



Bern, 6. Dezember 2019

---

## **Depakine-Skandal. Untersuchung der Situation in der Schweiz**

Bericht des Bundesrates in Erfüllung des Postulates 18.3092, Ständerätin Maury Pasquier Liliane, 7. März 2018

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>Auftrag .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2</b>	<b>Wortlaut des Postulats .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Hintergrund.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Meldungen von Geburtsschädigungen und Entwicklungsstörungen in Verbindung mit Valproat-haltigen Medikamenten .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1</b>	<b>Fehlbildungen .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2</b>	<b>Entwicklungsstörungen .....</b>	<b>5</b>
<b>3.3</b>	<b>Meldungen im Ausland.....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Getroffene Massnahmen .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1</b>	<b>Anpassung der Arzneimittelinformation .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Fehlbildungen .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Entwicklungsstörungen .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2</b>	<b>Informationskampagnen 2015 und nachfolgende Massnahmen .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3</b>	<b>Neues Massnahmenpaket der EU .....</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Evaluation der Wirksamkeit der getroffenen Massnahmen.....</b>	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>Instrumente zur Entschädigung Betroffener .....</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>11</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Auftrag

Das Postulat 18.3092 «Depakine-Skandal. Untersuchung der Situation in der Schweiz» wurde von Ständerätin Maury Pasquier am 7. März 2018 eingereicht. Entsprechend dem Antrag des Bundesrates hat der Ständerat am 13. Juni 2018 die Annahme beschlossen. Swissmedic wurde mit der Umsetzung des Postulates beauftragt.

### 1.2 Wortlaut des Postulats

Ich bitte den Bundesrat um einen Bericht über die Betroffenen von reproduktionsschädigenden Wirkungen von Valproat, dem Wirkstoff im Antiepileptikum Depakine und in seinen Generika. Dieser Bericht soll namentlich:

1. darstellen, wie viele Fälle von Geburtsschäden und Entwicklungsstörungen, die mit Valproat zusammenhängen, Swissmedic gemeldet wurden und von wie vielen Fällen künftig auszugehen ist;
2. evaluieren, wie wirksam die jüngst getroffenen Massnahmen (wie die Aktualisierung der Arzneimittelinformation und -verpackung oder der Fach- und Patienteninformationen) für die Verhütung neuer Fälle sind;
3. erklären, warum zwischen dem Zeitpunkt des Bekanntwerdens der reproduktionsschädigenden Wirkungen und demjenigen der systematischen Information von Frauen darüber so viel Zeit verstrichen ist, und Vorschläge enthalten, wie vermieden werden kann, dass sich dies bei anderen Medikamenten wiederholt;
4. darlegen, welche Instrumente bestehen oder welche Gesetzesänderungen möglicherweise vorzunehmen sind, um den Betroffenen auch noch Jahre später den Zugang zu Entschädigungen zu garantieren (wie z. B. die Verlängerung der Verjährungsfrist bei körperlichen Spätschäden, wie dies ursprünglich im Geschäft 13.100 vorgesehen war).

#### *Begründung*

Depakine ist seit mehr als fünfzig Jahren auf dem Markt. Es wurde weiter an Schwangere verschrieben, lange nachdem seine schwerwiegenden reproduktionsschädigenden Wirkungen entdeckt worden waren. Schätzungen zufolge werden 10 Prozent der Kinder, die Valproat in utero ausgesetzt waren, mit Missbildungen geboren und kommt es bei 30 bis 40 Prozent zu schweren Entwicklungsstörungen.

In Frankreich, Sitz des Herstellers Sanofi, bekamen zwischen 2007 und 2014 mehr als 14'000 Schwangere das Medikament verschrieben, obwohl diese Wirkungen bereits bekannt waren. 2016 wurde eine strafrechtliche Untersuchung eröffnet, eine Sammelklage eingereicht und ein Entschädigungsfonds für die Betroffenen eingerichtet.

In der Schweiz ist die Zahl der Frauen, die während der Schwangerschaft das Medikament bekommen haben, nicht bekannt, da es kein Register über Verschreibungen gibt. Zudem ist die Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen erst seit 2012 obligatorisch, und laut Swissmedic ist die Untersuchung der Unterlagen zu diesen Meldungen noch im Gange.

Im vergangenen Jahr haben in der Schweiz mehrere Familien von geschädigten Kindern die Gerichte angerufen. Die betroffenen Eltern waren nicht darüber informiert worden, welche Risiken diese Behandlung für die Schwangerschaft barg, weder durch ihre Ärztin oder ihren Arzt noch durch die Arzneimittelinformation, in der die Nebenwirkungen erst seit 2015 klar aufgeführt sind.

Vor diesem Hintergrund ist es von höchster Wichtigkeit, das Ausmass der Schäden in der Schweiz zu schätzen, neuen Fällen sowie weiteren Skandalen um reproduktionsschädigende Medikamente vorzubeugen und alles zu tun, um den Betroffenen die Möglichkeit zu garantieren, rechtliche Schritte zur Erlangung von Entschädigung zu unternehmen.

## 2 Hintergrund

Unter dem Namen Depakine wurde in der Schweiz im Jahre 1972 das erste Präparat mit dem Wirkstoff Valproat zugelassen. Valproat wird insbesondere zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt. Zulassungsinhaberin der Präparate dieses Namens ist seit langem die Firma Sanofi. Mittlerweile sind zahlreiche weitere Arzneimittel mit Valproat zugelassen (Stand September 2019: Valproate Chrono Sanofi, Orfiril, Valproate Chrono Desitin, Valproat Sandoz, Convulex).

Dass Valproat zu Fehlbildungen beim Ungeborenen führen kann, ist seit etwa Ende der 1970er Jahre bekannt; besonders ins Gewicht fällt dabei das stark erhöhte Risiko von Missbildungen des Neuralrohrs, u.a. mit Schädigung des Rückenmarks aber auch Gesichtsanomalien (sog. „Valproat-Syndrom“). Aufgrund dieses Risikos vermieden viele universitäre Zentren in der Schweiz Valproat in der Schwangerschaft und empfahlen dies auch im Rahmen ihrer Verantwortung für die Aus- und Fortbildung der Ärztinnen und Ärzte.

Demgegenüber wurden die Störungen der psychomotorischen, kognitiven und mentalen kindlichen Entwicklung erst spät erkannt; die entsprechenden Erkenntnisse verdichteten sich zunehmend nach dem Jahr 2000.

Valproat hat als Antiepileptikum immer noch einen gewissen Stellenwert in der Behandlung der Epilepsie mit generalisierten epileptischen Anfällen, siehe beispielsweise <https://www.epi.ch/fr/valproate-quels-sont-les-faits/>. In gewissen Fällen ist aus medizinischen Gründen und zum Schutz der Patientin die Behandlung der unter Epilepsie leidenden Schwangeren trotz des Risikos für das ungeborene Kind nicht zu vermeiden.

In den letzten Jahren verdichteten sich in einigen europäischen Ländern die Hinweise, dass es zahlreiche betroffene Kinder und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen geben könnte.

### **3 Meldungen von Geburtsschädigungen und Entwicklungsstörungen in Verbindung mit Valproat-haltigen Medikamenten**

In der Schweiz gibt es seit 1990 eine zentrale Stelle für die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Seit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes, also seit Januar 2002<sup>1</sup> ist die Meldung von UAW obligatorisch.

Wichtige Voraussetzung, dass bei der Zulassung nicht bekannte UAW möglichst rasch erkannt werden, ist eine verlässliche Wahrnehmung der obligatorischen Meldepflicht für UAW durch die medizinischen Fachpersonen. Swissmedic erfasst Sicherheitssignale zu Arzneimitteln anhand dieser Meldungen aus der Schweiz. Wenn die Beurteilung der erhaltenen Meldungen zu UAW ein neues Sicherheitsrisiko (sogenanntes Signal) bestätigt, leitet Swissmedic die notwendigen korrigierenden Massnahmen ein. Swissmedic berücksichtigt dazu ebenfalls internationale Daten und stimmt sich mit ausländischen Behörden ab. Dieser Prozess kann sich je nach Datenlage und wissenschaftlicher Evidenz über Wochen, Monate oder in seltenen Fällen gar Jahre erstrecken.

Eine Auswertung der nationalen Datenbank von Swissmedic ergab zwischen 1990 bis September 2019 über 800 Meldungen von verschiedenen UAW in möglichem Zusammenhang mit Valproat. Eine Meldung enthält meist mehrere unterschiedliche Medikamente, die mit der UAW in Verbindung stehen können. Davon betrafen insgesamt 39 Meldungen Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen in möglichem Zusammenhang mit Valproat (eingegangen innert 24 Jahren, zwischen 1994 und 2018. Im Jahr 2019 gab es keine entsprechenden Meldungen.)

#### **3.1 Fehlbildungen**

In der nationalen Datenbank sind aus dem Zeitraum von 1994 bis Ende Oktober 2019 insgesamt 21 Meldungen enthalten, welche in möglichem Zusammenhang mit der Einnahme von Valproat stehen und ausschliesslich Fehlbildungen betreffen. Zusätzlich liegen 8 Meldungen vor, welche sowohl Fehlbildungen wie auch Entwicklungsstörungen im selben Kind beinhalten. Teilweise sind diese Entwicklungsstörungen begleitet von Gesichtsanomalien, einer typischen Fehlbildung für das sogenannte «Valproat-Syndrom». Die meisten Meldungen betreffen Schwangerschaften welche mehrere Jahre zurückliegen; die letzte Meldung die im Jahre 2018 einging, betrifft eine Schwangerschaft aus dem Jahr 2014.

#### **3.2 Entwicklungsstörungen**

In der Schweiz wurden von 2002 bis ins Jahr 2010 drei Meldungen mit Entwicklungsstörungen in möglichem Zusammenhang mit der Einnahme von Valproat eingereicht, wissenschaftlich gesehen zu wenig um ein Sicherheitssignal auszulösen. Insgesamt wurden im Erfassungszeitraum von 24 Jahren 10 Meldungen, welche ausschliesslich Entwicklungsstörungen in möglichem Zusammenhang mit der Einnahme von Valproat betreffen eingereicht. Die meisten Meldungen wurden erst im Jahre 2017, also in Zusammenhang mit der wiederholten Berichterstattung im Fernsehen und in den Printmedien zu dieser Problematik, eingereicht. Wie bei den Fehlbildungen handelt es sich fast durchwegs um Ereignisse die 10-20 Jahre zurückliegen. Nicht nur der Zeitpunkt der Schwangerschaft, sondern auch jener der Manifestation der Entwicklungsstörung liegt in der Regel viele Jahre zurück. Diese Anzahl ist, im Vergleich mit der

---

<sup>1</sup> Die Angabe im Postulat, wonach die Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen erst seit 2012 obligatorisch sei, ist demzufolge nicht korrekt.

Anzahl Meldungen zu Entwicklungsstörungen im Ausland, namentlich in Frankreich, niedrig und weist auf eine restriktive Verschreibungspraxis hin.

### **3.3 Meldungen im Ausland**

In den letzten 2-3 Jahren verdichteten sich die Hinweise, dass es aufgrund der Verschreibung von Valproat in der Schwangerschaft in einigen europäischen Ländern sehr viele betroffene Kinder und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen geben könnte. Insbesondere in Frankreich geht beispielsweise die *Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant* (APESAC) heute von über 6'500 Geschädigten mit Entwicklungsstörungen aus, die französischen Medien haben diese Zahlen ebenfalls aufgegriffen. Die französische Arzneimittelbehörde ANSM hatte dagegen per Ende Oktober 2019 insgesamt 653 Meldungen zu Entwicklungsstörungen an die internationale Datenbank der WHO weitergeleitet. Für Spanien, mit einer zu Frankreich vergleichbaren Bevölkerungsgrösse lagen zum selben Zeitpunkt nur 50 solche Meldungen vor (Quelle: Datenbank der WHO). Dies weist auf eine erheblich unterschiedliche Verschreibungspraxis sowie die unterschiedliche Berücksichtigung der Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen in den diversen Ländern hin.

## **4 Getroffene Massnahmen**

### **4.1 Anpassung der Arzneimittelinformation**

Im Falle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt es immer wieder vor, dass in einem monate- oder jahrelangen Prozess einzelne Hinweise zu Risiken vorliegen, die sich entweder in weiteren Untersuchungen oder Studien bestätigen und zu Massnahmen führen, oder aber als unbestätigte Zufallsbefunde wieder verworfen werden.

Die nachfolgend aufgeführten Anpassungen der Arzneimittelinformation Valproat-haltiger Medikamente folgten jeweils dem aktuellen Erkenntnisstand. Die Warnhinweise wurden entsprechend der wissenschaftlichen Datenlage und in Abstimmung mit ausländischen Behörden wiederholt verschärft. Einzelne Medienberichte, wonach «Swissmedic erst 2015 vor dem Risiko von Entwicklungsstörungen gewarnt habe», sind unzutreffend. Bereits im Jahre 2006 wurde in der Schweiz und auch international ein erster entsprechender Hinweis in die Arzneimittelinformationen aufgenommen.

#### **4.1.1 Fehlbildungen**

Die Arzneimittelinformation der Valproat-Präparate wies mindestens seit Ende der 1970er Jahre einen allgemeinen Hinweis auf, dass bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter der erwartete Nutzen sorgfältig gegen das Risiko für das Kind abzuwägen sei. Sich verdichtende Hinweise auf ein Fehlbildungsrisiko (Teratogenität) im Tierversuch führten dazu, dass diese Hinweise aus Tierstudien anfangs 1980er Jahre in die Arzneimittelinformation der Valproat-Präparate aufgenommen wurden. Im gleichen Zeitraum wurde auch ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen beim Menschen erkannt. Auf diese Gefährdung wurde ab 1982 in den Arzneimittelinformationen hingewiesen, zuerst auf die Gefahr von Neuralrohrdefekten (schwere Fehlbildungen von Gehirn und Rückenmark), ab 1989 auf weitere mögliche Fehlbildungen. Die Warnhinweise wurden in den folgenden Jahren noch verschärft und wurden auch in die Pharmakologie-Lehrbücher und in der Fachliteratur aufgenommen.

#### 4.1.2 Entwicklungsstörungen

Die entsprechenden Warnhinweise folgten der internationalen Entwicklung des Wissensstands: Basierend auf den jeweils aktuellen gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen hat Swissmedic, wie auch die Behörden im europäischen Umfeld, die zunehmend bekannten Risiken als Warnhinweise in die Arzneimittelinformation aufgenommen und Massnahmen zur Risiko-Minimierung eingeführt.

Das Risiko von Entwicklungsstörungen war schwer zu erkennen und der Zusammenhang mit dem Medikament schwer zu bestätigen. Die Schwierigkeit liegt in diesem Fall darin, dass die Mutter das Medikament nimmt («Exposition der Mutter»), sich die Schädigung des Kindes sich jedoch erst spät, meist nach den ersten Lebensjahren manifestiert. Bei kindlichen Entwicklungsstörungen wie z.B. Autismus, stehen Medikamente nicht im Vordergrund, primär werden genetische und psychosoziale Faktoren vermutet; der mögliche Zusammenhang der Entwicklungsstörungen mit Valproat blieb daher lange verkannt. Zudem geht die Epilepsie selber mit einem deutlich erhöhten kindlichen Risiko, namentlich von Fehlbildungen, einher, und wurde daher auch als Faktor in Betracht gezogen.

Swissmedic lag anhand der wenigen Pharmacovigilance-Meldungen aus der Schweiz kein Signal in Bezug auf Entwicklungsstörungen vor. Auch die ersten wissenschaftlichen Publikationen wiesen keine hohe Evidenz auf. Die Hinweise auf Entwicklungsstörungen verdichteten sich ab dem Jahr 2000 sehr langsam. Im Jahr 2006 wurde in der Schweiz und auch international ein entsprechender Hinweis in die Arzneimittelinformationen aufgenommen. Erst die insbesondere ab 2012 international vermehrt aufgegriffenen Resultate der NEAD-Studie (*Kimford JM et al. NEJM 2009; 360:1597-1605*) zeigten schliesslich den Schweregrad und die Häufigkeit der Entwicklungsstörungen auf, und vor allem die erhöhte Häufigkeit im Vergleich zu anderen Antiepileptika.

#### 4.2 Informationskampagnen 2015 und nachfolgende Massnahmen

Im Jahr 2015 wurde durch viele Arzneimittelbehörden ein international abgestimmtes Massnahmenpaket zur weiteren Sensibilisierung von Medizinalpersonen und Patientinnen durchgeführt, zu dem die Behörden inkl. Swissmedic die Zulassungsinhaberinnen verpflichteten.

##### 4.2.1 Europäische Massnahmen

In der EU wurde das Risiko zentral, im Rahmen eines sogenannten Referral-Verfahrens evaluiert und über die Massnahmen entschieden. Das Paket der EU von November 2014 umfasste nicht nur eine erneute Anpassung der Arzneimittelinformationen aller Valproat-Präparate, sondern auch eine Informationskampagne, um zu gewährleisten, dass alle nötigen Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen in der Praxis auch umgesetzt werden. Es umfasste eine «Direct Healthcare Professional Communication» (DHPC), d.h. ein breit versandtes Rundschreiben an die Ärzte und Apotheker und klare Information («Educational material») für Arzt und Patientin.

##### 4.2.2 Massnahmen in der Schweiz

In der Schweiz wurde ergänzend zu den durch Swissmedic am 13.03.2015 ebenfalls publizierten analogen Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen im Herbst 2016, noch vor Deutschland und Frankreich, als zusätzliches Sicherheitsdispositiv eine Patientenkarte eingeführt.

Diese dient der Information der Patientin und enthält die wichtigen Warnhinweise und Verhaltensmassnahmen. Sie soll durch die Ärztin, den Arzt resp. die Apotheken bei der Verschreibung oder Abgabe der Patientin abgegeben werden. Die Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation) selbst, wurde aufgrund der aktuellen Erkenntnisse ebenfalls erneut verschärft.

Die **Fachinformation in der Schweiz** enthält seit März 2015 prominent folgende Information:

*Depakine kann bei in utero ausgesetzten Föten kongenitale Missbildungen und Entwicklungsstörungen verursachen. Es ist sicherzustellen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der gesamten Behandlungsdauer eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Die Patientin muss eingehend über die Risiken informiert werden, die mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft assoziiert sind.*

*Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Depakine muss regelmässig einer neuerlichen Abwägung unterzogen werden, insbesondere dann, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist. Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Kapitel «Dosierung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Schwangerschaft/Stillzeit».*

Die **Patienteninformation in der Schweiz** enthält ebenfalls ganz zuoberst folgendes „Boxed warning“:

*Warnung für Frauen und Mädchen*

*Depakine kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird, zu angeborenen Missbildungen und Entwicklungsproblemen des Kindes führen. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der gesamten Behandlungsdauer eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.*

*Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin wird mit Ihnen darüber sprechen. Sie müssen jedoch auch die Empfehlungen im Kapitel «Darf Depakine während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit angewendet werden?» befolgen. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin, wenn Sie schwanger sind oder glauben, schwanger zu sein.*

Seit Juni 2017 wird in der Schweiz auf den Packungen von Depakine zudem ein Piktogramm mit Warnhinweis aufgedruckt, um vor den Gefahren in der Schwangerschaft zu warnen. Dies wurde auch für die Packungen aller anderen Valproat-Präparate verfügt; die Anpassungen betreffen alle neu ausgelieferten Packungen.

### **4.3 Neues Massnahmenpaket der EU**

Aufgrund der hohen Anzahl geschädigter Personen in Frankreich wurde, auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde ANSM, am 09.03.2017 auf europäischer Ebene ein erneutes Verfahren (Referral) zu Valproat eröffnet. Dies mit dem Ziel, die Wirksamkeit der getroffenen Massnahmen zu überprüfen. Mit Abschluss des Verfahrens im Mai 2018 wurde ein weitreichendes neues Massnahmenpaket zur Vermeidung der Valproatexposition in der Schwangerschaft beschlossen. Die neuen Massnahmen verstärken frühere Einschränkungen und zielen auf eine frühe und konsequente Risikoinformation der Patientinnen ab. Das Massnahmenpaket umfasst u.a.:



- Eine Verschärfung der Arzneimittelinformationen;
- Ein Verbot der Anwendung valproathaltiger Arzneimittel bei Epilepsie während der Schwangerschaft, es sei denn, Alternativtherapien wirken nicht oder werden nicht vertragen;
- Ein «Schwangerschaftspräventionsprogramm», vergleichbar mit demjenigen bei bestimmten teratogenen Akne-Medikamenten;
- Eine an die Packung angeheftete Patientenkarte;
- Einen Warnhinweis auf der Packung sowie ein visueller Warnhinweis;
- Ein überarbeitetes jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung («Risk acknowledgement form») für die Patientinnen;
- Überarbeiteter Leitfaden für medizinische Fachkräfte.
- Überarbeiteter Leitfaden für Patientinnen.

Die Unternehmen, die Valproat in Verkehr bringen müssen ausserdem weitere Studien durchführen, um Art und Umfang der Risiken im Zusammenhang mit Valproat zu beschreiben und die laufende Anwendung von Valproat sowie die Langzeiteffekte zu überwachen.

Swissmedic hat im Dezember 2018 die von der EU verschärfte Massnahmen und Anpassungen der Arzneimittelinformationen soweit zweckmässig resp. noch erforderlich ebenfalls übernommen und umgesetzt.

## **5 Evaluation der Wirksamkeit der getroffenen Massnahmen**

Die im internationalen Vergleich geringe Anzahl der Swissmedic vorliegenden Meldungen und ihre aktuelle Entwicklung weisen darauf hin, dass den Medizinalpersonen in der Schweiz die Risiken von Valproat in der Schwangerschaft seit langem bekannt waren. Valproat wurde nur zurückhaltend verordnet und, wie oben dargestellt, aufgrund der aktuellen und über die Jahre laufend verschärfte Anwendungseinschränkungen, nun weitgehend vermieden.

Eine systematische Überwachung der Verordnungspraxis in Spitälern und Arztpraxen erfolgt jedoch in der Schweiz wie auch in den meisten Ländern nicht. Die Schweiz betreibt jedoch zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit ein Spontanmeldesystem für die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Medizinalpersonen und Herstellerfirmen. Gemessen an der Anzahl Meldungen pro Mio. Einwohner zählt dieses Pharmacovigilance-System der Swissmedic zu den leistungsfähigsten weltweit. Die Swissmedic im Vergleich mit Frankreich vorliegende Anzahl von Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Valproat während der Schwangerschaft lässt den Schluss zu, dass in der Schweiz Valproat-haltige Medikamente schon seit Jahren mit Vorsicht und unter Beachtung der notwendigen Vorsichtsmassnahmen verschrieben und abgegeben wurden und auch heute mit Vorsicht eingesetzt werden. Wir können daher davon ausgehen, dass die Situation in der Schweiz nicht vergleichbar ist mit jener in Frankreich.

Swissmedic überwacht die Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Valproat in der Schwangerschaft nach wie vor eng, und allfällige weitere Massnahmen werden auch weiterhin mit denjenigen des europäischen Auslandes abgestimmt.

## 6 Instrumente zur Entschädigung Betroffener

Rechtlich gesehen kann der Leistungserbringer ebenso wie der Hersteller haftbar gemacht werden, wenn ein Heilmittel bzw. ein Arzneimittel neue gesundheitliche Schäden hervorruft.

Die Haftung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin bzw. des Leistungserbringers ist durch die allgemeinen Haftpflichtbestimmungen im Obligationenrecht (OR) bzw. durch das kantonale öffentliche Recht zur Staatshaftung geregelt. Die Betroffenen erhalten insbesondere dann Schadenersatz, wenn der Arzt oder die Ärztin bzw. der Leistungserbringer gegen gesetzliche Bestimmungen verstossen hat (Verletzung der Sorgfaltspflicht, Verletzung der Aufklärungspflicht, z.B. wenn die betroffenen Frauen ungenügend über die Risiken des Arzneimittels aufgeklärt wurden).

Die Fragen zur Haftpflicht des Herstellers im Zusammenhang mit Schäden durch ein Arzneimittel sind durch das Bundesgesetz über die Produkthaftung (PrHG; SR 221.112.944) geregelt. Dieses Gesetz sieht vor, dass der Hersteller für den Schaden haftet, wenn ein „fehlerhaftes Produkt dazu führt, dass eine Person getötet oder verletzt wird“ (Art. 1 Abs. 1 PrHG). Als fehlerhaft gilt ein Produkt insbesondere dann, wenn der Hersteller nicht genügend über die bekannten Risiken aufklärt (Art. 4 PrHG).

Was Spätschäden betrifft, bringt das neue Verjährungsrecht, das am 1. Januar 2020 in Kraft treten wird, einen besseren Schutz für geschädigte Personen, da die Verjährungsfristen für Schadenersatzansprüche verlängert werden (BBl 2018 3537; z.B. Art. 60 OR). Damit ist es der geschädigten Person möglich, ihre Ansprüche neu bis zu 3 Jahre, nachdem ihr das Schadensereignis wie auch die ersatzpflichtige Person bekannt wurde, spätestens aber bis zu 20 Jahre nach dem schädigenden Ereignis geltend zu machen. Diesfalls steht die Verjährungsfrist der Geltendmachung von Schadenersatzansprüchen nicht entgegen. Beim PrHG war keine Änderung erforderlich, da es sich bei diesem Gesetz um eine freiwillige inhaltliche Übernahme der EU-Richtlinie 85/374/EWG handelt und dieses Gesetz daher ähnliche Verjährungs- und Verwirkungsfristen vorsieht wie das EU-Recht (siehe Art. 9 und 10 PrHG).

Der Bundesrat ist sich der schwierigen Stellung von Personen, die im Rahmen einer medizinischen Behandlung geschädigt werden, bewusst und hat an seiner Sitzung vom 12. Dezember 2018 den ersten Strich der Motion 17.3974 gutgeheissen. Damit verpflichtet er sich, künftig Bemühungen zur Verbesserung der Patientensituation zu unterstützen, namentlich durch die Stärkung der Schadenprävention. Diese Stärkung der Prävention kann durch einen transparenteren Umgang mit medizinischen Vorkommnissen erfolgen, damit aus Fehlern gelernt werden kann (konstruktive Fehlerkultur), insbesondere im Rahmen der Risikomanagementsysteme. (Wichtig ist auch, dafür zu sorgen, dass Betroffene im Fall von Spätschäden Unterstützung und Beratung durch Fachpersonen erhalten. Die entsprechenden Leistungen, die in der Zuständigkeit der Kantone und Patientenorganisationen liegen, sollten gestärkt und ausgebaut werden.)

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Das Risiko von Fehlbildungen durch Valproat ist seit Ende der 1970er Jahre bekannt. Länger nicht erkannt wurde, dass Valproat auch zu Entwicklungsstörungen führen kann. Erst ab dem Jahre 2000 verdichtete sich dieser Verdacht, und erst im Jahre 2012 wurde durch grössere Studien die Häufigkeit dieser UAW ersichtlich. Die Swissmedic vorliegenden Daten weisen jedoch klar darauf hin, dass Valproat in der Schweiz bei Frauen in der Schwangerschaft, aufgrund der seit über 30 Jahren bekannten Risiken von Fehlbildungen, im Gegensatz zu anderen Ländern, namentlich Frankreich, sehr zurückhaltend verschrieben wurde.

Die Arzneimittelinformation wurde seit der Zulassung der valproathaltigen Antiepileptika kontinuierlich gemäss dem aktuellen Wissensstand aktualisiert und laufend verschärft, letztmals 2018. Auch diese Aktualisierungen mit entsprechender Information der Ärzteschaft haben sicher zu einer restriktiven Verschreibungspraxis beigetragen. Seit 2016 steht Ärztinnen und Ärzten sowie Apotheken zur Verbesserung der Sicherheit bei der Verschreibung und Abgabe ergänzend eine Patientenkarte zur Verfügung.

Derzeit wird durch die europäische Zulassungsbehörde, mit der Swissmedic im Austausch steht, evaluiert, wie eine ausreichende Sensibilisierung der für die Verschreibung und Abgabe verantwortlichen Medizinalpersonen (Sorgfaltspflicht) aber auch von Patientinnen und Patienten künftig wirkungsvoll überprüft werden kann. Die Erkenntnisse aus dieser europaweiten Evaluation wird auch Swissmedic berücksichtigen.

Kommt es bei der Anwendung des Arzneimittels zu Schäden, ist sich der Bundesrat der schwierigen Stellung der betroffenen Patientinnen und Patienten bewusst. Bezüglich der Geltendmachung von Entschädigungsansprüchen aufgrund von spät auftretenden Schäden gilt ab dem 1. Januar 2020 das neue Verjährungsrecht. Dieses ermöglicht es der geschädigten Person, ihre Ansprüche neu bis zu 20 Jahren nach dem schädigenden Ereignis geltend zu machen.