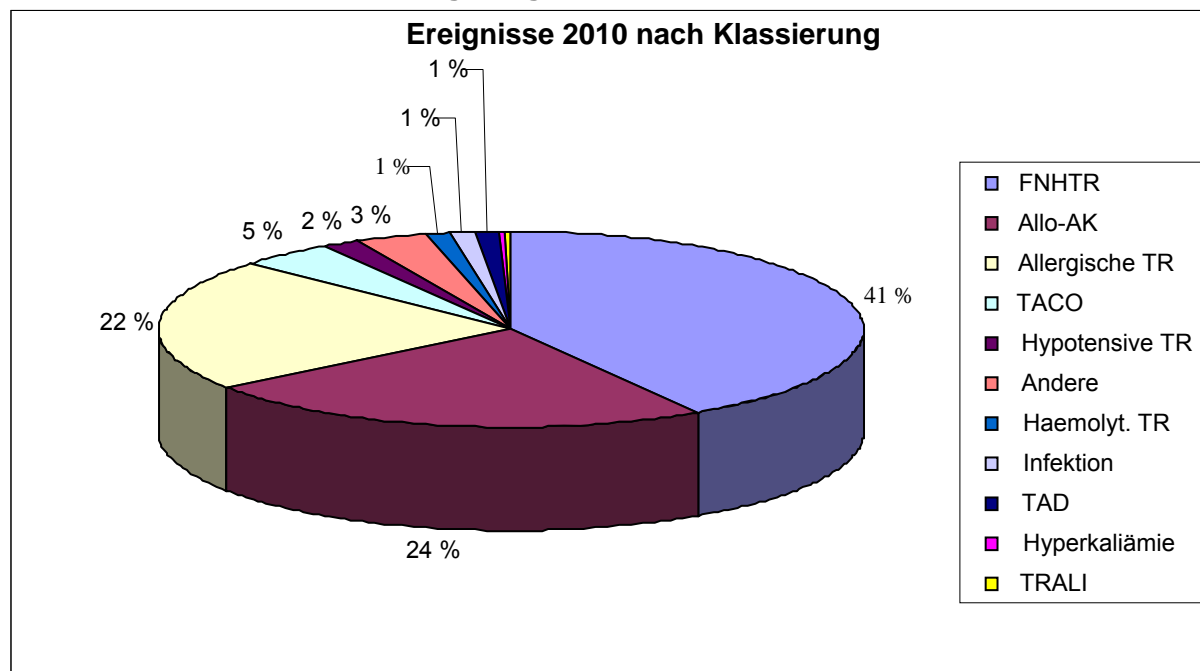


Die Gesamtmelderate für die Schweiz (Anzahl Meldungen pro 1000 Transfusionen) belief sich 2010 auf 3.25 (oder ca. 1 Meldung pro 300 Transfusionen). Allerdings gibt es unter den rund 200 transfundierenden Spitälern immer noch eine erhebliche Schwankungsbreite in der Meldehäufigkeit.

**Tabelle 1: Anzahl 2010 gemeldeter Transfusionsreaktionen (TR) nach Klassierung und Häufigkeit**

Klassierung	Anzahl Fälle
Febrile nicht hämolytische TR , FNHTR	388
Allo-Antikörperbildung, Allo-AK	222
Allergische TR	205
Volumenüberlastung (transfusion associated circulatory overload, TACO)	45
Hypotensive TR	15
Andere	22
Hämolytische TR, HTR	12
Infektion	8
Transfusions-assoziierte Dyspnoe, TAD	12
Hyperkaliämie	3
TRALI (transfusion related acute lung injury)	3
Keine TR	3
<b>Total Transfusionsreaktionen</b>	<b>938 (inkl. 12 Doppelmeldungen)</b>

**Grafik 2: Prozentuale Verteilung der gemeldeten Transfusionsreaktionen 2010**



Wie in **Tabelle 1** und **Grafik 2** dargestellt, entfallen mehr als 85 % der gemeldeten Transfusionsreaktionen auf die 3 häufigsten Klassen. Alle übrigen Ereignisse werden relativ selten beobachtet und bedürfen daher besonderer Aufmerksamkeit, um zuverlässig diagnostiziert zu werden.

Bei 63 % aller gemeldeten Transfusionsreaktionen wurde der Zusammenhang der Reaktion mit der Transfusion als sicher oder wahrscheinlich beurteilt ("high imputability").

### Schweregrad der Ereignisse 2010:

57 % der gemeldeten "high imputability"-Ereignisse waren nicht schwerwiegend und hinterliessen keine langfristigen Folgen. 38 % waren schwerwiegend oder hinterliessen eine bleibende Beeinträchtigung. 5 % der Meldungen betrafen lebensbedrohliche Ereignisse. 2010 war kein tödlich verlaufendes "high imputability"-Ereignis zu verzeichnen.

Die IBCT ("incorrect blood component transfused") und Near Miss (NM) Meldungen werden separat von den Transfusionsreaktionen erfasst. 2010 wurden 41 IBCT (davon 2 annulliert) und 337 NM Ereignisse gemeldet. Dies entspricht einer deutlichen Zunahme der Anzahl Meldungen gegenüber dem Vorjahr (IBCT 34, bzw. Near Miss 275 im Jahr 2009).

Aus den oben erwähnten "high imputability"-Transfusionsreaktionen und der Anzahl jährlich transfundierter Blutkomponenten in der Schweiz lassen sich die aktuellen Risiken einer Transfusion ermitteln und für ausgewählte Kategorien vergleichen.

### Ausgewählte Risiken der Transfusion

HIV	1:3'400'000 Spenden <sup>1)</sup>
HCV	1:3'200'000 Spenden <sup>1)</sup>
HBV	1:170'000 Spenden <sup>1)</sup>
Sepsis aufgrund bakterieller Kontamination des Produkts	1:11'000 Thrombozyten-Konzentrate (TK) <sup>2)</sup>
IBCT	1:20'000 <sup>3)</sup> Transfusionen
Schwere allergische TR	1:20'000 <sup>3)</sup> Transfusionen
TRALI	1:140'000 <sup>4)</sup> (2002-2007) 1:400'000 <sup>5)</sup> (2008-2010)
TACO	1:14'000 <sup>3)</sup> Transfusionen
Haemolytische TR	1:80'000 <sup>3)</sup> Transfusionen

1) Nationales Referenz Zentrum für Infektionen durch Blut und Blutprodukte, 2010

2) CH-Haemovigilance Daten 2005–2010

3) CH-Haemovigilance Daten 2010

4) CH-Haemovigilance Daten 2002–2007

5) CH-Haemovigilance Daten 2008–2010

## **Präventive Massnahmen**

Bezüglich ausgewählter Transfusionsrisiken konnten bisher – auch basierend auf nationalen Haemovigilance Daten – die folgenden Massnahmen zur Erhöhung der Transfusionsicherheit in der Schweiz umgesetzt werden (in chronologischer Reihenfolge):

### **TRALI**

Seit 1.1.2007 wird Plasma zur Transfusion ausschliesslich von männlichen Spendern (und von Spenderinnen, welche bestätigen, nie schwanger gewesen zu sein, oder negative Testergebnisse bezüglich HLA- und HNA-Antikörper aufweisen) gewonnen. Durch derartige Antikörper ausgelöste (immunologisch bedingte) TRALI-Fälle können mit dieser Massnahme verhindert werden, was eine Reduktion des TRALI-Risikos erwarten lässt.

### **Hepatitis B Virusübertragung**

Von den systematisch untersuchten transfusionsübertragbaren viralen Infektionen weist die Hepatitis B mit aktuell ca. 1:170'000 Blutspenden das höchste Risiko auf. Um hier eine Reduktion zu erreichen, wurde 2009 die zusätzliche Testung aller Spenden mit Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) für Hepatitis B (mit einer Detektionslimite  $\leq 25$  IU/ml) eingeführt.

### **Bakterielle Kontamination von TK**

Bis Mitte 2011 wird das Intercept-Verfahren zur Pathogeninaktivierung für alle in der Schweiz hergestellten TK eingeführt. Mit dieser Massnahme wird für alle Patientengruppen eine zuverlässige Vermeidung klinisch relevanter bakterieller Kontaminationen von TK erreicht.

Im März/April 2011 fand ein weiterer Workshop u. a. zum Thema "Kritische Schritte im Transfusionsprozess" statt, an dem insgesamt ca. 45 Personen teilnahmen und die Gelegenheit zum Erfahrungsaustausch rege nutzten.

Am 8./9. September 2011 findet die Jahrestagung "Swisstransfusion 2011" in Fribourg statt, die vom BSD SRK (Blutspendedienst Schweizerisches Rotes Kreuz) und der SVTM (Schweizerische Vereinigung für Transfusionsmedizin) in Kooperation mit Swissmedic organisiert wird. Swissmedic wird den Beitrag zur Haemovigilance gestalten, der für Freitag, 9. September 2011, am Morgen vorgesehen ist.

Nähere Informationen dazu werden zu gegebener Zeit auf der Swissmedic Webseite unter <http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/01249/index.html?lang=de> und unter: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00438/index.html?lang=de> oder auf der "Swisstransfusion" Webseite : [www.swisstransfusion.ch](http://www.swisstransfusion.ch) verfügbar sein.

**NEU: VACCINOVIGILANCE****Zusammenfassung der Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen in der Schweiz in den letzten 10 Jahren (2001–2010)****Hintergrund**

Die Pharmacovigilance bei Impfstoffen ist wichtiger Bestandteil eines Impfprogramms, damit die Sicherheit neuer Impfstoffe genau überwacht und schnell und angemessen auf Bedenken reagiert werden kann. Seit 1988 sind vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäss Schweizer Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte meldepflichtig. Bis Juni 2001 waren das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Schweizerische Arzneimittel-Nebenwirkungszentrale (SANZ) gemeinsam dafür zuständig, Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen nach Impfungen (Adverse events following immunization, AEFI) entgegenzunehmen. Es wurden bereits Ergebnisse zur Überwachung der Zeiträume 1988–1990<sup>1</sup> und 1991–2001<sup>2</sup> veröffentlicht.

Mit der Neuorganisation der Überwachung von AEFI im Jahr 2001 wurde die Verantwortung vollumfänglich dem neu gegründeten Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic übertragen. Damit ist in der Schweiz für die Pharmacovigilance von Impfstoffen die nationale Zulassungsbehörde zuständig, die von der nationalen Gesundheitsbehörde und damit von den Impfempfehlungen und Impfprogrammen unabhängig ist.

Ein Überblick über das Pharmacovigilance-System in der Schweiz, einschliesslich eines Formulars für die Meldung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen an ein Regionales Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ), steht im Internet zur Verfügung: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Marktüberwachung → Meldung unerwünschter Wirkungen.

**Zusammenfassung**

Die Zusammenfassung der Meldungen von AEFI der letzten 10 Jahre von 2001 bis 2010 umfasst Daten zu *nicht-pandemischen* Grippeimpfstoffen. Eine eigenständige Evaluation der Überwachung pandemischer Grippeimpfstoffe wurde 2010 veröffentlicht.<sup>3</sup> In diesem Bericht bezieht sich der Begriff "alle Impfstoffe" auf alle in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe mit Ausnahme der Impfstoffe gegen die "pandemische Grippe (H1N1) 2009".

Von 2001 bis zum 13. Dezember 2010 (Stichtag zum Jahresende) sind bei Swissmedic insgesamt 1565 Spontanmeldungen mit 4615 AEFI (durchschnittlich 2,9 AEFI pro Meldung) eingegangen. Etwa 35 Millionen Impfstoffdosen wurden in der Schweizer Bevölkerung im Zeitraum 1991-2001<sup>2</sup> routinemässig verabreicht, und für den Zeitraum 2001-2010 sind angesichts der Bevölkerungszunahme und der Einführung und Ausdehnung von Impfprogrammen noch höhere Zahlen zu erwarten.

**Abbildung 1** zeigt, dass die Zahl der Meldungen pro Jahr bis 2009 im Allgemeinen angestiegen ist. 2009 gingen insgesamt 630 Meldungen ein. 371 davon betrafen die pandemischen Grippeimpfstoffe, womit für diese mehr Meldungen als für alle anderen Impfstoffe zusammen berichtet wurden. 2010 wurden insgesamt 351 Meldungen entgegengenommen, wobei erneut für die pan-



demischen Grippeimpfstoffe mehr Meldungen erhalten wurden als für alle anderen Impfstoffe zusammen.

**Abbildung 2** vergleicht die Zahl der Meldungen für alle Impfstoffe nach verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht in den beiden Zeiträumen 2001–2005 und 2006–2010. Im Allgemeinen stieg die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI bei allen Altersgruppen. So verdoppelte sich namentlich die Zahl der gemeldeten AEFI bei Jugendlichen und Erwachsenen im zweiten Zeitraum infolge der Einführung von Routineimpfungen gegen Hirnhautentzündung und HPV (humane Papillomaviren) bei Jugendlichen. Die Bevölkerungszunahme (um 7,3 % in 10 Jahren) kann die erhöhte Zahl der Meldungen nur teilweise erklären. Mitverantwortlich sind umfassendere Impfprogramme durch neu zugelassene Impfstoffe und Zielgruppen sowie eine erhöhte Bereitschaft von Patienten und medizinischen Fachpersonen, eine vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung zu melden. Im zweiten Zeitraum (2006–2010) betrafen sowohl in der Gruppe der Jugendlichen als auch in jener der Erwachsenen mehr Meldungen Frauen als Männer. Dies hängt wahrscheinlich mit dem ersten Immunisierungsprogramm zusammen, das geschlechtsspezifisch war. Der HPV-Impfstoff wurde in der Schweiz 2007 zugelassen und 2008 ins Schweizer Impfprogramm für Mädchen und junge Frauen (<20 Jahre) aufgenommen und nach individueller Abklärung auch für Frauen bis 26 Jahre angeboten.

**Abbildung 3** zeigt die Anzahl Spontanmeldungen von AEFI nach Impfgruppe und Schweregrad. Da keine Daten zur Anzahl verabreichter Dosen der einzelnen Impfgruppen zur Verfügung stehen, zeigt die Abbildung nicht, welche Impfstoffe mit einer höheren Häufigkeit von AEFI (Anzahl pro 100'000 Dosen) verbunden sind. Eine Meldung wird als schwerwiegend ("serious") bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betraf, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, eine bleibende oder beträchtliche Schädigung bewirkte, lebensbedrohlich war oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte. Eine Meldung wird als medizinisch wichtig ("medically important") eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein medizinisch bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen wurden als nicht-schwerwiegend eingestuft (zum Beispiel erwartete oder selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit guter Erholung). Von 1565 Spontanmeldungen betrafen 52,9 % nicht-schwerwiegende Ereignisse, 25,2 % medizinisch wichtige Ereignisse und 21,9 % Ereignisse mit schwerwiegenderen Folgen (z.B. Hospitalisierung).

**Abbildung 4** gibt einen Überblick über die 1565 eingegangenen Meldungen, eingeteilt nach dem Organklassensystem (System Organ Classes, SOC). Die folgenden fünf Organklassen waren am häufigsten von Meldungen bei Impfungen betroffen: Körper als Ganzes, Nervensystem, Beschwerden am Applikationsort, Haut und Unterhautzellgewebe sowie Gastrointestinaltrakt. Die unerwünschten Wirkungen in der Gruppe "Übrige" sind nicht näher beschrieben. In **Tabelle 1** sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen aller Meldungen nach Impfungen aufgeführt: Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit, Muskelschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Gelenkschmerzen, Schwellung. In **Tabelle 2** sind die zehn häufigsten unerwünschten Wirkungen der Meldungen zusammengefasst, die als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuft wurden. Die beiden Tabellen weisen eine ähnliche Verteilung auf, es wurden jedoch mehr neurologische AEFI als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuft.

Von 54 Personen mit Krämpfen nach der Verabreichung verschiedener Impfstoffe erholten sich 40 vollständig oder befanden sich im Genesungsprozess, 7 erholten sich nicht und bei weiteren 7 war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt. In vielen Fällen waren die Krämpfe von Fieber begleitet. Bei 33 Meldungen, die spezifisch "Fieberkrämpfe" bei jüngeren Kindern betrafen, erholten sich 31 Kinder vollständig oder befanden sich im Genesungsprozess, ein Kind erholte sich nicht und bei einem Kind war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt und der Fall konnte nicht weiterverfolgt werden.

37 Meldungen wurden den Lähmungserscheinungen oder Paresen zugeteilt und enthielten durchschnittlich 1,4 AEFI. Bei 18 Personen wurde über Gesichtslähmungen berichtet, bei 14 über Paresen, bei 4 über Hemiparesen, und bei 3 Fällen wurde eine Enzephalitis gemeldet. Von den 37 Personen war bei 24 Personen eine Genesung abgeschlossen oder im Gange, bei 8 Personen gab es keine Genesung und bei 5 Personen war der Ausgang zum Zeitpunkt des Berichts unbekannt. Die als schwerwiegend oder medizinisch wichtig eingestuftten spontanen Berichte mit neurologischen AEFI traten häufiger im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis und die Grippe auf. Innerhalb der 10-Jahres-Periode (nicht in **Tabelle 2** dargestellt) gab es 9 Meldungen zum Guillain-Barré-Syndrom, die spontan nach verschiedenen Impfstoff-Präparaten eingereicht wurden, am häufigsten nach Impfungen gegen die saisonale Grippe (5 Meldungen).

In **Abbildung 5** sind die drei häufigsten betroffenen Organklassen nach Impfstoffgruppe dargestellt. Bei einer Exposition während oder vor einer Schwangerschaft werden die Meldungen zur Organklasse der fetalen Erkrankungen (Foetal disorders) gerechnet. In **Abbildung 5** handelte es sich bei den Fällen fetaler Erkrankungen im Zusammenhang mit Röteln-Impfstoffen um 2 Expositionen während der Schwangerschaft, 2 Expositionen vor der Schwangerschaft und 1 Abtreibung. Es wurden keine angeborenen Anomalien nach der Anwendung eines Röteln-Impfstoffs als AEFI gemeldet.

Von 2001 bis 2010 wurden insgesamt 20 Todesfälle gemeldet. Zur Bestimmung der Kausalität bei Todesfällen braucht es sorgfältige Abklärungen. Ein Kausalzusammenhang mit der Impfung kann erst hergestellt werden, wenn eine bestätigte Diagnose und vollständige Abklärungen zur Identifikation anderer möglicher Gründe vorliegen. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung und der Impfung kann deshalb auch rein zufällig sein, da auch ohne Impfung eine bestimmte Wahrscheinlichkeit besteht, dass solche Wirkungen natürlicherweise auftreten. Bei allen Todesfällen werden so viele Informationen wie möglich gesammelt und geprüft. Von den 20 Meldungen wurde nur in einem Fall ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung festgestellt: Ein Kind, dem ein attenuierter lebender BCG-Impfstoff verabreicht worden war, entwickelte eine disseminierte BCG-Infektion, die behandelt wurde, aber tödlich verlief. Es wird vermutet, dass das Kind unter einer seltenen angeborenen Immunschwäche litt, die vor der Impfung nicht bekannt war. Bei drei Meldungen wurde ein "möglicher" Zusammenhang festgestellt, teilweise aufgrund mangelnder Informationen. Ein Kleinkind erkrankte nach der abgeschlossenen Impfreihe gegen *S. pneumoniae* an einer invasiven Streptococcus-pneumoniae-Infektion. Leider konnte der Serotyp des invasiven Streptokokken-Bakteriums nicht in Erfahrung gebracht werden. Es ist nicht bekannt, ob es keine Übereinstimmung mit den Serotypen des Impfstoffs gab, oder ob der Erreger mit dem Impfstoff übereinstimmte, aber die Impfreihe nicht wirksam war. Beim zweiten Fall handelte es sich um ein Mädchen im Teenager-Alter, welches die Impfreihe gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis noch nicht abgeschlossen hatte, zum Zeitpunkt des Zeckenbisses deshalb erst teilweise immunisiert war und mit tödlichem Verlauf an Frühsommer-Meningoenzephalitis erkrankte. Der letzte Fall war ein 75-jähriger gesunder Mann mit einem geringfügigen Herzleiden, der an plötzlichem Herztod verstarb. Bei sechzehn Meldungen ergab die Prüfung einen unwahrscheinlichen Kausalzusammenhang (bei vier Fällen von plötzlichem Kindstod und zwölf weiteren Fällen wurden andere medizinische Ursachen festgestellt, wie diagnostizierte Krebs-, Herz-, Lungenkrankheiten oder neurologische Erkrankungen, Aortenaneurysma oder Suizid).

Im vergangenen Jahrzehnt wurden in der Schweiz verschiedene Signale nach Impfungen untersucht. Die Signale stammten aus der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic und aus internationalen Quellen, z.B. aus Mitteilungen anderer Zulassungsbehörden oder den Zulassungsinhabern. Im Zusammenhang mit der Pharmacovigilance wird ein Signal von Swissmedic definiert als "Verdacht auf ein neues Arzneimittelrisiko oder auf wichtige Aspekte eines bekannten Arznei-

mittelrisikos", das weiter abgeklärt werden muss und in der Regel risikomindernde Massnahmen erfordert. Dazu gibt es einige bekannte Beispiele. So hatte eine Reihe von Meldungen zu Gesichtslähmungen nach einer nasal verabreichten Grippeimpfung der Saison 2000/01 den Rückruf des Präparats zur Folge. Eine Fall-Kontroll-Studie ergab später epidemiologische Daten, die stark auf einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Präparat deuteten<sup>4</sup>. Ein weiteres Beispiel war 2005 der Rückruf eines hexavalenten Impfstoffs (Tetanus, Diphtherie, Polio, *Haemophilus influenzae*, Pertussis und Hepatitis B) aufgrund einer verminderten Wirksamkeit der Hepatitis-B-Komponente des Präparats. Aufgrund einer beträchtlichen Anzahl neurologischer AEFI im Zusammenhang mit der Frühsommer-Meningoenzephalitis wurden diese Impfstoffe eng überwacht, und die Kennzeichnung der Präparate in der Schweiz wurde 2009 geändert. In einigen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Qualität Signale festgestellt. Dabei wurde eine Chargennummer im Hinblick auf ein mögliches Qualitätsproblem erneut geprüft und der Zusammenhang zwischen einer bestimmten Impfstoffcharge und einer erhöhten Anzahl von AEFI-Meldungen untersucht.

### Schlussfolgerungen

Im Zeitraum 2001–2010 gingen insgesamt 1565 Spontanmeldungen unerwünschter Wirkungen zu nicht-pandemischen Impfstoffen ein, was angesichts der Dutzenden von Millionen Impfungen, die in der Schweiz in diesem Zeitraum durchgeführt wurden, einer sehr niedrigen Rate Spontanmeldungen entspricht. Dass beim System der Spontanmeldung immer eine Dunkelziffer nicht erfolgter Meldungen von AEFI besteht, ist ein Thema, das weiterverfolgt werden muss. Swissmedic möchte das Bewusstsein für Meldungen verstärken, nicht nur mit dem Ziel, dass mehr AEFI gemeldet werden, sondern auch, um die Qualität und Vollständigkeit der Meldungen zu verbessern. Zum Beispiel wurden bereits Massnahmen getroffen, um die Meldung der Chargennummern zu einer vermuteten AEFI zu verbessern und gegebenenfalls Aspekte zur Chargenherstellung und -testung überprüfen zu können. Seit 2010 hat Swissmedic Treffen organisiert, die regelmässig oder bei Bedarf durchgeführt werden, um Pharmacovigilance-Themen innerhalb des Human Medicines Expert Committee (der wissenschaftliche und klinische Beratungsausschuss von Swissmedic) zu diskutieren.

### Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit. *Impfkomplikationen – Meldungen von zeitlich mit Impfungen assoziierten Symptomen*. BAG Bulletin 1993;13:236-43.
2. Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. *Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland – 1991-2001*. Vaccine;28(24):4059-64.
3. Swissmedic. *Abschlussbericht: Analyse der Datenbank PaniFlow® über vermutete unerwünschte Wirkungen nach Impfungen gegen die "pandemische Grippe (H1N1) 2009" in der Schweiz, Juli 2010*. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/01315/index.html?lang=de>.
4. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. *Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland*. N Engl J Med 2004;350(9):896-903.

Abbildung 1: Jährliche Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz, 2001–2010

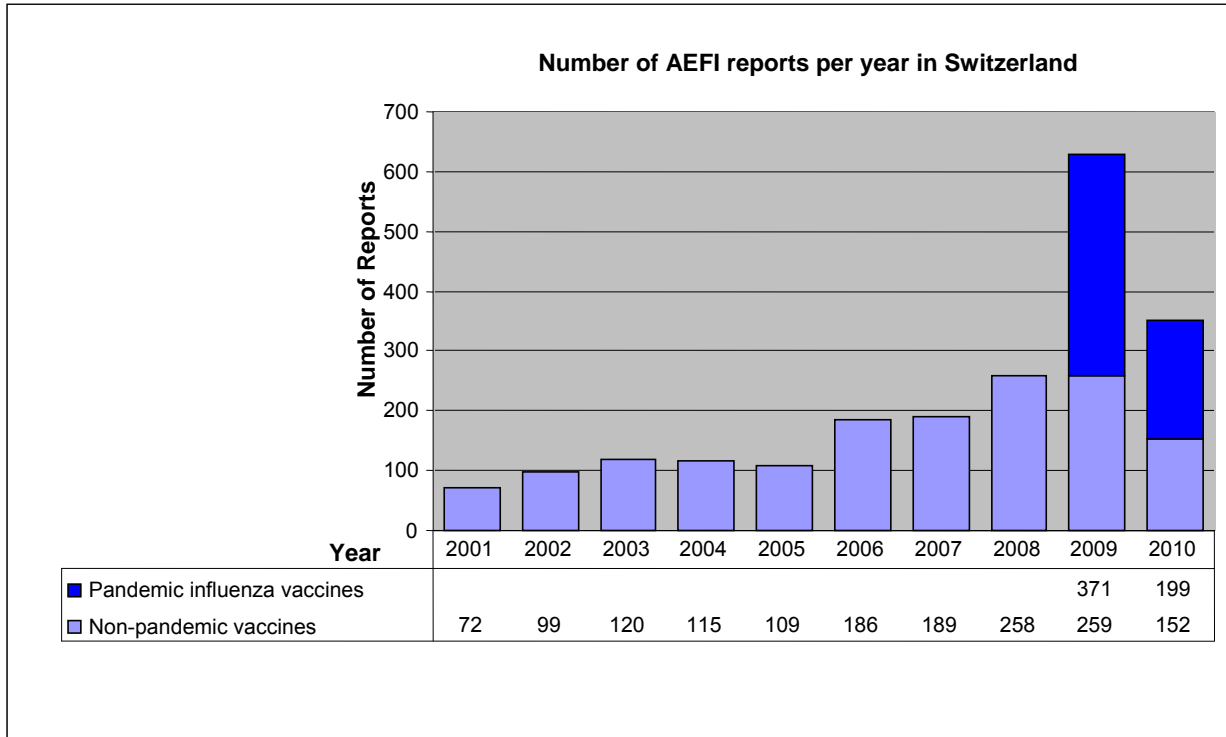


Abbildung 2: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2001–2010

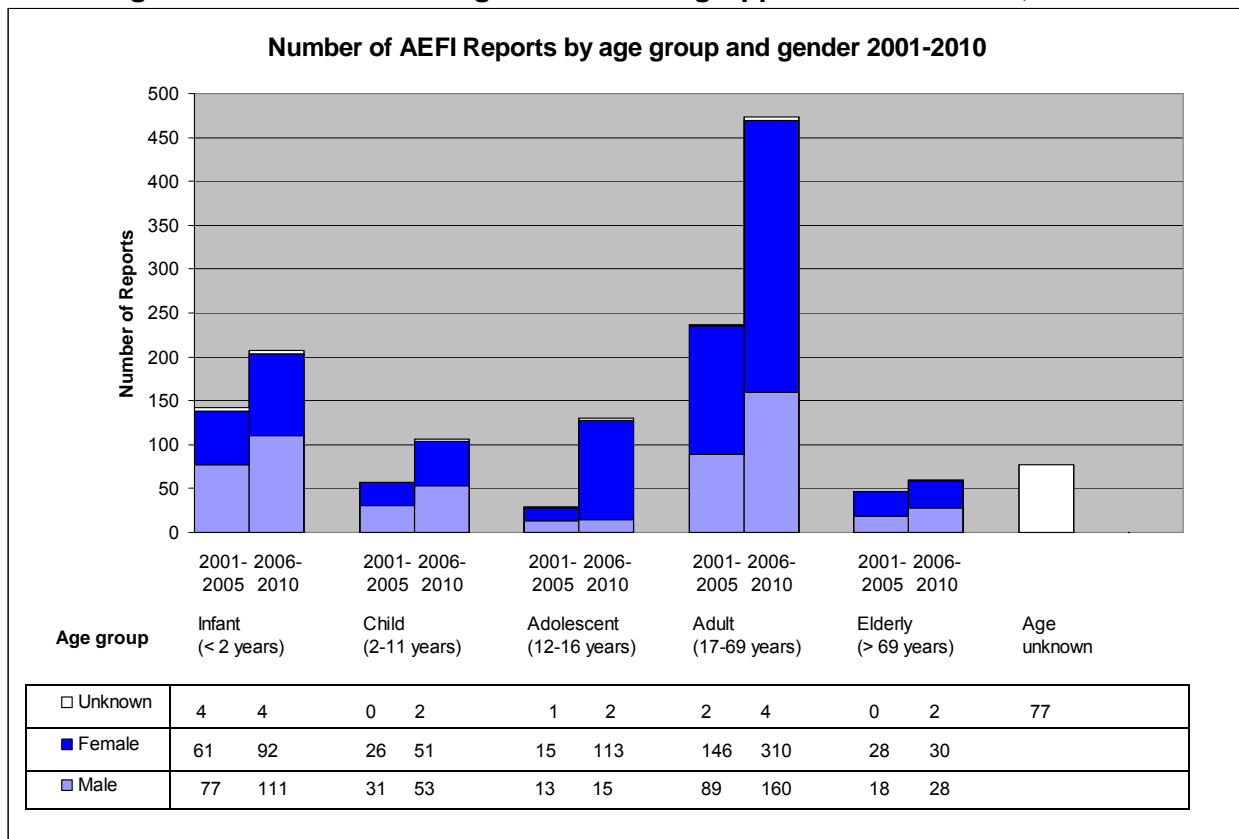
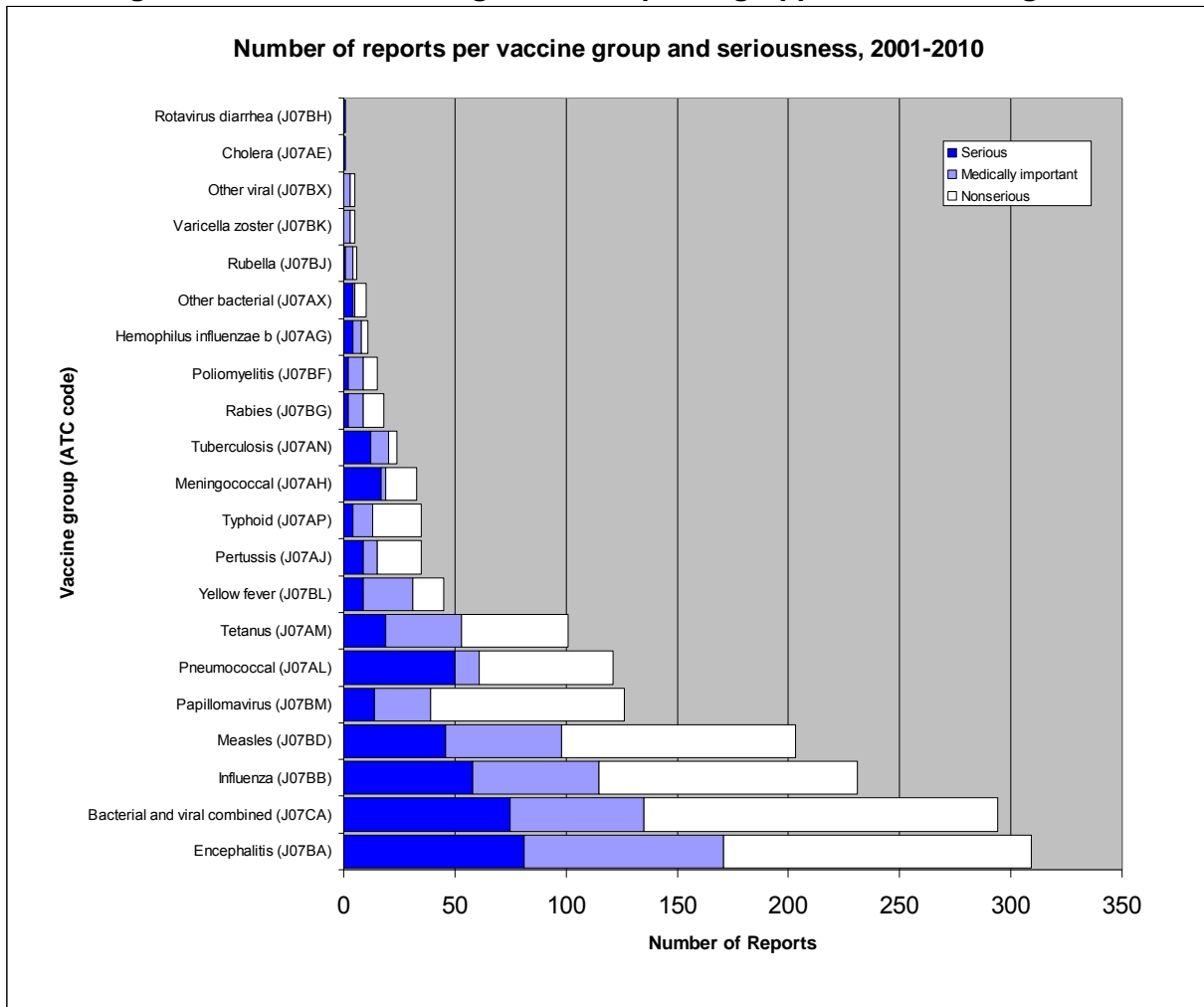
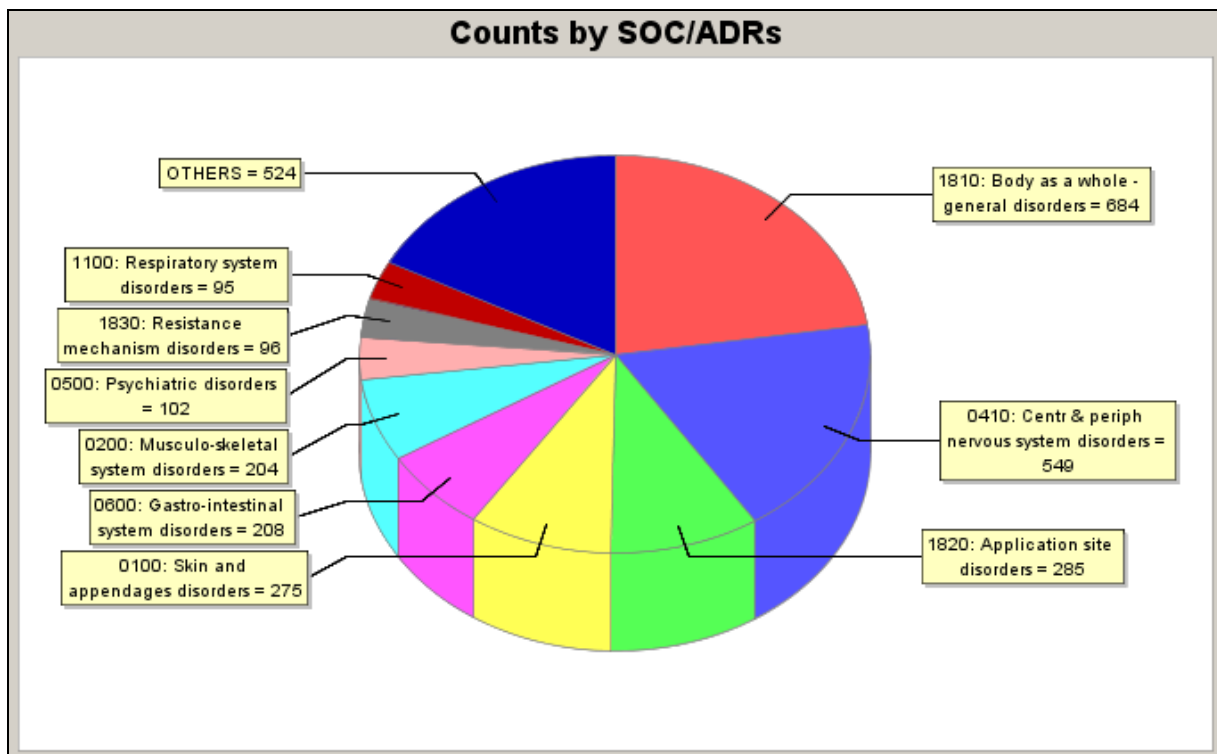


Abbildung 3: Anzahl AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe und Schweregrad, 2001–2010



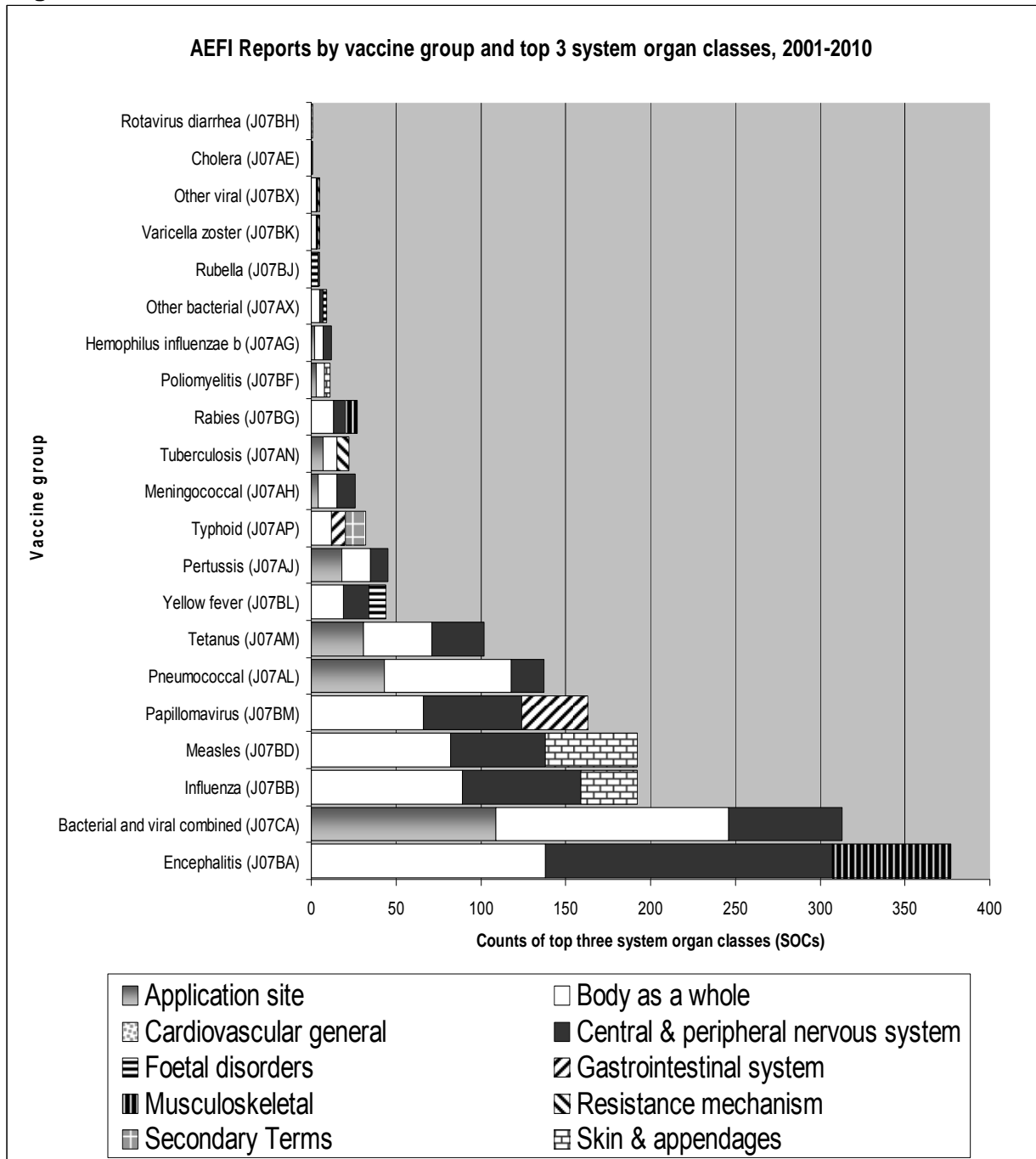
Die Datenbank ist organisiert gemäss dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem der WHO zur Klassifikation von Arzneistoffen, mit der Untergruppe J07 "Impfstoffe". Unter dem ATC-Code J07BA "Encephalitis-Impfstoffe" sind Impfstoffe sowohl gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis als auch gegen die Japanische Enzephalitis zusammengefasst. J07CA "Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert" umfasst verschiedene Kombinationen multivalenter Impfstoffe gegen Tetanus/Diphtherie (Toxoidimpfstoffe), *Haemophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis, Pertussis und/oder Hepatitis B.

Abbildung 4: Anzahl AEFI-Meldungen in der Schweiz nach Organklasse, 2001–2010





**Abbildung 5: AEFI-Meldungen nach Impfstoffgruppe und den drei häufigsten betroffenen Organklassen, 2001–2010**



**Tabelle 1: Überblick über die 10 häufigsten AEFI aller Meldungen nach Impfungen, 2001–2010**

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	297
Injection site reaction	Application site disorder	261
Headache	Central & Peripheral Nervous System	163
Rash	Skin and Appendages	143
Nausea	Gastrointestinal System	102
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	92
Vomiting	Gastrointestinal System	70
Dizziness	Body as a Whole	68
Joint pains (arthralgia)	Musculoskeletal System	62
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63

**Tabelle 2: Die 10 häufigsten als "schwerwiegend" oder "medizinisch wichtig" klassifizierten AEFI, 2001–2010**

Adverse event	System Organ Class	Number of Reports
Fever	Body as a Whole	129
Injection site reaction	Application site disorder	69
Headache	Central & Peripheral Nervous System	61
Rash	Skin and Appendages	55
Convulsions	Central & Peripheral Nervous System	54
Swelling (oedema)	Body as a Whole	63
Paralysis	Central & Peripheral Nervous System	37
Muscle aches (myalgia)	Musculoskeletal System	34
Fever convulsions	Central & Peripheral Nervous System	33
Drug exposure in pregnancy	Foetal disorders	29

## TIERARZNEIMITTEL-VIGILANCE

Im Jahr 2010 nahm die Zahl gemeldeter unerwünschter Wirkungen stark zu: im Vergleich zu 2009 wurden ca. 20 % mehr Meldungen mit einer Gesamtzahl von 160 Meldungen eingereicht. In den zwei Jahren 2009–2010 beträgt somit die Zunahme 48 %. Wie in den Vorjahren wurde am häufigsten von Vertreibern oder Herstellern gemeldet (83 Meldungen, entsprechend 52 % der Gesamtzahl). Dabei handelt es sich in erster Linie um Ereignisse, welche ursprünglich von praktizierenden Tierärzten an die jeweilige Zulassungsinhaberin gemeldet wurden. Gemäss Art. 34 und 35 der Verordnung über die Arzneimittel sind Zulassungsinhaberinnen verpflichtet, diese Meldungen nach festgelegten Fristen an Swissmedic weiterzuleiten. 25 % der Meldungen (40) erhielten wir direkt von Praktikern, während die restlichen 23 % von Besitzern (3 %, 5 Meldungen), Ämtern (ebenfalls 3 %, 5 Meldungen) oder vom Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) in Zürich (17 %, 27 Meldungen) erhalten wurden.

### Übersicht nach Tierarten und Medikamentenklassen

In **Tabelle 1** wird die Verteilung der eingegangenen Meldungen nach Tierarten präsentiert. Sie bleibt über die letzten Jahre stabil: die grösste Gruppe ist diejenige der Kleintiere mit Hunden (88 Meldungen) und Katzen (33 Meldungen), gefolgt von Rindern oder Kälbern (27 Meldungen) und Schweinen (5 Meldungen). Für alle anderen Tierarten wurden im ganzen Jahr weniger als 5 Meldungen eingereicht. **Tabelle 2** präsentiert die Verteilung der Meldungen sortiert nach ATCvet Klassen. Sie entspricht weitgehend derjenigen der letzten Jahre: am häufigsten wurden Reaktionen nach Anwendung von Antiparasitika (48 Meldungen, 30 % der Gesamtzahl) oder Antiinfektiva (29 Meldungen, 18 % der Gesamtzahl) gemeldet.

### Einnahme von Kautabletten in übermässiger Dosis

Neu kommen an dritter Stelle im Jahr 2010 nicht-steroidale Entzündungshemmer (ATCvet QM) mit 23 Meldungen (14 %). Viele dieser Fälle wurden vom STIZ gemeldet und beschreiben die Einnahme einer Überdosis durch Hunde und einige Katzen. Alle Fälle wurden im Rahmen telefonischer Beratungen aufgenommen und gemäss einer vertraglichen Abmachung innerhalb von 15 Tagen an Swissmedic weitergeleitet. Zur Zeit des telefonischen Kontaktes waren die meisten Tiere symptomfrei, und einige hatten sogar die eingenommenen Tabletten bereits erbrochen. Die übermässig dosierten Einnahmen sind im Zusammenhang mit verschiedenen Anstrengungen der Hersteller zu verstehen, die Akzeptanz der Tabletten bei Kleintieren zu verbessern. Dies wird vor allem durch Zusatz von Aromastoffen erreicht. Neben dem Begriff "Aromatica" in der Deklaration sind solche Tabletten an Bezeichnungen wie "Kautabletten", "flavour" oder "Hefetabletten" zu erkennen. Mit den zugefügten Aromastoffen wurde die Akzeptanz aber so gut verbessert, dass viele Hunde (und sogar einige Katzen) die Tabletten mit einer Belohnung assoziieren und anschliessend selber suchen. Zudem sind einige Präparate mit Entzündungshemmern auf Grund der nötigen Langzeitverabreichung bei chronischen Zuständen in grossen Packungen (z.B. 100 Tabletten) erhältlich. Gelingt es einem Hund, die Packung aufzuspüren und aufzumachen bzw. zu zerbeißen, oder liegen die Tabletten ausserhalb der Packungen oder Blister, so können sie in potenziell enormen Mengen aufgenommen werden: Im extremsten Fall des Jahres 2010 nahm ein Chihuahua von 6 kg 20 Tabletten à 100 mg Carprofen ein, was einer 83fachen Überdosierung gegenüber der empfohlenen Dosierung von 4 mg/kg entspricht! Die anderen Überdosierungen schwankten zwischen 5 und 80mal höher als die

empfohlene Dosierung. Der weitere Verlauf der Meldungen ist nur in sehr seltenen Fällen bekannt. Aus Erfahrungen vom STIZ geht aber hervor, dass einmalige Überdosierungen, wenn auch massiv, eher gut vertragen werden. Die Therapie solcher Fälle ist symptomatisch: wurden die Tabletten vor kurzer Zeit eingenommen und zeigte der Hund kein Erbrechen, so kann dieses mit Apomorphin ausgelöst werden. Zusätzlich kann Aktivkohle verabreicht werden und zudem sollte auf eine adäquate Hydrierung und eventuelle Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes geachtet werden. Zum Schutz der Magenschleimhaut kann Misoprostol, ein Prostaglandin E<sub>2</sub>-Analog, eingesetzt werden.

### **Unerwünschte Wirkungen nach Umwidmung**

Als Umwidmung bezeichnet man in der Veterinärmedizin die Anwendung eines Präparates bei einer anderen Spezies oder für eine andere Indikation als der zugelassenen. 15 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Umwidmungen wurden eingereicht, davon betrafen 11 Fälle allergische Reaktionen nach intravenöser Anwendung von Amoxicillin-Clavulansäure-Kombinationen bei Hunden, welche vom Tierspital Zürich gemeldet wurden. Die Präparate sind zur Anwendung beim Menschen bestimmt und wurden verwendet, da kein vergleichbares Tierarzneimittel für diese Applikationsart zugelassen ist. Die beschriebenen Reaktionen wie Urtikaria, Lidödem, Gesichtsschwellung, Tachypnoe und Tachykardie wurden mit allergischen Manifestationen in Zusammenhang gebracht. Nach einigen solchen Fällen mit einem ersten Präparat entschieden sich die behandelnden Tierärzte für einen Wechsel, der allerdings keine Besserung brachte, da das zweite Präparat (ein Generikum ohne Hilfsstoffe) mit dem ersten identisch ist. Deshalb wurden alle unerwünschten Wirkungen auf eine allergische Reaktion gegen Amoxicillin oder Clavulansäure zurückgeführt. Beide Wirkstoffe können als Auslöser der Reaktionen in Frage kommen. Neuere Publikationen beschreiben Hypersensibilitätsreaktionen in Form von Urtikaria, Anaphylaxie oder makulopapulärem Exanthem beim Menschen im Zusammenhang mit Clavulansäure<sup>1</sup>. Allerdings konnten keine ähnlichen Publikationen für die Veterinärmedizin gefunden werden, und die genaue Inzidenz solcher Allergien bei Kleintieren ist unbekannt.

### **Kausalitätsbeurteilung**

Bei 16 % der Meldungen konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion nachgewiesen werden ("wahrscheinlich") und bei 33 % wurde er als "möglich" beurteilt. Bei den restlichen Meldungen lagen entweder zu wenig Informationen vor (41 %) oder ein Zusammenhang konnte eindeutig widerlegt werden (10 %).

### **Unerwünschte Wirkungen von Veterinärimpfstoffen**

Zusätzlich zu den Meldungen der von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimittel wurden 261 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Veterinärimpfstoffen der zuständigen Stelle des IVI (Inst. für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern, als zuständige Zulassungs- und Überwachungsbehörde) eingereicht. 179 dieser Meldungen betrafen Reaktionen nach Applikation eines Impfstoffs gegen die Blauzungenkrankheit bei Wiederkäuern im Rahmen einer vom Bund organisierten Kampagne, während 82 andere Reaktionen nach Anwendung verschiedener Veterinärimpfstoffe auftraten. Zurzeit liegt keine weitere Analyse dieser Meldungen vor.

<sup>1</sup> Sanchez-Morillas et al.: Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases, *J Allergy Clin Immunol*, 126: 177-179, 2010; José-Torres et al.: Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions, *J Allergy Clin Immunol*, 125: 502-505, 2010

**Tabelle 1: Im Jahr 2010 eingereichte Meldungen sortiert nach Tierart**

<b>Tierart</b>	<b>Anzahl</b>	<b>% Gesamtanzahl</b>
Hund	88	55 %
Katze	33	20 %
Pferd / Esel	3	2 %
Rind / Kalb	27	17 %
Schaf	1	1 %
Schwein	5	3 %
Geflügel	1	1 %
Heim-, Zootiere	2	1 %
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100 %</b>

**Tabelle 2: Meldungen im Jahr 2010, sortiert nach ATCvet Code. 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**

<b>Medikamentengruppe nach ATCvet</b>	<b>Anzahl Meldungen (% Gesamtanzahl)</b>
QA: Gastrointestinaltrakt	10 (6 %)
QB: Blut und blutbildende Organe	1 (1 %)
QC: Kardiovaskuläres System	3 (2 %)
QD: Dermatologika	1 (1 %)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	3 (2 %)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	12 (7 %)
QJ: Antiinfektiva	29 (18 %)
QL: Antineoplastische und immun-modulierende Präparate	4 (3 %)
QM: Muskel- und Skelettsystem	23 (14 %)
QN: Nervensystem	5 (3 %)
QP: Antiparasitika	48 (30 %)
QR: Respirationssystem	3 (2 %)
QS: Sinnesorgane	1 (1 %)
QV: Varia	1 (1 %)
"QZ": Umgewidmete Präparate	15 (9 %)
ALP registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte,...	1 (1 %)
<b>Total</b>	<b>160 (100 %)</b>



## IV: Tagungen

### D I A EuroMeeting der Drug Information Association 28.–30. März 2011 in Genf

#### Kongresssplitter zur Arzneimittelsicherheit

#### Session 0808: Medikamente für schwangere und stillende Frauen

- Vorsitz der Session: Viveca Odling, PDCO, Adjunct Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Uppsala; Senior Expert, Medical Products Agency (MPA), Sweden: **"Surveillance of use of medicines during pregnancy – The Swedish Medical Birth Register as an example"**

Das medizinische Geburtenregister in Schweden (Medical Birth Register, MBR) umfasst alle in Schweden geborenen Kinder: ~ 100.000 pro Jahr seit 1973. Kopien aller Einträge werden dem schwedischen Gesundheitsamt (National Board of Health) für Auswertungen zugestellt. Die Erfassung von Daten zur Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft begann 1994. Die Datenbank enthält gegenwärtig Informationen zur Arzneimittelexposition von rund 1,4 Millionen Neugeborenen. Für Analysen stehen nur Daten zum ersten Schwangerschaftsdrittel zur Verfügung. 24 % aller schwangeren Frauen wenden im ersten Schwangerschaftsdrittel irgendein Arzneimittel an.

**Schlussfolgerungen:** Die schwedischen Erfahrungen mit der Datenbank sind positiv, was die Daten in der frühen Schwangerschaft betrifft. Es hat sich erwiesen, dass es schwieriger ist, aus dem MBR adäquate und zuverlässige Daten zur Exposition während der späteren Schwangerschaft zu erhalten. Um die Wirkungen der Arzneimittelexposition während der späteren Schwangerschaft zu untersuchen, sind weitere Studien erforderlich.

- Klaus Olejniczak, Preclinical Assessor, Director and Professor (retired), Germany: **"Pre-clinical Aspects of Medicines During Pregnancy"**

Für den Nachweis, dass die Häufigkeit von Missbildungen insgesamt um weniger als das Doppelte steigt, sind zuverlässige – vorzugsweise prospektive – Daten von mehr als 1000 Schwangerschaften mit Exposition erforderlich.

### Integration of human and animal data (risk)

Human data	Animal data Effects present	Animal data No effects
Demonstrated malformations	Proven risk in humans	Proven risk in humans
Suspected malformations	Strong suspicion of risk in humans	Risk is possible in humans
No or less than 300 outcomes and no increase	Risk is possible in humans, not confirmed	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence
Between 300 and 1000 outcomes and no increase	Malformative risk unlikely in humans, but low evidence	Malformative risk unlikely in humans with moderate to substantial evidence
At least 1000 outcomes and no increase	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence	Malformative risk unlikely in humans with strong evidence

- Eva Jirsova, M.D., Pharmacovigilance Unit, State Institute for Drug Control, Czech Republic: **"Assessment of Safety of Medicines during Breastfeeding"**

Nahezu alle Medikamente treten in die Muttermilch über.

Grundsatz für die Beschriftung: Es sollten Begründungen für die Empfehlungen angegeben werden. Wenn empfohlen wird, auf das Stillen zu verzichten, sollten Gründe aufgeführt werden.

#### Kommentar Swissmedic:

- Das grosse Datenmaterial des Schwedischen Geburtenregisters (MBR) wird wahrscheinlich noch nicht optimal genutzt. Bei zukünftigen Veröffentlichungen zu Risiken bei der Einnahme von Präparaten in der Schwangerschaft sollte man darauf achten, ob die Autoren Vergleiche zum MBR anstellen.
- Experten plädieren bei Angaben in der Arzneimittelinformation für nachvollziehbare Begründungen der Angaben. Dies betrifft sowohl die Einschränkung / Kontraindikation als auch die eventuelle Erlaubnis, für Schwangerschaft wie für Stillzeit.
- Fast alle Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über. Die Vorteile des Stillens per se werden generell der Sicherheit, auch unter juristischen Aspekten, untergeordnet. Auf Risiken des medikamentösen Abstillens wird meistens nicht hingewiesen.
- Swissmedic unterstützt Bestrebungen nach mehr Nachvollziehbarkeit der Angaben durch entsprechende Begründungen.

## Problematik von gefälschten Medikamenten

Am DIA Jahresmeeting in Genf wurde auch die Problematik der weltweit kontinuierlich zunehmenden gefälschten Heilmittel thematisiert. In Entwicklungsländern sind nach verlässlichen Schätzungen in den letzten Jahren bis zu 700'000 Menschen allein wegen gefälschten Malaria- und Tuberkulosemitteln gestorben. Auch wenn es in Europa erst zu wenigen Rückrufen therapeutisch wichtiger, gefälschter Medikamente aus dem Markt gekommen ist und in der Schweiz in den legalen Vertriebskanälen bisher noch keine Fälschungen entdeckt wurden, ist das Problem auch hier präsent. Hauptproblem in der Schweiz ist der Import illegaler Medikamente durch Privatpersonen.

Von Schweizer Patientinnen und Patienten werden immer mehr Medikamente von zweifelhafter Qualität im Internet bestellt. Aufgrund von Schwerpunktaktionen, die Swissmedic in den letzten Jahren in Zusammenarbeit mit dem Zoll durchgeführt hat, muss pro Jahr mit mindestens 50'000 illegalen Sendungen an Privatpersonen in der Schweiz gerechnet werden. Hinzu kommen etwa 50'000 Importe von Kleinmengen<sup>1</sup>. Darunter befinden sich neben Erektionsförderern, hormonellen Muskelaufbaupräparaten und Medikamenten zum Gewichtsverlust auch andere rezeptpflichtige Medikamente wie Schmerzmittel, Kontrazeptiva, Schlafmittel etc. Hinzu kommen sog. natürliche, rein pflanzliche Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel, die häufig nicht deklarierte verschreibungspflichtige Wirkstoffe enthalten.

Analysen beschlagnahmter Medikamente in den Laboratorien von Swissmedic bestätigten, dass die Qualität der im Internet bestellten Arzneimittel meist ungenügend ist und mehr als die Hälfte von gefährlich schlechter Qualität sind, oft handelt es sich um Fälschungen. Fälschungen sind Medikamente, die bezüglich der Zusammensetzung oder auch der Herkunft absichtlich falsche Angaben tragen. Diese enthalten häufig keinen Wirkstoff, einen falschen Wirkstoff oder den Wirkstoff in Unter- oder Überdosierung. Sie wurden unter nicht kontrollierten Bedingungen hergestellt und klinisch nicht geprüft.

Analysen von zahlreichen sogenannten natürlichen Schlankheitsmitteln in unserem Labor zeigten, dass diese oft – ohne Deklaration – den Wirkstoff Sibutramin oder andere verschreibungspflichtige Stoffe in hoher Dosierung enthalten. Die Problematik verdeutlicht auch eine in Deutschland durchgeführte Untersuchung. Die Analyse von 17 Fällen mit Hospitalisation wegen UAW, die zwischen 2005 und 2008 den Tox-Zentren in Göttingen und Freiburg gemeldet wurden, ergab, dass jede der als rein pflanzlich deklarierten Kapseln Sibutramin in der doppelten täglichen Maximaldosierung enthielt.<sup>2</sup>

Die Zulassung Sibutramin-haltiger Arzneimittel wurde in der Schweiz und der EU letztes Jahr aufgrund kardiovaskulärer Risiken sistiert.

Auch über das international etablierte Netzwerk zur Bekämpfung der Heilmittelkriminalität erhält Swissmedic immer wieder Informationen über Fälschungen, die aufgrund schwerer Nebenwirkun-

<sup>1</sup> *Der Import von Arzneimitteln durch Privatpersonen zum eigenen therapeutischen Einsatz für die Dauer von einem Monat ist heilmittelrechtlich möglich und daher legal. Diese ursprünglich für einreisende Touristen gedachte Bestimmung wird vermehrt auch von Schweizern benutzt, um sich rezeptpflichtige Arzneimittel via Internet aus dem Ausland zu besorgen. Der Import grösserer Mengen oder von Betäubungsmitteln ohne entsprechendes Rezept ist jedoch illegal.*

<sup>2</sup> Müller, Dieter; Weinmann, Wolfgang; Hermanns-Clausen, Maren (2009): *Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series.* - *Deutsches Ärzteblatt international*; Vol. 106, No. 13, p. 218-22 (<http://goedoc.uni-goettingen.de/goescholar/handle/1/5791>)

gen entdeckt wurden. Angesichts der relativ grossen Menge an Arzneimitteln, die von Privatpersonen via Internet bezogen werden, ist es wichtig, dass die Ärzteschaft, bei unerwünschten Wirkungen oder unerwarteten Zwischenfällen bei Patienten auch an importierte Arzneimittel denkt. Verdachtsfälle sollten Swissmedic unbedingt gemeldet werden, auch wenn nicht zugelassene oder illegal importierte Arzneimittel die Ursache einer UAW sind.

## Vortragsumfassung

### **Session 0306: Kausalitätsbewertung bei Arzneimitteln: Wie lassen sich die Leistungen der gegenwärtigen Instrumente verbessern? (L. Abenheim)**

Gegenwärtig gibt es keine ideale Methode, mit der sich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Arzneimitteln und unerwünschten Ereignissen zuverlässig bestimmen lässt. Die Nachforschung in aktuellen elektronischen Datenbanken (wie die vom UMC verwaltete VigiFlow-Datenbank) erlauben keine Überwachung in Echtzeit. Ausserdem sind prospektive Datenbanken, mit denen klinische Daten in Echtzeit gesammelt werden, ungeeignet, wenn unerwünschte Ereignisse selten sind, und zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Auftreten der Krankheit ein beträchtlicher Zeitraum liegt. Schliesslich muss beachtet werden, dass Umweltfaktoren eine Rolle spielen, dass die von den Patienten gemachten Aussagen vorsichtig interpretiert werden müssen ( Vernachlässigung wichtiger Informationen und andere Verzerrungen) und dass die ärztlichen Verschreibungen weder die Compliance des Patienten noch die allfällige Anwendung nichtverschreibungspflichtiger Medikamente (OTC) berücksichtigen.

Aus diesem Grund wurde von der "London School of Hygiene and Tropical Medicine" in England, dem "Inserm" in Frankreich und der McGill-Universität in Kanada das innovative System "Pharmacoepidemiologic General Research eXtension" (PGRx) seit 2008 entwickelt, mit dem die Methode von Fall-Kontroll-Studien systematisch angewendet werden kann.

Das Ziel ist:

- eine Überwachung (systematisches Sammeln unerwünschter Ereignisse)
- eine Evaluation des relativen Risikos (Vergleich mit ausgewählten Kontrollen in den Referenz-Panels)
- eine Nutzen-Risiko-Bewertung (Schätzung positiver und negativer Ereignisse im Vergleich zum gleichen Referenz-Panel)

Dadurch lassen sich "Risk Management Plans" aufstellen, welche eine schnelle Reaktion auf Risikowarnungen und die Durchführung von "Risk-Benefit Management Plans" ermöglichen.

In der Praxis wird eine ständig aktualisierte Datenbank zu 14 Krankheiten unterhalten: Myokardinfarkt, Torsade-de-pointes-Tachykardie, akute Leberschädigungen, Selbstmordversuch und Depression, sowie die 9 Autoimmunerkrankungen Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Typ-1-Diabetes, Morbus Basedow, autoimmune Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Myositis und idiopathische thrombozytopenische Purpura. Ein Netzwerk spezialisierter Zentren in Frankreich, Grossbritannien und Kanada sammelte prospektiv Fälle mit Patienten im Alter zwischen 14 und 79, die unter den erwähnten Krankheitsbildern leiden. Es wurden von Experten

speziell auf die entsprechende Epidemiologie abgestimmte Falldefinitionen entwickelt. Parallel und unabhängig wurden in der Allgemeinmedizin Kontrollpatienten gesammelt, von denen bestimmte Patienten für Vergleiche ausgewählt werden können. Die Fälle und die Kontrollpatienten wurden mit einem detaillierten und standardisierten Fragebogen untersucht, in dem 300 Medikamente und Impfstoffe sowie die vermuteten und bekannten Risikofaktoren dieser Krankheiten berücksichtigt sind. Die Daten der Krankengeschichte und der Verschreibungen zu den Fällen und Kontrollpatienten wurden bei den behandelnden Ärzten erhoben. Inzwischen ist ein Pool von mehreren Tausend potenziellen Kontrollpatienten aus der Allgemeinmedizin entstanden, die der detaillierten Befragung zustimmten.

Die Ergebnisse sind vielversprechend. Beispielsweise wurden uns die Ergebnisse einer Untersuchung betreffend eines Zusammenhanges zwischen dem H1N1-Impfstoff und dem Guillain-Barré-Syndrom vorgelegt (aufgrund dieser Ergebnisse konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Impfstoff schnell ausgeschlossen werden). Bei einer zweiten Präsentation konnte aufgrund der epidemiologischen Analyse von Brustkrebs bei Frauen mit Diabetes aufgezeigt werden, wie der Einfluss von Umweltfaktoren (BMI, Zeiträume mit erhöhtem BMI, Schwangerschaftsdiabetes, biologische Marker) reduziert werden kann.

PGRx ist somit eine sehr nützliche Datenbank für die Erforschung bestimmter seltener Krankheiten sowie für die Überwachung von Medikamenten und Impfstoffen.

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

[Abschlussbericht Celtura Schwangerschaftsregister](#)

28.06.2011

[Nimesulid und schwerwiegende Leberschädigungen - Swissmedic erinnert an die korrekte Anwendung](#)

24.06.2011

[HPC - Erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinomen unter der Einnahme von Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln \(Actos®, Competact®\)](#)

20.06.2011

[Sistierung der Zulassung von pioglitazonhaltigen Produkten \(Actos®, Competact®\) in Frankreich per 11. Juli 2011](#)

10.06.2011

[Heilmittelfälschungen bekämpfen: Bundesrat verabschiedet neues Übereinkommen des Europarates](#)

10.06.2011

[HPC Caninsulin ad us. vet. – Kontamination der Herstellungsanlage](#)

09.06.2011

[Alarmierende Analyse-Ergebnisse: Gefährliche Schlankheitsmittel aus dem Internet: neue Zahlen](#)

06.06.2011

[Beispiele von vermeintlich pflanzlichen, z. T. aber gefährlichen Schlankheitsmitteln](#)

05.06.2011

[HPC - 52089 Permax \(Pergolid\) : Verzicht auf Zulassung zum 30. September 2011](#)

30.05.2011

[HPC - Topiramate \(Topamax®\): Erhöhtes Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Exposition während der Schwangerschaft - Aktualisierung der Arzneimittelinformation: Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Schwangerschaft/Stillzeit](#)

24.05.2011

[HPC – Efiect® \(Prasugrel\) – Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Angioödem – Aktualisierung der Arzneimittelinformation \(Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Unerwünschte Wirkungen\)](#)

11.05.2011

[Übersetzung des Kodex der Mitglieder der Swissmedic Medicines Expert Committees auf Französisch](#)

09.05.2011

[HPC Anzemet® \(Dolasetron\) – Rückzug der Tabletten zu 200 mg am 15. Mai 2011 wegen dosisabhängiger QT-Verlängerung und Risiko von Herzrhythmusstörungen](#)

29.04.2011

[HPC Zerit® \(Stavudin\): Einschränkung der Indikation und Erweiterung der Warnhinweise](#)

29.04.2011

[Update zum pandemischen \(H1N1\) 2009 Grippeimpfstoff \(Pandemrix®\) und Narkolepsie](#)

20.04.2011

[Lasix 250mg Ausfällungen mit dem Hilfsstoff \(Furosemidum\)](#)

15.04.2011

[VIVAGLOBIN® \(subkutanes Immunglobulin-Präparat\) und Risiko von Thromboembolien](#)

05.04.2011

[Impfstoffe Prevenar® und ActHIB® dürfen in Japan wieder eingesetzt werden](#)

04.04.2011

[Nachtrag 7.1 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft](#)

01.04.2011

[Ketoprofen-Gel \(Fastum® Gel\) und Photoallergie](#)

31.03.2011

[Thromboembolische Ereignisse unter VIVAGLOBIN®, einem subcutan applizierten Immunglobulin - Health Professional Communication durch die FDA](#)

18.03.2011

[Rotarix® update zu Intussusception – Daten aus australischer Interimsanalyse](#)

15.03.2011

[Anti-HIV Wirkstoff Abacavir – neue Meta-Analyse zeigt kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt](#)

11.03.2011

[Impfstoffe Prevenar® und ActHIB®: zeitweilige Sistierung in Japan](#)

07.03.2011

[Die europäische Arzneimittelagentur und Swissmedic verlängern Vereinbarung zum Informationsaustausch](#)

14.02.2011

[Weitere Zunahme illegaler Arzneimittelimporte](#)

04.02.2011

[Stellungnahme der Swissmedic zu Medienberichten betreffend die französische Heilmittelbehörde Afssaps im Zusammenhang mit dem Arzneimittel Mediator \(Mediaval\)](#)

27.01.2011

[Aktuelle Information zur Anwendung von Avastin® bei Brustkrebs](#)

17.12.2010

Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:

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

## Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

► Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

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

## Kontakt

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

## Redaktionsteam:

Eva Eyal, Tippi Mak, Thomas Munz, Helena Bill

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