



Vigilance-News

Edition 32 – Mai 2024

Impressum

Redaktionsteam

Thomas Stammschulte, Eva Eyal,
Tugce Akyüz, Helena Bill

Autoren Swissmedic

Tugce Akyüz, Katrin Bürk, Eva Eyal,
Christoph Küng, Nadja Rickenbacher,
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,
Thomas Stammschulte, Stephanie Storre,
Valeriu Toma

Autoren Regionale Pharmacovigilance- Zentren (RPVZ)

Für das RPVZ Lausanne: Haithem Chtioui,
Bianca Giacomuzzi Moore, Anna Durigova,
Faiza Lamine, Emanuela Salati

Für das RPVZ Ticino: Alessandro Casarella,
Raffaella Bertoli, Elena Bianchi Papina,
Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi

Für das RPVZ Zürich: Ivanka Curkovic,
Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

Layout & Satz

Swissmedic, Bern, Schweiz,
Abteilung Kommunikation

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben, insbesondere auch Sylvie Aubert und Irene Scholz für die Unterstützung bei den Übersetzungen.

Kontakt

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an:
news.vigilance@swissmedic.ch.

Disclaimer

Obwohl Swissmedic mit aller Sorgfalt auf die Richtigkeit der veröffentlichten Informationen achtet, kann hinsichtlich der inhaltlichen Richtigkeit, Genauigkeit, Aktualität, Zuverlässigkeit und Vollständigkeit dieser Informationen keine Gewährleistung übernommen werden.

In den «Vigilance-News» werden informative Beiträge zu Themen aus der Überwachung von unerwünschten Ereignissen und der Evaluation von Sicherheitssignalen publiziert. Es handelt sich hierbei weder um verbindliche Stellungnahmen von Swissmedic zu einem spezifischen Thema noch um die Festlegung einer behördlichen Praxis. Massgeblich sind hierfür einzig die offiziellen Publikationen, namentlich das offizielle Publikationsorgan, [Swissmedic Journal](#).

Gastautorinnen und Gastautoren sind für die von ihnen erstellten Inhalte selbst verantwortlich bzw. haftbar. Die Anschauungen von Gastautorinnen und Gastautoren müssen sich nicht zwingend mit der behördlichen Auffassung von Swissmedic decken.

In dieser Ausgabe

Editorial	4	Regulatory	37
Arzneimittelsicherheit und Fallberichte	5	Public Consultation zur ICH-Guideline E2D(R1) in der Schweiz eröffnet	37
Zystoides Makulaödem unter Paclitaxel – das Augenmerk auf Sehstörungen unter Taxanen zu legen lohnt sich	5	Informationen auf der Webseite von Swissmedic	38
Schwere Chemotherapie-assoziierte Hypertriglyceridämie mit positivem Rechallenge	10	Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Erklärvideo für medizinische Fachpersonen	38
«Spider-like» Hautreaktionen nach der Anwendung von Bortezomib (Velcade®)	15	Pharmacovigilance im Blickpunkt	39
Potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bei Kindern, deren Väter innerhalb von drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden	22	Healthcare Professional Communication	40
Kann eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten ohne einen Diabetes mellitus auftreten?	31	Allgemeine Mitteilungen	41
DRESS: Eine schwerwiegende, arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktion	34		

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Unter Signalen versteht man in der Pharmakovigilanz eine Information über eine potenzielle unerwünschte Wirkung (UAW) eines Arzneimittels. Die Detektion und Evaluation von Signalen sind wesentliche Bestandteile der Arbeit in der Arzneimittelsicherheit. Das Erkennen von Signalen und die daraus resultierenden risikomindernden Massnahmen tragen zum besseren Verständnis des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels bei.

Unter Umständen bezieht sich ein bestimmtes Signal auch auf andere Arzneimittel mit einem gleichen oder ähnlichen Wirkstoffprofil, was als Klasseneffekt bezeichnet wird, oder das Signal betrifft eventuell nur bestimmte Patientengruppen. So wurde z. B. die Ketoazidose bei SGLT2-Inhibitoren bei Diabetikern beschrieben. Ein Artikel beschäftigt sich mit der Frage, ob diese auch bei Patienten ohne einen Diabetes mellitus auftreten kann.

Bei der Evaluation von potenziellen Risiken von Arzneimitteln spielt der Einfluss auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität eine grosse Rolle. Bei teratogenen Arzneimitteln muss das Nutzen-Risiko-Profil genau und regelmässig überprüft werden, um mögliche Schäden für Mutter und Kind zu vermeiden. Dabei ist die medizinische Fachperson verpflichtet, sowohl Patientinnen als auch Patienten über die Gefahren einer Schwangerschaft bzw. einer Zeugung detailliert aufzuklären. Für Valproat-haltige Arzneimittel wurden kürzlich die Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformationen) und das Schulungsmaterial entsprechend aktualisiert. Weitere Informationen finden Sie im Artikel «Potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bei Kindern, deren Väter innerhalb von drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden».

In einem Artikel beschreiben wir eine UAW genauer, die Probleme bei der Diagnose bereiten kann: Bei «DRESS» (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

handelt es sich um eine schwerwiegende, arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktion, die bei verschiedenen Arzneimitteln, z. B. nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) auftreten kann. Zu Hautreaktionen kommt es nicht nur im Falle von DRESS, sondern auch beim «Spider-like»-Erythem. Das RPVZ Tessin stellt in einem Artikel diese besondere kutane Reaktion nach subkutaner Injektion von Bortezomib bei einem Patienten mit multiplen Myelom vor.

Ein weiterer Artikel berichtet über den Fall einer schweren Chemotherapie-assoziierten Hypertriglyceridämie mit positivem Rechallenge nach Behandlung mit FOLFOX (Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Onkologika stehen oft im Mittelpunkt von Fallberichten, wie im Artikel über ein zystoides Makulaödem unter Paclitaxel, das zur Gruppe der Taxane gehört.

Um die Qualität der Informationen zu ICSR (Individual Case Safety Reports) zu optimieren, hat die ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) die ICH-Guideline E2D(R1) «Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports» revidiert. Die Daten zur Public Consultation in der Schweiz sind in dieser Ausgabe der Vigilance-News veröffentlicht.

Swissmedic fordert Sie weiterhin dazu auf, Meldungen von UAW und AEFI (Adverse events after immunization) einzureichen. Alle Informationen zur Meldungseingabe finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, eine interessante Lektüre.

Eva Eyal

Redaktorin der Swissmedic Vigilance-News

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic,
Bern, Schweiz

Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

Zystoides Makulaödem unter Paclitaxel – das Augenmerk auf Sehstörungen unter Taxanen zu legen lohnt sich

Ivanka Curkovic, Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Unter Behandlung mit Taxanen können weniger bekannte okuläre unerwünschte Wirkungen auftreten, zu denen auch das zystoide Makulaödem gehört. Dieser Fallbericht handelt von einem etwa 70-jährigen, an einem Angiosarkom erkrankten Patienten, der circa 10 Wochen nach Therapiebeginn mit Paclitaxel ein zystoides Makulaödem mit Einbussen der Sehkraft entwickelte, welches sich drei Wochen nach Absetzen von Paclitaxel besserte und gute vier Monate nach Beendigung vollständig abklang. Aufgrund der zwar selteneren, aber bekannten unerwünschten Wirkung, des passenden zeitlichen Verlaufes mit vollständiger Regredienz des Makulaödems nach Therapiestopp, und der fehlenden plausiblen alternativen Ätiologien, wurde die Kausalität zwischen der Anwendung von Paclitaxel und dem Auftreten des zystoiden Makulaödems als wahrscheinlich beurteilt. Dieser Fallbericht unterstreicht die Wichtigkeit der Erfassung von Visusstörungen unter Taxanen, da ein Absetzen der Therapie zur Rückbildung des zystoiden Makulaödems und zur Erholung der Sehfähigkeit führen kann.

Einleitung

Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) des zur Gruppe der Taxane gehörenden Paclitaxel (PTX) zählen unter anderem Knochenmarkstoxizität mit Zytopenien, Alopezie, Erregungsleitungsstörungen des Herzens (insbesondere Bradykardie), periphere Neuropathien, leichtere Überempfindlichkeitsreaktionen, Nausea und Erbrechen, Myalgien sowie Arthralgien (1). Okuläre UAW von Taxanen sind seltener und umfassen unter anderem

Epiphora (ein ständiges Tränenlaufen), die Optikusneuropathie und das zystoide Makulaödem (CME) (2, 3). Das Chemotherapeutikum PTX wurde erstmals 1993 in der Schweiz zugelassen und ursprünglich aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen. Es ist zur Behandlung von Mamma- und Ovarialkarzinom sowie nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zugelassen. Seit 2014 ist in der Schweiz zudem das Nanopartikel-Albumin-gebundene Paclitaxel (nab-PTX) verfügbar. Weitere in der Schweiz zugelassene Taxane stellen seit 1996 Docetaxel (DTX) und seit 2011 Cabazitaxel dar. Taxane zeigen antineoplastische Wirkungen, indem sie an die β -Tubulin-Untereinheit der Mikrotubuli binden. Dies fördert die Stabilisierung der Mikrotubuli und verhindert die Depolymerisation, was zu einer Hemmung der Mitose führt.

Ein Makulaödem stellt eine retinale Flüssigkeitsansammlung und Schwellung im Bereich der Makula, d. h. dem Zentrum der Netzhaut, dar. Beim zystoiden Makulaödem kommt es dabei zur Ausbildung zystoider Hohlräume in der äusseren plexiformen Schicht und der inneren Körnerschicht der Makula (4). Klinisch steht meist ein erheblicher Visusabfall im Vordergrund, da es sich bei der Makula um die Stelle des schärfsten Sehens handelt. Des Weiteren können eine Mikropsie, bei der Objekte oder Schriften kleiner wahrgenommen werden als normal, eine Metamorphopsie, bei der gerade Linien schräg oder wellig erscheinen, und/oder Störungen des Farbsehens auftreten. Auch asymptotische Verläufe sind bei leichtem Makulaödem möglich. Die Diagnose eines CME wird klassischerweise mit der optischen Kohärenztomographie (OCT), einer präzisen Schichtaufnahme der Netzhautmitte, gestellt.

Im internationalen Spontanmeldesystem sind seit 1992 122 Fälle von CME unter PTX erfasst (5). In der Schweiz stellt der nachfolgende Fallbericht erst den zweiten, nach einem im Jahr 2012 gemeldeten Fall dar (5). Es ist zu bemerken, dass die Fallberichte der WHO-Datenbank aufgrund der Natur des Spontanmeldesystems nicht zwangsläufig einen tatsächlich kausalen Zusammenhang zur Medikamenteneinnahme aufweisen.

Fallbericht

Im Jahr 2023 erreichte das Regionale Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) in Zürich eine Meldung über einen Fall eines CME unter PTX.

Der etwa 70-jährige Patient wurde aufgrund eines im April 2023 diagnostizierten und in die Parotis sowie zervikalen Lymphknoten metastasierten Angiosarkoms der linken Wange ab Juni chemotherapeutisch mit PTX (90 mg/m² an Tagen 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus) behandelt. Zudem erfolgte von Anfang August bis Ende September eine Radiotherapie. Anfang August äusserte der Patient erstmals eine Sehverschlechterung auf dem rechten Auge. Auf dem linken Auge, mit seit der Kindheit bekannter Schielamblyopie und Esotropie, bemerkte der Patient keine Sehverschlechterung, jedoch eine Lidschwellung des Unterlids. Die ophthalmologische Untersuchung im August ergab funduskopisch in Mydriasis ein beidseitiges, rechts stärker als links ausgeprägtes CME. In der OCT wurde ein CME beidseits bestätigt. Die Papille zeigte sich funduskopisch beidseits randscharf, vital, und physiologisch exkaviert, die Gefässe waren regelrecht und die Netzhaut anliegend ohne weitere Auffälligkeiten. Die Bindehaut, Hornhaut und vordere Augenkammer stellten sich altersentsprechend mit beginnender Katarakt dar, und der Augendruck war beidseits normal. Der Fernvisus mit subjektiver/ungefährer Refraktion lag auf dem rechten Auge (OD) bei 0,3 und auf dem linken Auge (OS) bei 0,25. Im Mai, d. h. vor Beginn der Chemotherapie, waren ein Fernvisus OD von 0,6 und OS von 0,25 (ohne Korrektur), ohne Hinweise auf ein Makulaödem in Funduskopie und OCT, dokumentiert worden.

Augenärztlich wurde das rechte Auge als akut gefährdet eingestuft und ein Zusammenhang des CME mit PTX vermutet, weshalb die Therapie im August gestoppt wurde. Die Schwellung des Unterlids wurde auf das Angiosarkom zurückgeführt. Drei Wochen nach Stopp zeigte sich im OCT das CME beidseits leicht regredient. Ende September war das CME rechts weiter rückläufig und Ende Dezember vollständig abgeklungen. Linksseitig waren die Untersuchungsbedingungen durch das Lidödem und eine im Dezember aufgetretene bakterielle Konjunktivitis erschwert, jedoch erschien die Makula, soweit beurteilbar, trocken. Anfang Januar 2024 war die Makula im OCT beidseits unauffällig, ohne Hinweise auf ein CME. Der Fernvisus besserte sich im Verlauf und lag Ende September OD bei 0,4 und Ende Dezember OD bei 0,5 (mit Autorefraktometer-/Skioskopie-Werten). Die funduskopische Darstellung von Gefässen und der restlichen Netzhaut blieb auch im Verlauf unauffällig.

Neben der Befeuchtung mit Tränenersatzmitteln wurde das CME von Mitte September bis Anfang Januar 2024 lokal mit einem Kortikosteroid (Prednisolon 10 mg/ml) und bis Ende Dezember lokal mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (Nepafenac 1 mg/ml) behandelt. Als Vorerkrankung bekannt war eine arterielle Hypertonie mit Einnahme von Bisoprolol und Amlodipin zum Zeitpunkt des Auftretens des CME. Darunter waren in den Wochen vor Auftreten des CME normotensive Blutdruckwerte dokumentiert worden.

Es bestand zudem eine chronische Niereninsuffizienz Stadium G3b, eine beidseitige Stauungsdermatitis der Unterschenkel, eine normochrome normozytäre Anämie, eine Migräne, leichte Verhaltensauffälligkeiten, eine Dysphagie mit Einlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie und ein St.n. Exzision eines hochdifferenzierten spinözellulären Karzinoms am linken Unterschenkel. Die bei einem HbA1c von 6,2 % im April erhobene Verdachtsdiagnose eines Diabetes mellitus liess sich in den folgenden Monaten bei repetitiv gemessenen Gelegenheitsglukosewerten von 5–9 mmol/l nicht sichern, weshalb eher eine gestörte Glukosetoleranz anzunehmen ist.

Diskussion

Die Schweizer Arzneimittelinformation (am Beispiel von Abraxane®) dokumentiert, dass es unter PTX gelegentlich ($\geq 0,1$ % bis < 1 %) zu einem zystoiden Makulaödem kommen kann (1). Fallberichte zu einem CME im Zusammenhang mit Taxanen sind sowohl für PTX (6–9), nab-PTX (10, 11) als auch DTX (12, 13) publiziert worden. Für Cabazitaxel findet sich die Erwähnung eines einzigen Falles ohne nähere Ausführungen im Rahmen einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cabazitaxel bei Prostatakrebs (14). Häufigkeiten okulärer UAW unter Taxanen wurden bisher jedoch nur spärlich untersucht. In einer retrospektiven Kohortenanalyse wurde die Häufigkeit okulärer UAW unter PTX und DTX auf etwa 1,1 % geschätzt (2). Ein CME trat hier bei 0,3 % (4/1'533) der Anwender von PTX/nab-PTX auf. In einer anderen retrospektiven Kohortenanalyse wurde die Inzidenz eines CME unter PTX und DTX mit 34,8 pro 10'000 Personenjahre beziffert, bei insgesamt 13 Ereignissen unter 1'909 Anwenderinnen von PTX und DTX (3).

Die genaue Pathogenese des CME ist unklar. Es wird angenommen, dass dieses durch eine Störung der Blut-Netzhaut-Schranke auftritt. Das typische fluoreszenzangiographische Erscheinungsbild eines CME besteht aus kleinen fokalen Lecks zu Beginn, die an Grösse und Intensität zunehmen und später zu einer Ansammlung in einem charakteristischen Blütenblattpattern mit oder ohne Leckage rund um den Sehnerv führen (15). Für medikamenteninduzierte CME, insbesondere Taxane und Niacin, wurde in mehreren Veröffentlichungen berichtet, dass bei ihnen angiographisch kein Austritt von Fluoreszein nachgewiesen werden kann («angiographisch stumm») (16, 17). Daher könnte der Mechanismus medikamenteninduzierter CME sich von CME, die mit einem mikrovaskulären Verschluss oder einer entzündlichen Erkrankung einhergehen, unterscheiden. Postuliert werden u.a. ein toxischer Effekt auf die Müller-Zellen mit konsekutiver Ansammlung von intrazellulärer Flüssigkeit (8) und eine Dysfunktion des retinalen Pigmentepithels aufgrund von Effekten der Taxane auf die Mikrotubulifunktionen (16). Die Merkmale eines arzneimittelinduzierten CME sind häufiges bilaterales Auftreten, typischerweise ein fehlender Austritt von

Kontrastmittel in der Fluoreszenzangiographie, eher ein grösserer zystischer Raum in der äusseren als der inneren Schicht der Netzhaut im OCT und die spontane Rückbildung und Verbesserung der Sehschärfe nach Absetzen des vermuteten Agens (15). Das Absetzen gilt dabei als Therapie der Wahl. Daneben kommen zunächst konservative therapeutische Massnahmen wie lokale nicht-steroidale Antiphlogistika, lokale oder systemische Kortikosteroide oder die Carboanhydrasehemmer Dorzolamid oder Acetazolamid in Betracht (18). Beim vorliegenden Patienten führte passend zu einem Taxan-assoziierten CME bereits das Sistieren von PTX zu einer raschen Regredienz, bei bereits rückläufigem Befund wurden zusätzlich lokal ein Kortikosteroid und ein nicht-steroidales Antiphlogistikum eingesetzt.

Ein CME kann infolge unterschiedlicher Augenerkrankungen einschliesslich vererbter Defekte (Retinitis pigmentosa, X-chromosomale juvenile Retinoschisis), entzündlicher Erkrankungen wie chronische Uveitiden infektiöser (z. B. Toxoplasmose oder Zytomegalievirus) oder nicht-infektiöser (M. Behçet) Genese, bei Augentumoren, diabetischer Retinopathie, atherosklerotischen Gefässerkrankungen, Gefässschädigung bei Strahlenretinopathie und Gefässverschlüssen wie Zentralvenenverschluss auftreten. Auch nach ophthalmologischen Operationen, insbesondere nach Kataraktchirurgie (sogenanntes Irvine-Gass-Syndrom) kann ein CME auftreten (18, 19). Als medikamentöse Auslöser sind neben Taxanen u. a. Niacin (dosisabhängig), Tamoxifen, Fingolimod und Interferone bekannt (4). Der Patient nahm zum Zeitpunkt des Auftretens des CME keine anderweitigen mit einem CME assoziierten Medikamente ein. Für Bisoprolol und Amlodipin ist ein Makulaödem nicht in den Schweizer Arzneimittelinformationen dokumentiert und auch wurden sie in der wissenschaftlichen Literatur nicht mit einem CME assoziiert. Beim Patienten gab es des Weiteren keine Katarakt-Operation oder einen anderweitigen chirurgischen Eingriff am Auge in der Anamnese. Die Familienanamnese war hinsichtlich hereditärer Retinopathien blande. Die wiederholten ophthalmologischen Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf retinale Blutungen, harte Exsudate, Mikroaneurysmen bzw. Gefässanomalien oder eine

chronische Infektion des hinteren oder vorderen Augenabschnittes, und es wurde keine Verdachtsdiagnose einer diabetischen oder hypertensiven Retinopathie gestellt. Auch ein Diabetes mellitus kann zu einem Makulaödem des zystoiden Subtypus führen. Das Risiko für ein diabetisches Makulaödem steigt mit der Dauer der Erkrankung (Prävalenz von 3,2 % innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 verglichen mit 20 % nach 20 Jahren Dauer (20)) und wird durch zusätzliche Risikofaktoren, wie schlechte Blutzuckerkontrolle, Hypertension und Nephropathie, begünstigt. Hingegen ist ein Prädiabetes wie im vorliegenden Fall unseres Wissens nach nicht direkt mit einem Makulaödem in Zusammenhang gebracht worden.

In einem Review wurden 57 Fallberichte von Makulaödem im Zusammenhang mit einer Taxan-Therapie analysiert (21). Das am häufigsten assoziierte Taxan war PTX (52,6 %). Die mittlere Zeit bis zur Symptomentwicklung betrug 4,25 Monate nach Therapiebeginn, mit einer variablen Zeitspanne zwischen 1 Monat und mehr als 9 Jahren. Bei der Erstuntersuchung wiesen mehr als 90 % der Patienten beidseitige Ödeme auf und der mittlere Visus betrug 0,4. In 90,6 % der Fälle wurde die Behandlung mit Taxanen abgebrochen. Der Verlauf war in 96,2 % günstig mit zumindest Besserung des CME. In einem weiteren Review zu 10 Fallberichten eines mit Taxanen assoziierten CME und gleichzeitig inkludiertem Fallbericht wurde eine vollständige Erholungszeit des CME innerhalb von 3–16 Wochen nach Therapiestopp beschrieben (15). Nur in einem der Fälle kam es erst 11 Monate nach Absetzen nur zu einer partiellen Erholung. Sowohl das bilaterale Auftreten als auch der zeitliche Verlauf beim Patienten passen zu einem Taxan-induzierten CME.

Schlussfolgerung

Ein CME ist eine weniger bekannte UAW von Taxanen wie PTX, welche mit beträchtlichen Einbussen der Sehkraft einhergehen kann. Bei Patienten mit einer Taxan-basierten Chemotherapie sollte auf Veränderungen im Sehvermögen geachtet werden und bei Sehbeschwerden eine zeitnahe Vorstellung bei einem Augenarzt erfolgen. Ein Taxan-assoziiertes CME ist üblicherweise reversibel und es kommt innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten nach Absetzen zu einem Abklingen des CME mit Verbesserung der Sehkraft, was die Lebensqualität bei den betroffenen Patienten verbessern kann.

Literatur

- 1**
Schweizerische Arzneimittelinformation
www.swissmedicinfo.ch; Zugriff 07.03.2024
- 2**
Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1):602-611.
- 3**
Sodhi M, Yeung SN, Maberley D, Mikelberg F, Etminan M. Risk of Ocular Adverse Events With Taxane-Based Chemotherapy. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(9):880-884.
- 4**
Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Druginduced macular edema. *Drugs*. 2013; 73(8):789-802.
- 5**
Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 22.02.2024; Available at: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- 6**
Chang SY, Tsai SH, Chen LJ, Chan WC. Paclitaxel-induced cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(5):e649-e650.
- 7**
Shih CH, Lee YC. Impaired retinal pigment epithelium in paclitaxel-induced macular edema: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26):e11229.
- 8**
Georgakopoulos CD, Makri OE, Vasilakis P, Exarchou A. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy. *Clin Exp Optom* 2012; 95(2):233-6.
- 9**
Modi D, Dubovy SR. Non-leaking Cystoid Maculopathy Secondary to Systemic Paclitaxel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 44(2):183-6.
- 10**
Di Pippo M, Di Staso F, De Ponte C, Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S. Nab-Paclitaxel related cystoid macular edema. *Clin Ter* 2022; 173(4):377-383.
- 11**
Alves Pereira S, Vale C, Moreira J, Sampaio F. Macular Cystoid Edema Induced by Nab-Paclitaxel. *Acta Med Port* 2022; 35(4):294-297.
- 12**
Teitelbaum BA, Tresley DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci* 2003; 80(4):277-9.
- 13**
Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol* 2007; 22(3):151-3.
- 14**
Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, Tomoda T, Sakamoto N, Seki N, Hasegawa S, Yunoki T, Harano M, Kuroiwa K, Eto M. Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with > 10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. *Med Oncol* 2019; 36(4):32. doi: 10.1007/s12032-019-1257-1. PMID: 30815799.
- 15**
Yokoe T, Fukada I, Kobayashi K, Shibayama T, Miyagi Y, Yoshida A, Iwase T, Ohno S, Ito Y. Cystoid Macular Edema during Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab in a Patient with Metastatic Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2017; 10(2):605-612.
- 16**
Kuznetcova TI, Cech P, Herbot CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol* 2012; 32(3):299-304.
- 17**
Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5):709-10.
- 18**
Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4):919-30.
- 19**
Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5):241-9.
- 20**
Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia* 2016; 59(8):1594-608. -016-3974-8. Epub 2016 May 14. PMID: 27179659.
- 21**
Álvarez-Fernández D, Cubillas-Martín M, Álvarez-Suárez ML, Viescas-Fernández MJ, Medina-Mejías MR, Rodríguez-Balsera C. Macular oedema associated with taxanes: A case report and literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2020; 95(10):485-495. English, Spanish.

Schwere Chemotherapie-assoziierte Hypertriglyceridämie mit positivem Rechallenge

Haithem Chtioui¹, Bianca Giacomuzzi Moore^{2,3}, Anna Durigova², Faiza Lamine^{4,5}, Emanuela Salati²

¹ Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

² Abteilung Onkologie, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Schweiz

³ Abteilung Onkologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

⁴ Einheit Endokrinologie und Diabetologie, Abteilung Innere Medizin, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Schweiz

⁵ Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

Der unten dargestellte Artikel ist eine gekürzte Version des publizierten Originalartikels von Giacomuzzi et al. 2023 (1).

Einleitung

Schwere Hypertriglyceridämien (HTG) (> 10 mmol/l) sind eine heterogene Gruppe von Dyslipidämien, die im Allgemeinen als selten gelten. Sie führen zu potenziell schweren Komplikationen und insbesondere zu einem erhöhten Risiko einer akuten Pankreatitis (2). Bei der Diagnostik einer HTG wird auch eine Störung der übrigen Lipidwerte festgestellt und sie geht in der Regel mit vielfältigen Differentialdiagnosen einher, die unter anderem genetische Ursachen umfassen. Manchmal deutet der akute und vorübergehende Charakter einer HTG auf multifaktorielle Ätiologien und die Beteiligung von begünstigenden Faktoren, namentlich von Arzneimitteln, hin. Zu den Substanzgruppen, die klassischerweise mit dem Auftreten von HTG in Verbindung gebracht werden, gehören vor allem Kortikosteroide, Östrogene (und Östrogenrezeptor-Modulatoren), Proteasehemmer, Retinoide sowie bestimmte Immunsuppressiva, Psychopharmaka und Chemotherapeutika (2). Wir berichten hier über einen Fall von schwerer HTG im Zusammenhang mit einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin und Folinsäure mit rezidivierender Störung der Lipidspiegel bei der Wiederholung der Chemotherapie.

Beschreibung des Falls

Es handelt sich um einen ca. 40-jährigen Patienten ohne nennenswerte Vorerkrankungen vor der Diagnose eines Adenokarzinoms des linken Dickdarmabschnitts, das zuerst chirurgisch und anschliessend mit einer ursprünglich für 12 Zyklen vorgesehenen adjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX (Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin) behandelt wurde. Rund vier Monate später und nach neun Chemotherapie-Zyklen trat eine Thrombose in der rechten Achselvene auf, aufgrund derer eine Antikoagulationstherapie mit Nadroparin begonnen wurde.

Etwa 3 Wochen später, bei der Kontrolle vor dem 10. Chemotherapiezyklus, erschien die Blutprobe sehr lipämisch und eine Kontrolle der Lipidspiegel ergab eine schwere HTG mit 37,13 mmol/l Triglyceriden, sowie 13,3 mmol/l Gesamtcholesterin, 1,9 mmol/l LDL-Cholesterin und 0,54 mmol/l HDL-Cholesterin.

Der Patient wurde hospitalisiert, auf eine geeignete Diät gesetzt (fettarm sowie arm an Saccharose/Fruktose...) und der anstehende Zyklus der Chemotherapie wurde verschoben. Es wurde eine Behandlung mit Fenofibrat 200 mg/d eingeleitet. Die ätiologische Untersuchung schloss die häufigsten Ursachen aus (übermässiger Alkoholkonsum, Diabetes, Hypothyreose, Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom). Aufgrund der günstigen Entwicklung der Lipidspiegel (siehe [Abbildung 1](#)) mit einem raschen Rückgang des Triglycerid-

spiegels (TG) wurde der Patient nach 48 Stunden Spitalaufenthalt nach Hause entlassen.

Da keine Hinweise auf familiäre Dyslipidämie vorlagen und die TG-Werte etwa 4–5 Monate zuvor, also vor Beginn der onkologischen Behandlung, an der oberen Grenze des Normalbereichs lagen (2,15 mmol/l), wurde ein Zusammenhang mit der Chemotherapie und insbesondere mit 5-FU vermutet.

Aufgrund der Normalisierung der Lipidspiegel (TG: 12,4 mmol/l) wurde nach insgesamt 10 Tagen Aufschub die Chemotherapie mit dem 10. Zyklus fortgesetzt. Die Kontrollen 5 bzw. 13 Tage später zeigten einen erneuten Anstieg der TG auf 15,8 mmol/l bzw. 20,8 mmol/l, obwohl die Behandlung mit Fenofibrat fortgesetzt worden war. Bei fortgesetzter Diät und Fenofibrat-Behandlung war der anschliessende Verlauf mit einem Rückgang der TG auf 8,71 mmol/l nach einer Woche günstig.

Deshalb wurde beschlossen, am selben Tag mit dem 11. Zyklus fortzufahren. Auch diesmal war der Verlauf durch einen erneuten Anstieg der TG-Werte gekennzeichnet, die nach 8 Tagen bei 18,2 mmol/l und nach 3 Wochen bei 17,6 mmol/l lagen.

Aus diesem Grund wurde entschieden, auf die Fortsetzung der Chemotherapie zu verzichten. Die Kontrolle 8 Wochen nach dem 11. Behandlungszyklus ergab, dass der TG-Spiegel wieder auf das Niveau vor der Chemotherapie zurückgekehrt war (2,14 mmol/l). Nach etwa 3–4 Monaten ohne Behandlung mit Fenofibrat oder Nadroparin wurde bei der Kontrolle festgestellt, dass die TG-Werte stabil geblieben waren (2,0 mmol/l).

Diskussion

Bei diesem Patienten kam es somit ab dem 9. Chemotherapiezyklus zu einem sehr signifikanten Anstieg des TG-Spiegels, der ein substantielles Risiko für eine akute Pankreatitis darstellt (2). Die enge Korrelation zwischen der Kinetik der TG-Werte und den Reexpositionen mit den Chemotherapeutika deutet auf eine Beteiligung an

der Entstehung der HTG (siehe Abbildung 1). Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Chemotherapie war umso wahrscheinlicher, als die wichtigsten anderen Ätiologien einer HTG ausgeschlossen wurden. Eine Erhöhung des TG-Spiegels oder eine Störung der Lipidspiegel gehören nicht zu den unerwünschten Wirkungen, die vom Hersteller von 5-FU aufgeführt werden. Im Gegensatz dazu wird Capecitabin (Prodrug von 5-FU) mit einem Anstieg der TG in Verbindung gebracht. In der Literatur finden wir zahlreiche Beschreibungen von Fällen mit HTG bei Patienten, die mit Capecitabin behandelt wurden. Bei Behandlungen mit 5-FU wird seltener über solche Fälle berichtet. Wir fanden keinen durch den Hersteller klassisch dokumentierten Zusammenhang einer Behandlung mit Oxaliplatin oder Folsäure und einer solchen Störung. Daher steht bei dem von uns berichteten Fall hauptsächlich 5-FU in Verdacht.

Tatsächlich ist eine klinisch relevante HTG eine bekannte unerwünschte Wirkung von Capecitabin mit einer Prävalenz von ca. 3,4 % (3–8), während 5-FU selbst nicht als Auslöser einer HTG bekannt ist. In der Literatur haben wir jedoch einen Fallbericht gefunden, in dem über eine mittelschwere HTG nach der intravenösen Verabreichung von 5-FU bei einem Patienten berichtet wird, bei dem vor der Verabreichung von 5-FU bereits nach einer Behandlung mit Capecitabin eine HTG aufgetreten war (9). Über dieselbe unerwünschte Wirkung wurde auch in Zusammenhang mit einer Behandlung mit S-1 berichtet, einem oral verabreichten Arzneimittel gegen Krebs, das Tegafur, ein Prodrug von 5-FU, enthält (10).

Die hier dargestellte Situation wirft die Problematik einer möglichen Unterschätzung der HTG-Fälle bei Krebspatienten auf, die mit 5-FU behandelt werden, da die Überwachung der Lipidspiegel in der Regel nicht zu der üblichen Nachsorgeuntersuchung im Rahmen von Chemotherapieprotokollen mit 5-FU gehört.

Trotz seiner häufigen Verschreibung sind die Literaturdaten über die Auswirkungen von 5-FU auf das Lipidprofil bei Krebspatienten begrenzt. 5-FU kann den

Lipidstoffwechsel beeinflussen (11). Eine retrospektive Analyse der Daten einer Kohorte von Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigte einen Anstieg des Gesamtcholesterins, TG, HDLc und ApoA1 in der Gruppe der Patienten, die im Rahmen einer Chemotherapie mit Wirkstoffen auf Fluoropyrimidinbasis behandelt wurden (12). In einem Fallbericht wurde das Auftreten einer mittelschweren HTG nach dem 13. Behandlungszyklus mit 5-FU beschrieben. Nach der Einleitung einer Behandlung mit Bezafibrat wurde über weitere zwölf Zyklen mit 5-FU bei einer Normalisierung des TG-Spiegels behandelt. In diesem Fall war der Patient zuvor mit Capecitabin und Oxaliplatin behandelt worden. Im Rahmen dieser Behandlung war ebenfalls eine mittelschwere HTG beobachtet worden, die sich nach dem Absetzen der Behandlung als reversibel erwiesen hatte (9).

Trotz dieser Fallbeschreibungen in der Literatur ist der pathophysiologische Mechanismus einer durch 5-FU-induzierten HTG nicht vollständig geklärt. Die meisten verfügbaren Daten stammen aus Studien, in denen die Auswirkungen von 5-FU auf die Leber und insbesondere die 5-FU-assoziierte Steatohepatitis bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom untersucht wurden. So induziert die Inkubation von HepG2-Zellen und menschlichen Hepatozyten in Gegenwart von 5-FU die Akkumulation von freien Fettsäuren und von TG, möglicherweise über eine Fehlregulierung der mitochondrialen Funktion (13). Auch der Mechanismus der Entstehung von HTG unter Capecitabin ist noch weitgehend unklar. Wegen des erheblichen Unterschieds der Inzidenz im Vergleich zu 5-FU haben einige Autoren die Hypothese aufgestellt, dass enzymatische Prozesse oder Zwischenmetaboliten von Capecitabin beteiligt sein könnten. Diese Hypothese wird möglicherweise auch durch die Beobachtung von Fällen mit HTG im Zusammenhang mit Tegafur, einer anderen Vorstufe von 5-FU, gestützt (14, 15).

Zusätzlich könnten individuelle Prädispositionsfaktoren die Wirkung von 5-FU auf das TG-Profil beeinflussen. Zu erwägen ist auch die Beteiligung anderer Gene, die den Lipidstoffwechsel regulieren. PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) ist ein nuklearer

Rezeptor, dem eine Schlüsselrolle bei der Regulierung von Krebszellen zufällt (16), und der die Expression von Lipoproteinlipase (LPL), ApoA1 und die Expression anderer am Lipidstoffwechsel beteiligter Gene erhöht. PPAR- α ist auch das therapeutische Zielmolekül bei Behandlungen mit Fibraten. Es wurde gezeigt, dass Doxorubicin eine Down-Regulierung des PPAR-gamma und seines Co-Faktor LXR α (Liver X Receptor α) verursacht, was zu einem Anstieg der LPL und einem Rückgang des HDLc bei Brustkrebspatientinnen führt (12). Wir fanden keine Daten über mögliche Auswirkungen einer Chemotherapie mit Fluoropyrimidin-basierten Wirkstoffen auf die Expression des PPAR- α -Gens. Niedermolekulare Heparine interagieren wahrscheinlich mit dem Lipidstoffwechsel und modulieren die Aktivität der LPL. Vor diesem Hintergrund bleibt es schwierig, eine mögliche mitwirkende Rolle von Nadroparin zu beurteilen (17–20).

Beim hier beschriebenen Patienten wurde vorgeschlagen, die Chemotherapie zu verschieben und zu einem späteren Zeitpunkt einen Rechallenge durchzuführen sowie parallel dazu die schwere HTG (ohne akute Pancreatitis) mit Ernährungsmassnahmen und Fenofibrat zu behandeln. Eine prospektive Studie, deren Ziel es war, die Inzidenz einer schweren HTG bei einer Capecitabin-Behandlung zu bewerten, zeigte die Wirksamkeit und Sicherheit der Fortsetzung der Chemotherapie nach der Einführung von Fenofibrat und einer Diät (7).

Schlussfolgerungen

Die hier beschriebene Situation stützt die bestehenden Literaturdaten, die das Auftreten von Fällen mit HTG bei einer Behandlung mit 5-FU belegen. Die Kinetik der TG-Spiegel bei wiederholter Reexposition mit diesem Chemotherapeutikum verstärkt den Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang. Es könnte sich um eine teilweise schwere unerwünschte Wirkung handeln, die derzeit jedoch möglicherweise zu selten erkannt wird. Aus der Sicht der klinischen Praxis sollte ein gezieltes Screening des Lipidprofils vor Beginn einer Behandlung mit 5-FU oder mit einer 5-FU-Vorstufe bei Patienten mit hohem Risiko für Hypertriglyzeridämie erwogen werden.

Literatur

- 1**
Giacomuzzi Moore B, Durigova A, Lamine F, Chtioui H, Salati E. 5-Fluorouracil-associated severe hypertriglyceridaemia with positive rechallenge. *BMJ Case Rep.* 2023 Dec 19;16(12):e254871
- 2**
Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):537-557.
- 3**
Bar-Sela G, Haim N. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):779-82.
- 4**
Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, Shorbagi A, Guler N. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):328-31.
- 5**
Koutras AK, Habeos IG, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res.* 2006;26(3b):2249-51.
- 6**
Han GH, Huang JX. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: a report of two cases and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(5):380-3.
- 7**
Michie CO, Sakala M, Rivans I, Strachan MW, Clive S. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *Br J Cancer.* 2010;103(5):617-21.
- 8**
Uche A, Vankina R, Gong J, Cho M, Yeh JJ, Kim P, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a rare but clinically relevant treatment-related adverse event. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1213-9.
- 9**
Saito Y, Takekuma Y, Yuki S, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia Induced by Fluorouracil: A Novel Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):207-11.
- 10**
Saito Y, Takekuma Y, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia induced by S-1: A novel case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):1020-5.
- 11**
Stathopoulos GP, Stergiou GS, Perrea-Kostarelis DN, Dontas IA, Karamanos BG, Karayiannacos PE. Influence of 5-fluorouracil on serum lipids. *Acta Oncol.* 1995;34(2):253-6.
- 12**
Wang Y, Wang ZQ, Wang FH, Lei XF, Yan SM, Wang DS, et al. Predictive value of chemotherapy-related high-density lipoprotein cholesterol (HDL) elevation in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy: an exploratory analysis of 851 cases. *Oncotarget.* 2016;7(35):57290-300.
- 13**
Sommer J, Mahli A, Freese K, Schiergens TS, Kuecuekoktay FS, Teufel A, et al. Analysis of molecular mechanisms of 5-fluorouracil-induced steatosis and inflammation in vitro and in mice. *Oncotarget.* 2017;8(8):13059-72.
- 14**
Yildiz B, Kavgaci H, Fidan E, Gungor E, Ersoz HO, Ozdemir F, et al. Oral fluoropyrimidine-induced severe hyperlipidemia. *Asian Biomedicine.* 2010;4(4):627-30.
- 15**
Mitsuboshi S, Niimura T, Yoshino M, Sakamoto Y, Zamami Y, Ishizawa K. Fluoropyrimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2022;44(1):260-3.
- 16**
Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. *Oncotarget.* 2017;8(36):60704-9.
- 17**
Twilli JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(3):213-6.
- 18**
Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K. [Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(35):1242-8.
- 19**
Tornvall P, Olivecrona G, Karpe F, Hamsten A, Olivecrona T. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(8):1086-93.
- 20**
Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, et al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res.* 1994;35(2):229-38.

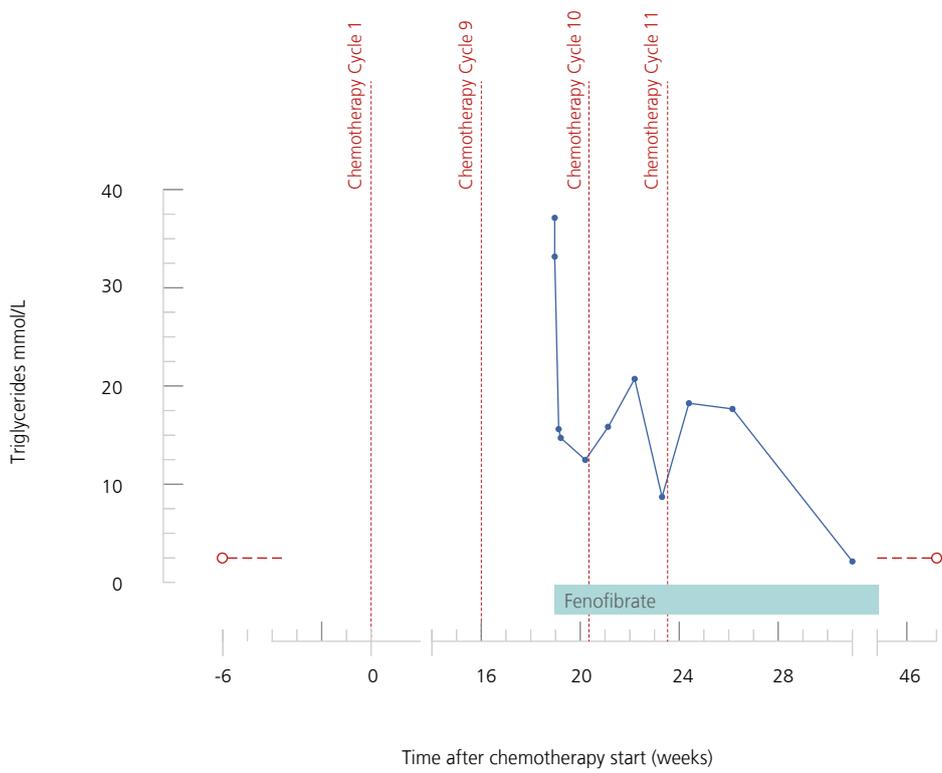


Abbildung 1: Entwicklung der Triglycerid-Spiegel

«Spider-like» Hautreaktionen nach der Anwendung von Bortezomib (Velcade®)

Alessandro Casarella¹, Raffaella Bertoli¹, Elena Bianchi Papina², Francesca Bedussi¹, Alessandro Ceschi¹

¹ Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Schweiz.

² Hämatologie, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Schweiz.

Einleitung

Bortezomib (Velcade®) ist das erste Medikament der Klasse der «Proteasom-Inhibitoren», das für die Behandlung des multiplen Myeloms und des Mantelzell-Lymphoms zugelassen ist. Sein Wirkmechanismus beruht hauptsächlich auf der Hemmung des 26S-Proteasoms, was zur Anreicherung von Proteinen in der Zelle mit nachfolgender Apoptose führt (1). Obwohl Bortezomib im Allgemeinen gut vertragen wird, wurde es mit verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in Verbindung gebracht, welche die Anwendung bei manchen Patienten einschränkten (2). Insbesondere werden bei etwa 10–20 % der Patienten kutane UAW gemeldet, die sich in der Regel als Hautausschlag, subkutane Knötchen, Plaques oder morbilliformes Erythem manifestieren (2, 3, 4).

Ferner wurde Bortezomib nach der Marktzulassung mit kutaner Vaskulitis, folliculitis-ähnlichem («folliculitis-like») Ausschlag, neutrophiler Dermatose (auch bekannt als «Sweet-Syndrom») und schweren Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse in Verbindung gebracht (5, 6, 7). Für Bortezomib wurden nach subkutaner Verabreichung des Arzneimittels Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstelle beschrieben, unter anderem «spider-like Reaktionen an der Injektionsstelle / spider-like Erythem» und «durch subkutanes Bortezomib induziertes retikuläres Arzneimittalexanthem». Die Pathogenese der kutanen UAW ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird vermutet, dass die Verstärkung einer zytokinvermittelten Entzündungsreaktion daran beteiligt sein könnte (2). Im Allgemeinen treten derartige kutane UAW nach mehreren Behandlungszyklen mit Bortezomib

auf und bilden sich tendenziell unter Behandlung mit systemischen Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden oder auch spontan innerhalb einer Woche nach der letzten Verabreichung des Arzneimittels rasch wieder zurück (2, 8).

Vor diesem Hintergrund wird hier ein Fall einer netzförmigen («spider-like») kutanen UAW an der Injektionsstelle bei einem Patienten nach subkutaner Bortezomib-Gabe vorgestellt.

Fallbericht

Der Patient ist ein ca. 60-jähriger Mann mit multiplen Myelom vom Typ IgG lambda. Bei Ausbruch der Krankheit zeigte der Patient ein klinisches Bild mit Asthenie, Spontanblutungen und Belastungsdyspnoe, während die Ergebnisse der Laboruntersuchungen vereinbar waren mit einer makrozytären Anämie in Verbindung mit chronischer Niereninsuffizienz. In den radiologischen Untersuchungen zeigte der Patient mehrere osteolytische Läsionen am Hirnschädel und auf Höhe der Wirbel Th12 und C5 sowie inhomogene Bereiche an linkem Schenkelhals, beiden Schulterblättern, einigen Rippenabschnitten und am Becken.

Das therapeutische Programm für den Patienten umfasste vier Induktionszyklen nach dem Dara-VRD-Schema, analog zur GRIFFIN-Studie (9), mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) 1'800 mg wöchentlich subkutan (s.c.) für zwei Monate, gefolgt von zweiwöchentlichen Gaben über die nächsten zwei Monate, Lenalidomid 25 mg per os an den Tagen 1–21 des Programms, Bortezomib (Velcade®) 1,3 mg/m² s.c.

an den Tagen 1, 4, 8 und 11 sowie Dexamethason (Fortecortin®) 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12. Anschliessend war eine Konsolidierung des Ansprechens mittels Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan Ideogen®) mit nachfolgender autologer Knochenmarktransplantation vorgesehen. Während des Spitalaufenthalts begann der Patient die festgelegte Debulking-Therapie mit insgesamt vier Dosen Dexamethason 40 mg i.v., gefolgt von Bortezomib (Velcade®) 1 mg/m² s.c. (effektive Dosis 1,8 mg) und Dexamethason 20 mg i.v. am selben und am darauffolgenden Tag. Wenige Minuten nach Verabreichung der ersten Bortezomib-Dosis wurde unmittelbar an der Injektionsstelle am Oberschenkel ein spinnennetzähnliches und daher als «spider-like» bezeichnetes retikuläres Erythem festgestellt. Diese Reaktion besserte sich spontan innerhalb von 48 Stunden, ohne dass topische Kortikosteroide oder systemische Antihistaminika verabreicht werden mussten. Am vierten Tag wurden Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. (effektive Dosis 2,3 mg) und Dexamethason 20 mg i.v. am selben und am darauffolgenden Tag verabreicht.

Es liegen keine fotografischen Dokumentationen zum Auftreten des «spider-like» Erythems bei den ersten Bortezomib-Gaben vor. Der Patient wurde am Tag nach der Verabreichung der zweiten Dosis Bortezomib entlassen; die dritte Dosis des Arzneimittels wurde im ambulanten Rahmen am achten Behandlungstag verabreicht. Tags darauf wurde der Patient wegen weiterer Komplikationen im Zusammenhang mit der Krankheit erneut stationär aufgenommen. An der Injektionsstelle der dritten Bortezomib-Dosis war ein retikuläres Erythem feststellbar, das als ähnlich wie die vorangegangenen beschrieben wurde (Abb. 1).

→ **Abbildung 2:** Spider-like Erythem an der subkutanen Injektionsstelle von Bortezomib bei der vierten Verabreichung (A) und 24 Stunden später (B) – rechter Oberschenkel.



Abbildung 1: Spider-like Erythem an der subkutanen Injektionsstelle von Bortezomib ca. 24 Stunden nach der dritten Verabreichung – linker Oberschenkel.

Übereinstimmend mit den vorausgegangenen Beobachtungen trat diese Reaktion unmittelbar nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und besserte sich dann spontan innerhalb von 48 Stunden, ohne dass besondere Behandlungen erforderlich waren. Bei der Verabreichung der vierten Bortezomib-Dosis konnten das Auftreten des retikulären Erythems im Bereich um die Injektionsstelle und sein Verlauf innerhalb der folgenden 24 Stunden fotografisch dokumentiert werden (Abb. 2A und 2B).



Bei der fünften Bortezomib-Dosis, die am sechsten Tag nach der vorangehenden Dosis verabreicht wurde, erscheint die Reaktion weniger ausdehnt (Abb. 3A). Bei der Verabreichung der sechsten Dosis, die drei Tage nach der vorangehenden erfolgte, konnte jedoch eine ausgeprägte lokale Reaktion auf die Injektion festgestellt werden, mit deutlicherer Ausdehnung des «spider-like» Erythems (Abb. 3B).



Abbildung 3: Spider-like Erythem an der subkutanen Injektionsstelle von Bortezomib nach der fünften (A) und nach der sechsten (B) Verabreichung – rechter Oberschenkel.

30 Tage nach der letzten Gabe wurde eine siebte Bortezomib-Dosis verabreicht, die im Vergleich zur vorangegangenen eine schwächere, aber ähnliche Reaktion hervorrief.

Etwa 60 Tage nach der letzten Dosis wurde eine achte Dosis Bortezomib verabreicht, nach welcher der Verlauf in den darauffolgenden vier Tagen dokumentiert wurde (Abb. 4).



Abbildung 4: Spider-like Erythem an der subkutanen Injektionsstelle von Bortezomib 24 und 120 Stunden nach der achten Verabreichung – rechter Oberschenkel.

Der Patient berichtete über keine weiteren Symptome im Zusammenhang mit dem Auftreten der wiederholten Hautmanifestationen, deren Verlauf als gutartig beschrieben wurde, mit einer Verbesserung innerhalb von 48 Stunden und einer langfristig (bis zu mehrere Monate) persistierenden leichten Verfärbung in einem mit der Ausdehnung der Läsion übereinstimmenden Bezirk.

Eine Biopsie fand nach dermatologischer Rücksprache nicht statt.

Diskussion

Livedo reticularis und Reaktionen an der Injektionsstelle sind in der Schweizer Fachinformation von Velcade® aufgeführt. In der Literatur werden jedoch Fallberichte (2, 10, 12, 13) beschrieben, in denen Patienten von ähnlichen Reaktionen mit retikulärem oder «spiderlike» Erythem an der Verabreichungsstelle, insbesondere nach subkutaner Verabreichung, berichteten. Die Tatsache, dass das Ereignis bekannt ist, mit zeitlicher Kausalität in einem umschriebenen Bezirk an der Injektionsstelle bei jeder Verabreichung erneut auftritt und andere plausible Ursachen unwahrscheinlich sind (obwohl keine Biopsie nach dermatologischer Rücksprache durchgeführt wurde), spricht für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung des Arzneimittels und dem Auftreten der spezifischen Reaktion.

Eine retrospektive Analyse ergab bei Patienten mit neu aufgetretenem ($n = 7$) oder rezidiviertem ($n = 8$) multiplem Myelom eine höhere Inzidenz mässiger bis schwerer Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR) nach subkutaner Bortezomib-Gabe in den Oberschenkel im Vergleich zur Verabreichung am Bauch (14). Nach insgesamt 158 subkutanen Injektionen von Bortezomib (mediane Dosis $10,4 \text{ mg/m}^2$; Spannweite 5,2 bis $30,6$) traten nach 40 Injektionen (25,3 %) bei 10 Teilnehmenden ISR vom Grad 1 (Ödem mit oder ohne Wärmeentwicklung, Erythem oder Juckreiz) und nach 7 Injektionen (4,4 %) bei 5 Teilnehmenden ISR vom Grad 2 (Schmerzen, Lipodystrophie, Ödem oder Phlebitis) auf. Fünf Teilnehmende entwickelten keine ISR. Von den 10 Personen mit ISR vom Grad 1 entwickelten 9 Personen eine ISR am Oberschenkel und am Abdomen, während es bei 1 Person nur am Abdomen zu einer ISR kam. Fünf der 10 Teilnehmenden entwickelten auch ISR vom Grad 2 (einmal am Oberschenkel [$n = 2$], einmal am Abdomen [$n = 1$] und zweimal am Oberschenkel [$n = 2$]). Zweitgradige ISR trat nach 6 von 65 (9,2 %) Injektionen in den Oberschenkel auf, verglichen mit 1 von 93 (1,1 %) Injektionen in die Bauchdecke. Dies deutet auf eine signifikant höhere Inzidenzrate zweitgradiger ISR am Oberschenkel im Vergleich zum Abdomen hin ($p = 0,014$). Es bestanden kein signifikanter Unterschied bei den

Inzidenzraten von ISR vom Grad 1 an Oberschenkeln und Abdomen und keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der ISR und dem BMI der Studienteilnehmenden. Bei den 5 Teilnehmenden, die eine ISR vom Grad 2 entwickelten, war keinerlei Behandlung erforderlich, und das Erythem sowie die Phlebitis klangen im Median innerhalb von 7 Tagen (Spannweite 3 bis 23) ab (14). In unserem spezifischen Fall hatte der Patient bereits zu Beginn der Behandlung wiederholte «spiderlike» Erytheme an der subkutanen Injektionsstelle von Bortezomib an beiden Oberschenkeln; der Patient erhielt keine Verabreichung am Abdomen.

Hautreaktionen im Zusammenhang mit Bortezomib treten im Allgemeinen nach mehreren Behandlungszyklen auf und können sich nach Behandlung mit oralen Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden oder auch spontan innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis des Arzneimittels rasch wieder zurückbilden (2, 8). Unser Patient berichtete über keine weiteren Symptome im Zusammenhang mit dem Auftreten der wiederholten Hautmanifestationen, deren Verlauf als gutartig beschrieben wurde, mit einer Verbesserung innerhalb von 48 Stunden und einer langfristig (bis zu mehreren Monaten) persistierenden leichten Verfärbung in einem mit der Ausdehnung der Läsion übereinstimmenden Bezirk.

Ein Fallbericht (2) beschreibt den klinischen Fall eines 62-jährigen Mannes mit multiplem Myelom vom Typ IgG kappa unter einer Behandlung mit Bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ an den Tagen 1, 8 und 15 des Zyklus, Lenalidomid 25 mg/Tag und Dexamethason 40 mg einmal wöchentlich. Die Therapie war verschrieben als 3-wöchiger Zyklus mit 1-wöchiger Pause zwischen den Zyklen. Im dritten Behandlungszyklus zeigte der Patient bei der erstmaligen Verabreichung von Bortezomib eine retikuläre, vaskulär verteilte und juckende erythematöse Reaktion an der Injektionsstelle am linksseitigen Abdomen. In den ersten beiden Behandlungszyklen dagegen zeigte der Patient lokale Reaktionen ohne retikuläres Erscheinungsbild, die innerhalb weniger Tage von allein wieder abklangen. In diesem speziellen Fall wurden anhand einer histologischen Untersuchung die spezi-

fischen Charakteristika der lokalen Reaktion auf die Injektion dokumentiert, wobei eine superfizielle perivaskuläre Dermatitis mit vorwiegend aus Lymphozyten und einigen wenigen Eosinophilen bestehendem Infiltrat imponierte. Nach 7 Wochen wurde eine persistierende postinflammatorische Hyperpigmentierung festgestellt, ähnlich wie in unserem klinischen Fall. Die Differentialdiagnose umfasst bei einem derartigen histologischen Befund Kontaktdermatitis, chronische allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Acarodermatitis und unerwünschte Arzneimittelwirkung. Weitere einschlägige Evidenz liefert eine Fallstudie, in der die subkutane Verabreichung von Bortezomib (n = 3) oder Azacitidin (n = 2) bei verschiedenen Patienten mit multiplem Myelom oder myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte beschrieben wird (10). Alle in der Studie untersuchten Patienten zeigten einen sternförmigen oder «spider-like» erythematösen Hautausschlag an der Injektionsstelle des jeweiligen Arzneimittels, ohne weitere berichtete Symptome. In allen Fällen klang die Reaktion innerhalb weniger Tage folgenlos und ohne Notwendigkeit eines Behandlungsabbruchs wieder ab. Auch in diesem Fall wurde bei einem Patienten mit multiplem Myelom eine Hautbiopsie durchgeführt, bei der eine Interface-Dermatitis vom vakuoligen Typ ohne Eosinophile oder nekrotische Keratinozyten festgestellt wurde. Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt im Hinblick auf den möglichen zugrunde liegenden Mechanismus für den Schaden und das Auftreten des Erythems. In unserem Fall sowie in den besprochenen Fällen wurde Bortezomib subkutan verabreicht, und eine derartige Reaktion könnte durch unbeabsichtigtes Eindringen des Arzneimittels in den oberflächlichen venösen Kreislauf hervorgerufen worden sein.

Wir nehmen an, dass das Muster möglicherweise durch Diffusion in die Lymph- oder Blutkapillaren während der Behandlung induziert und durch verschiedene Parameter bestimmt wird, darunter nicht nur die Stechtiefe, sondern auch der Einstichwinkel in die Haut und die Injektionsgeschwindigkeit. Diesbezüglich findet sich in der Literatur die Hypothese, dass die Verabreichungstechnik eine Rolle bei der Entstehung von Reaktionen an der Bortezomib-Injektionsstelle spielen kann, weshalb

nachdrücklich darauf hingewiesen wurde, wie wichtig die Einhaltung einer sicheren und leitlinienkonformen Injektionspraxis ist (12). Um das Risiko einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle zu minimieren, sollte der Patient darauf hingewiesen werden, begünstigende Faktoren wie Reibung zu vermeiden; zudem sollten Faktoren wie Thrombozytopenie, Anwendung von Antikoagulanzen und gleichzeitige Verabreichung anderer injizierbarer Arzneimittel berücksichtigt werden. Bei der Wahl der Injektionsstelle ist ein Bereich von 2 cm um den Nabel herum auszuschliessen; zudem sollte, wie in unserem Fall, eine Rotation der Injektionsstellen erfolgen, unter Beachtung eines Mindestabstands von 1 cm zwischen den Injektionsstellen (12). Trotz Überprüfung der Injektionstechnik trat das retikuläre Erythem jedoch sowohl bei unserem Patienten wie auch in anderen Fällen weiterhin auf (10).

Als «persistierender supravenöser Ausschlag» definierte Hautveränderungen, die der in unserem Fall berichteten Reaktion augenscheinlich ähneln, wurden auch bei intravenöser Verabreichung von Bortezomib gemeldet. In einem Fallbericht beschreiben die Autoren eine Läsion, die sich als rotbraun-makuläres retikuläres Erythem manifestierte, das von der Verabreichungsstelle aus den Verlauf des superfiziellen Venengeflechts am Arm nachzeichnet. Ähnlich wie im Fall des «spider-like» Erythems wird der Mechanismus in der direkten Zytotoxizität des Chemotherapeutikums auf das Gefässendothel vermutet, mit erhöhter Gefässpermeabilität, Arzneimittelaustritt aus den Gefässen und direkter epidermaler Toxizität (13). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese erinnert laut einigen Autoren die Gesamtheit der makroskopischen und mikroskopischen Befunde im Zusammenhang mit dem retikulären Erythem durch Bortezomib an manche Arten von Hautreaktionen im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung verschiedener anderer Chemotherapeutika und einer Extravasation nach einer Endothelschädigung. Zu diesen Chemotherapeutika gehören 5-Fluorouracil, Docetaxel, Vinorelbin, Hydroxychloroquin, Fotemustin, Minocyclin, Broxuridin, Dacarbazin, Actinomycin und Vincristin (10, 11, 13). Schliesslich wurde angesichts der diversen Mechanismen die Hypothese aufgestellt, dass Bortezomib eine

lokale toxische Wirkung auf kutane Leichtkettenanreicherungen haben könnte, obwohl angesichts der Evidenz aus der Literatur diese Überlegungen rein spekulativ sind (10). Um Gewissheit über den genauen pathophysiologischen Mechanismus des «spider-like» Erythems im Zusammenhang mit der Verabreichung von Bortezomib zu gewinnen, bedarf es noch weiterer Studien. Im Hinblick auf mögliche Ähnlichkeiten mit den verschiedenen anderen Proteasom-Inhibitoren liegen unseres Wissens in der Literatur keine Daten vor, die den kausalen Zusammenhang zwischen «spider-like» erythematösen Reaktionen und der intravenösen Verabreichung von Carfilzomib bestätigen; Ixazomib hingegen wird oral verabreicht.

Die Prognose ist günstig. Ein Abbruch der Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Von einigen Autoren werden zum Management des Ereignisses eine topische Kortikosteroidbehandlung sowie, bei starkem Juckreiz, die Behandlung mit einem oralen Antihistaminikum empfohlen. In einigen Fallberichten wurden zum Management der Betroffenen topische Kortikosteroide und Antihistaminika eingesetzt, während in unserem Fall keinerlei Medikamente verabreicht werden mussten und auch bei der Chemotherapie in Bezug auf die verabreichten Arzneimittel und die Verabreichungswege keine Änderungen notwendig waren.

Schlussfolgerung

Wir haben über einen Fall eines «spider-like» Erythems als besondere Reaktion an der Stelle der subkutanen Injektion von Bortezomib bei einem Patienten mit multiplem Myelom berichtet. Obwohl derartige Reaktionen in der Fachinformation des Arzneimittels nicht beschrieben sind, finden sich in der Literatur Berichte über entsprechende Fälle. Das Auftreten des «spider-like» Erythems hatte keinen Einfluss auf den Therapieverlauf des Patienten und erforderte keine spezifische Behandlung; in einigen Fallberichten hingegen wurden die Betroffenen mit topischen Kortikosteroiden und oralen Antihistaminika behandelt. Um den genauen pathophysiologischen Mechanismus des unerwünschten Ereignisses zu klären, bedarf es weiterer Studien. Eine Unterbrechung oder Änderung des Standarddosierungsschemas ist bei einer solchen Reaktion nicht indiziert, da die Reaktion im Allgemeinen gutartig und selbstlimitierend ist.

Literatur

- 1**
Tan, C., Abdul-Majeed, S., Cael, B., & Barta, S. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clinical Pharmacokinetics*, 58, 157-168.
- 2**
Han, J., Owji, S.; Agarwal, A.; Kamat, S.; Luu, Y.; Mubasher, A.; Niedt, G.; Ray, C.; Cho, H.J.; Gulati, N.; et al. Bortezomib-Induced Reticular Eruption in Patient with Multiple Myeloma. *Dermatopathology* 2023, 10, 226-230.
- 3**
B. Villarrubia, I. Betlloch, J. Mataix, A. Lucas, C. Botella, Bortezomib-associated rash: a new recognizable and avoidable side-effect, *British Journal of Dermatology*, 2007 Apr 1;156(4): 784–785,
- 4**
Wu KL, Heule F, Lam K, Sonneveld P. Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):897-900.
- 5**
X. Garcia-Navarro, L. Puig, M.T. Fernández-Figueras, J. Dalmau, E. Roe, A. Alomar, Bortezomib-associated cutaneous vasculitis, *British Journal of Dermatology*, 2007 Oct 1;157(4): 799–801.
- 6**
Thomas M, Cavelier Balloy B, Andreoli A, Briere J, Petit A. [Bortezomib-induced neutrophilic dermatosis with CD30+ lymphocytic infiltration]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2009 May;136(5):438-442.
- 7**
Fachinformation Velcade® (Bortezomib) ZI: Janssen-Cilag AG Gubelstrasse 34 6300 Zug (ZG), Quelle der Informationen: Swissmedicininfo.ch
- 8**
Patrizi A, Venturi M, Dika E, Maibach H, Tacchetti P, Brandi G. Cutaneous adverse reactions linked to targeted anticancer therapies bortezomib and lenalidomide for multiple myeloma: new drugs, old side effects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Mar;33(1):1-6.
- 9**
Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136(8):936-945.
- 10**
Plume MA, Sibaud V, Bobin A, Hainaut E, Frouin E, Masson Regnault M. Spider-like injection site reaction after subcutaneous administration of haematological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):e142-e144.
- 11**
Akyurek FT, Sari N, Ugurluoglu C, Kurtipek GS. Serpentine supravenuous hyperpigmentation related to carboplatin and vinorelbine chemotherapy: A case report. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12981.
- 12**
Kurtin S, Knop CS, Milliron T. Subcutaneous administration of bortezomib: strategies to reduce injection site reactions. *J Adv Pract Oncol* 2012; 3: 406–410.
- 13**
Mataix J, Betlloch I, Palmero F, Romero A. Persistent supravenuous eruption induced by intravenous bortezomib therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 863–864.
- 14**
Kamimura T, Miyamoto T, Yokota N, Shuichiro T, Yong C, Yoshikiyo I, Koichi A. Higher incidence of injection site reactions after subcutaneous bortezomib administration on the thigh compared with the abdomen. *Eur J Haematol*. 2013 Feb;90(2):157-61.

Potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bei Kindern, deren Väter innerhalb von drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Neue Massnahmen zur Risikominderung und Mitteilung von Swissmedic zu diesem Thema

Frédérique Rodieux¹, Eva Eyal¹, Katrin Bürk², Nadja Rickenbacher³, Christoph Küng¹, Stephanie Storre¹

¹ Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

² Abteilung Clinical Assessment, Swissmedic, Bern, Schweiz

³ Abteilung Regulatory Assessment, Swissmedic, Bern, Schweiz

Kernaussagen

1. Valproat ist eine wirksame Behandlung bei generalisierten Formen der primären Epilepsie und, in Kombination mit anderen Wirkstoffen, bei bestimmten anderen Epilepsien sowie für die Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen. Für manche Patienten ist Valproat die einzige Behandlungsmöglichkeit.
 2. Valproat ist für sein teratogenes und embryo-/fetotoxisches Potenzial bekannt. Die Verschreibung ist bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, ausser wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Die Anwendung ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, mit der Ausnahme, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten der Epilepsie in Frage kommen und wenn die Patientin ausführlich über die Risiken aufgeklärt wurde.
 3. Eine aktuelle retrospektive Beobachtungsstudie deutet auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders, NDD) bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, gegenüber Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.
 4. Dieselbe Beobachtungsstudie ergab keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, weder gegenüber Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, noch im Vergleich zur Gesamtrate von Fehlbildungen in der allgemeinen Bevölkerung.
 5. Swissmedic hat zur Risikominimierung, wie auch andere Behörden, Vorsichtsmassnahmen getroffen: Anpassung der Fachinformation und der Patientinformation (inkl. Einfügen einer *Boxed Warning* sowie Anpassung des Schulungsmaterials.) Dies gilt für alle Arzneimittel, die Valproat enthalten und soll sicherstellen, dass die Risiken und die notwendigen Vorsichtsmassnahmen bekannt sind und verstanden werden.
- Dieses potenzielle Risiko ist geringer als das zuvor bestätigte Risiko für Kinder von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden.
 - Das Risiko für Kinder von Vätern, die die Anwendung von Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung beendet hatten, wurde nicht untersucht.

Einleitung

Valproat oder Valproinsäure ist ein seit über 100 Jahren bekannter Wirkstoff, der aus Valeriansäure, einem Inhaltsstoff des Baldrians (*Valeriana officinalis L.*), synthetisiert wurde. Ursprünglich wurde Valproat als lipophiles Lösungsmittel in der pharmazeutischen Industrie verwendet. Die Entdeckung der krampflösenden Eigenschaften Anfang der 1960er Jahre (1) führte 1967 zur Vermarktung als Antiepileptikum. Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu bestehenden Behandlungen etablierte sich der Wirkstoff schnell als Erstbehandlung der idiopathischen generalisierten Epilepsie, aber auch von anderen Formen der Epilepsie sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Die stimmungsstabilisierende Wirkung wurde erst später, in den 1970er Jahren, erkannt und führte zur Anwendung für die Behandlung manischer Episoden bei bipolarer Störung. In den 1980er Jahren verbreitete sich die Anwendung weltweit. Seit einiger Zeit wird Valproat in einigen Studien auch eine potenzielle Wirkung gegen Migräne zugeschrieben (2).

Wirkmechanismus

Valproat verfügt nicht nur über einen einzigen Wirkmechanismus, sondern über eine komplexe Kombination von Wirkungen. Es wirkt hauptsächlich, indem die hemmende Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) durch die Beeinflussung der Synthese oder des Stoffwechsels von GABA verstärkt wird. Ausserdem wirkt Valproat auf die neuronale Erregung, die durch den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor), einen Glutamatrezeptor, vermittelt wird, und unterdrückt die wiederholte Auslösung von Neuronen durch die Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle (3).

Indikationen

Valproat ist in der Schweiz seit 1972 zugelassen zur Behandlung von Epilepsie (hauptsächlich generalisierte Formen der primären Epilepsie) und zur Behandlung manischer Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Lithium bei erwachsenen Patienten sowie zur Rückfallprävention bei erwachsenen Patienten mit bipolaren

Störungen, deren manische Episoden auf die Behandlung mit Valproat angesprochen haben.

Pharmakokinetische Merkmale

Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Valproat gehört eine Plasma-Bioverfügbarkeit von nahezu 100 % nach oraler Verabreichung und eine Halbwertszeit von etwa 10,6 Stunden (zwischen 5 und 20 Stunden), was eine Einnahme in zwei Teildosen pro Tag rechtfertigt. Ein Steady-State (stabile Konzentration) wird innerhalb von zwei Tagen erreicht. Valproat weist eine starke Plasmaproteinbindung (90–95 %) auf, aber diese Bindung wird bei höheren Konzentrationen gesättigt, was zu einem überproportionalen Anstieg der ungebundenen Fraktion führt. Diese konzentrationsabhängige Proteinbindung resultiert in einer nichtlinearen Pharmakokinetik von Valproat. Konzentrationen von ungebundenem/freiem Valproat können bei Patienten mit Hypoalbuminämie trotz normaler oder niedriger Gesamtkonzentration von Valproat erhöht sein. Hohe Plasmakonzentrationen von ungebundenem/freiem Valproat können zu Toxizität und Nebenwirkungen führen. Valproat wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt (durch Glucuronidierung und β -Oxidation) und beschleunigt im Gegensatz zu den meisten anderen Antiepileptika weder seinen eigenen Abbau noch den Abbau anderer Substanzen. Die Ausscheidung von Valproat erfolgt hauptsächlich über die Nieren, zum grössten Teil in Form von Metaboliten (4, 5).

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen zu Beginn der Behandlung mit Valproat sind Erbrechen, Magenbeschwerden und Übelkeit. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Gewichtszunahme durch die appetitanregende Wirkung, dosisabhängiger Tremor, partielle und reversible Alopezie, Sedierung, Kopfschmerzen sowie Amenorrhoe und Menstruationsunregelmässigkeiten (5).

Die Anwendung von Valproat wird aber hauptsächlich durch die hochgradig teratogene Wirkung und die Embryofetotoxizität eingeschränkt.

Valproat überwindet dosisabhängig die Plazenta-schranke frei. Die Konzentrationen des Neugeborenen können so hoch wie die mütterlichen Konzentrationen oder höher sein (6). Im Laufe der 1980er und 1990er Jahre wurde in wissenschaftlichen Veröffentlichungen eine zunehmende Zahl von Fällen kongenitaler Fehlbildungen beschrieben, die auf Antiepiletika- und vor allem Valproat-Behandlungen zurückgeführt wurden. Später, ab den 2000er Jahren, führten Beobachtungen von Entwicklungsverzögerungen und Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) bei einigen *in utero* exponierten Kindern zu prospektiven Studien, die das erhöhte Risiko von Valproat für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bestätigten.

Wie in der aktuellen Fachinformation von Valproat erwähnt, ergab eine Metaanalyse (mit Berücksichtigung verschiedener Register und Kohortenstudien), dass etwa 11 % der Kinder von Frauen mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, schwere kongenitale Fehlbildungen aufwiesen (7, 8, 9). Dieses Risiko ist höher als bei anderen antiepileptischen oder thymoregulatorischen Behandlungen und höher als in der Allgemeinbevölkerung (ca. 3–5 % schwere Fehlbildungen bei der Geburt) (10). Das Risiko von Fehlbildungen ist dosisabhängig und besteht auch bei niedrigen Dosierungen. Zu den kongenitalen Fehlbildungen gehören Herzfehler, Neuralrohrdefekte und Gesichtsanomalien.

In Bezug auf NDD zeigen Studien, dass bis zu 30-40 % der Kinder, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, Störungen in den Bereichen Kognition, Verhalten und/oder Motorik aufweisen, wie z. B. Verzögerung beim Spracherwerb und Laufenlernen, geringere kognitive Fähigkeiten (tieferer IQ), geringere Sprachkompetenzen (Sprechen und Verstehen) sowie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite (11, 12, 13). Auch werden Fälle mit ASD fünf bis sechs Mal häufiger und Fälle von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) 1,5 Mal häufiger beobachtet (14). Die Häufigkeit und der Schweregrad dieser Störungen sind proportional zur Valproat-Dosierung. Während das Risiko für strukturelle Fehlbildungen im ersten Trimester der Schwangerschaft

am höchsten ist, wird davon ausgegangen, dass das Risiko für die Entstehung von NDD während der gesamten Schwangerschaft besteht.

Die genauen mit der Teratogenität und Embryofetotoxizität von Valproat zusammenhängenden Mechanismen sind nicht vollständig geklärt, aber es wurden Interaktionen mit dem Folatstoffwechsel und Wirkungen auf epigenetische Modifikationen und die Chromatinstruktur vermutet (15, 16).

Nach und nach wurden sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene regulatorische Massnahmen und Risikominimierungsmassnahmen eingeführt, die sich hauptsächlich auf die Risiken für die Reproduktion bei Frauen und das Risiko für den Fetus bei einer Exposition *in utero* konzentrieren.

In der Schweiz wird seit den 1980er Jahren in der Fachinformation vor der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft gewarnt und auf das erhöhte Risiko von kongenitalen Fehlbildungen im Vergleich zu diesem Risiko in der Allgemeinbevölkerung hingewiesen. Seit 2006 wird in der Fachinformation auch vor dem Risiko von Entwicklungsverzögerungen (einschliesslich sprachlicher Fähigkeiten) bei Kindern gewarnt, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden. Am 13.03.2015 wurde in einer direkten Mitteilung an medizinische Fachpersonen (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) über ein Risiko von etwa 10 % für kongenitale Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen (verminderter IQ) und über Daten informiert, die auf ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen nach einer Exposition mit Valproat während der Schwangerschaft hindeuten (17). Im Oktober 2016 informierten die Zulassungsinhaberinnen der Präparate mit Valproat in Absprache mit Swissmedic die medizinischen Fachpersonen mittels HPC (Healthcare Professional Communication) über die Erstellung einer Patientenkarte (18).

Im Jahr 2018 wurde erneut ein Risikobewertungsverfahren eingeleitet, um die Risiken im Zusammenhang

mit der mütterlichen Exposition gegenüber Valproat zu bewerten und die Massnahmen zur Verhinderung der Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft zu überprüfen und an den aktuellen Stand des Wissens anzupassen. In diesem Kontext wurden ab 2018 in Europa und in der Schweiz strenge Massnahmen zur Risikominimierung ergriffen. In der Schweiz wurden die Massnahmen in einer, im Dezember 2018 versendeten DHPC detailliert beschrieben (19). Mit dem Ziel, die Anzahl der Expositionen mit Valproat während der Schwangerschaft zu reduzieren, wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingeführt. In die Fachinformation und Patienteninformation wurde eine *Boxed Warning* für Frauen aufgenommen, und von den Zulassungsinhaberinnen von Valproat-haltigen Arzneimitteln wurden Schulungsmaterialien für Anwender und Patientinnen bereitgestellt (Patienteninformationsbroschüre, Leitfaden für medizinische Fachpersonen, Formular zur jährlichen Bestätigung über die Risikoaufklärung, Patientenkarte), um eine informierte Entscheidung treffen zu können.

Während dieses Risikobewertungsverfahren, wurden Bedenken hinsichtlich der potenziellen Risiken im Zusammenhang mit Valproat für alle Patientengruppen, nicht nur für Frauen, und insbesondere hinsichtlich der potenziellen Risiken für Kinder von Vätern mit Valproat-Behandlung geäussert. Die Kommission für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der Europäischen Arzneimittel-Agentur (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) kam unter anderem zum Schluss, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um ein Risiko bei Kindern, die über ihren Vater Valproat ausgesetzt waren, zu bestätigen oder auszuschliessen. Daher wurden die Zulassungsinhaberinnen von Präparaten mit Valproat verpflichtet, eine Studie durchzuführen, mit der ein möglicher Zusammenhang zwischen einer väterlichen Exposition gegenüber Valproat und dem Risiko von kongenitalen Fehlbildungen und NDD, einschliesslich ASD, bei Kindern, deren Väter vor der Zeugung mit Valproat oder einem seiner Derivate behandelt wurden, untersucht wird.

Als Reaktion auf diese Forderung wurde eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) ([EUPAS34201](#)) durchgeführt (20). Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie, die auf über einen längeren Zeitraum gesammelten Daten von mehreren skandinavischen Registern (Norwegen, Schweden und Dänemark) basierte, war die Einschätzung des Risikos für NDD, einschliesslich ASD, und kongenitaler Fehlbildungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren), deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.

Eine erste Analyse aus dem Jahr 2022 weist ein höheres Risiko für NDD, einschliesslich ASD, bei Kindern auf, deren Väter mit Valproat behandelt wurden.

Kurz vor der geplanten Mitteilung der Ergebnisse an medizinische Fachpersonen und Patienten wurden Fehler des norwegischen Datensatzes bekannt. Da die vorläufigen Ergebnisse, die zu diesem Zeitpunkt ausschliesslich auf Daten aus Dänemark und Schweden beruhten, auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für NDD bei Kindern hindeuteten, deren Väter mit Valproat behandelt worden waren, wurde beschlossen, die medizinischen Fachpersonen und die Patienten entsprechend zu informieren. In der Schweiz wurde hierzu eine DHPC von Swissmedic am 23.08.2023 versendet (21). Als Vorsichtsmassnahme wurde in den Fach- und Patienteninformationen auf das potenzielle Risiko hingewiesen, auf das die Ergebnisse aus den beiden Ländern hindeuteten. Die Abschnitte «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Schwangerschaft/Stillzeit» wurden entsprechend angepasst und es wurde eine neue *Boxed Warning* für zeugungsfähige Männer hinzugefügt.

Später wurden Swissmedic und den anderen Aufsichtsbehörden für Heilmittel die korrigierten Ergebnisse, bei denen die Daten aus Norwegen berücksichtigt wurden, und die endgültigen Ergebnisse der PASS-Studie ([EUPAS34201](#)) vorgelegt, welche die vorläufigen Ergebnisse bestätigten. Das bereinigte kumulative Risiko für NDD betrug 4,0–5,6 % in der Gruppe der Kinder von

Vätern, die mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu 2,3–3,2 % in der zusammengesetzten Gruppe der Kinder von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden. Eine Metaanalyse der Daten aus den drei Ländern ergab für alle NDD eine bereinigte, gepoolte Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 %-KI: 1,09-2,07) bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden. Es gibt bei dieser Studie eine Reihe von Einschränkungen (Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die zugrunde liegenden Indikationen für die Behandlung und die Dauer der Nachbeobachtung). Sie ermöglicht keine Aussage darüber, welche der untersuchten NDD-Subtypen (Autismus-Spektrum-Störung, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Bewegungsstörungen) zum insgesamt erhöhten Risiko für NDD beitragen. Nicht bewertet wurde in der Studie zudem das NDD-Risiko bei Kindern von Vätern, die eine Valproatbehandlung mehr als drei Monate vor der Zeugung beendet hatten. Es wurde kein Unterschied beim Risiko für kongenitale Fehlbildungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Allgemein haben sich nur wenige Studien mit den Folgen einer väterlichen Medikamentenexposition für Schwangerschaft und Kind befasst. Jüngste Forschungen, insbesondere an Tieren, deuten auf die Möglichkeit arzneimittelbedingter epigenetischer Modifikationen oder Schäden am genetischen Material der Spermien hin, die Auswirkungen auf die Nachkommen haben könnten (22). In Bezug auf Valproat geben mehrere präklinische Studien Hinweise auf mögliche durch Valproat induzierte epigenetische Veränderungen (23, 24, 25). Die verfügbaren präklinischen Daten sind allerdings nicht ausreichend, um eindeutige Schlussfolgerungen zum Wirkmechanismus der väterlicherseits auf die Nachkommen übertragenen epigenetischen Veränderungen zu ziehen.

Aktualisierung der Warnhinweise

Trotz der Einschränkungen der Studie werden aufgrund dieser Ergebnisse, aber auch aufgrund von Daten aus anderen Quellen, einschliesslich nicht-klinischer Studien und der wissenschaftlichen Literatur, als Vorsichtsmassnahme die durch Swissmedic im August 2023 herausgegebenen Warnungen und Massnahmen zur Risikominimierung bestätigt.

So wird das potenzielle Risiko einer NDD bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, nicht nur in der Fachinformation und der Patienteninformation berücksichtigt, sondern auch in den aktualisierten und erweiterten Schulungsmaterialien (Leitfaden für medizinische Fachpersonen, jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung, Informationsbroschüre und Patientenkarte) für männliche zeugungsfähige Patienten und medizinische Fachpersonen. Am 18.03.2024 wurde eine neue DHPC an die medizinischen Fachpersonen versandt, mit der sie über diese zusätzlichen Risikominimierenden Massnahmen ausführlich informiert wurden (26):

- Der verschreibende Arzt / die verschreibende Ärztin muss als Vorsichtsmassnahme zu Behandlungsbeginn und bei jeder jährlichen Überprüfung der Behandlung (mindestens einmal jährlich):
 - männliche Patienten (und/oder deren gesetzliche Vertreter) über Folgendes informieren:
 - das potenziell erhöhte Risiko von NDD bei ihrem Kind, wenn dieses während der Behandlung mit Valproat oder innerhalb von drei Monaten nach deren Beendigung gezeugt wurde,
 - die Notwendigkeit, für sie und ihre weiblichen Partnerinnen, eine zuverlässige Verhütungsmethode während der gesamten Behandlungsdauer mit Valproat und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung anzuwenden,
 - die Kontraindikation einer Samenspende während der gesamten Behandlungsdauer mit Valproat und während 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung,

- die Notwendigkeit, einen Arzt bzw. eine Ärztin aufzusuchen, sobald sie beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, und bevor sie die Empfängnisverhütung einstellen, um alternative Behandlungsoptionen vor der Zeugung zu besprechen,
- die Notwendigkeit, im Falle einer Schwangerschaft unter väterlicher Behandlung mit Valproat oder innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung, unverzüglich einen Arzt bzw. eine Ärztin zu konsultieren,
- die Notwendigkeit einer regelmässigen (mindestens einmal jährlichen) Überprüfung der Behandlung durch einen Facharzt bzw. eine Fachärztin.
- o männlichen Patienten (und/oder ihrem gesetzlichen Vertreter) die «Broschüre für männliche zeugungsfähige Patienten» zur Verfügung stellen,
- o das «Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung für männliche zeugungsfähige Patienten» ausfüllen und den Patienten (und/oder seinen gesetzlichen Vertreter) unterschreiben lassen.
- Die Apotheker/innen (bzw. Ärzte/Ärztinnen, falls sie das Medikament abgeben) müssen Folgendes sicherstellen:
 - o Die Patientenkarte muss bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt werden, und der Patient (und/oder sein gesetzlicher Vertreter) muss deren Inhalt verstehen.
 - o Es muss verstärkt auf die Vorsichtsmassnahmen hingewiesen werden, insbesondere auf die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode.
 - o Der Patient (und/oder sein gesetzlicher Vertreter) wird angewiesen, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und im Falle einer geplanten Schwangerschaft unverzüglich seinen Facharzt aufzusuchen.

Swissmedic und die EMA haben insgesamt vergleichbare Massnahmen zur Risikominimierung ergriffen. In der Schweiz dient das «Jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung» als Hilfsmittel für

den Arzt bzw. die Ärztin, um die Einhaltung seiner Sorgfaltspflicht gegenüber dem Patienten zu dokumentieren. Die britische MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) schreibt strengere Massnahmen vor, u. a. muss künftig vor der Einführung einer Valproatbehandlung bei jedem neuen Patienten, ob Frau oder Mann, unter 50 Jahren die Meinung von zwei unabhängigen Fachärzten eingeholt werden.

Schlussfolgerungen

Präparate mit Valproat sind wirksame, manchmal unverzichtbare Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Arten von Epilepsie und manischer Episoden bei bipolarer Störung. Bis heute ist das Wissen über Valproat noch unvollständig, der Wirkmechanismus teilweise ungeklärt und es gibt noch viele offene Fragen zu den Auswirkungen von Valproat auf den Fetus bei einer elterlichen Exposition. Aktuelle Daten deuten auf ein potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (NDD) bei Kindern hin, deren Väter innerhalb von drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. Trotz der Einschränkungen der Studie, eines nicht vollständig geklärten Mechanismus und eines Risikos, das deutlich unter dem Risiko von NDD bei Kindern liegt, die *in utero* Valproat ausgesetzt waren, rechtfertigen diese Daten neue Massnahmen zur Aufklärung der Eltern und zum Schutz des ungeborenen Kindes.

Anstrengungen zur weiteren Klärung der Thematik sind weiterhin notwendig. So werden zusätzliche Analysen der Studie zur väterlichen Exposition durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der väterlichen Valproat-Exposition und dem Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen weiter zu untersuchen. Ausserdem werden weitere präklinische Studien durch die Zulassungsinhaberinnen durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen von Valproat auf das Epigenom weiblicher und männlicher Keimzellen untersuchen.

13.03.2015 Swissmedic
DHPC – Valproat



18.03.2024 Swissmedic
DHPC – Valproat und aktualisierte Schulungsmaterialien



12.10.2016 Swissmedic
HPC – Valproat



12.01.2024 EMA
Valproate – safety measures



12.12.2018 Swissmedic
DHPC – Valproat



22.01.2024 MHRA
Valproate – safety measures



23.8.2023 Swissmedic
DHPC – Valproat



23.04.2024 EMA
Valproate PASS EUPAS34201



Die Schulungsmaterialien sind erhältlich bei den Zulassungsinhaberinnen von Valproat-haltigen Arzneimitteln sowie über die Swissmedic-Website: [DHPC -Valproat und aktualisierte Schulungsmaterialien](#).

Abkürzungen

DHPC Direct Healthcare Professional Communication (direkte Mitteilung an medizinische Fachpersonen)

EMA Europäische Arzneimittel-Agentur

GABA Gamma-Aminobuttersäure

HDAC Histon-Deacetylasen

MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (britische Arzneimittelbehörde)

NMDA N-Methyl-D-Aspartat

PASS Post-Authorisation Safety Study (Sicherheitsstudie nach der Zulassung)

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

NDD Neurodevelopmental Disorder (Neurologische Entwicklungsstörung)

ASD Autism Spectrum Disorder (Autismus-Spektrum-Störung)

Literatur

- 1**
Tomson T et al., Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):210-218.
- 2**
Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;2013(6):CD010611.
- 3**
Owens MJ et al., Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:17-24.
- 4**
Ghodke-Puranik Y et al., Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Apr;23(4):236-41.
- 5**
Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet.* 1980 Jan-Feb;5(1):67-83.
- 6**
Froescher W et al., Protein binding of valproic acid in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsia.* 1984 Apr;25(2):244-9.
- 7**
Weston J et al., Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
- 8**
Petersen I, et al., Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017;9:95-103.
- 9**
AIPS, Depakine® Chrono, Fachinformation, Aktualisierung 11.2023, verfügbar unter [Swissmedic.info.ch](http://www.swissmedic.ch/info)
- 10**
Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, <https://www.lecrat.fr/>
- 11**
Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun;84(6):637-43.
- 12**
Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52.
- 13**
Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD010236.
- 14**
Wiggs KK et al., Antiepileptic medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology.* 2020;95(24):e3232-e40.
- 15**
Göttlicher M et al., Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001 Dec 17;20(24):6969-78.
- 16**
Phiel CJ et al., Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem.* 2001 Sep 28;276(39):36734-41.
- 17**
DHPC – Valproat: Risiko kongenitaler Missbildungen und von Entwicklungsstörungen bei der Exposition während der Schwangerschaft, 13.03.2015, [Swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-archiv/dhpc--valproat--depakine--depakine-chrono--valproate-chrono-z.html), verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-archiv/dhpc--valproat--depakine--depakine-chrono--valproate-chrono-z.html>
- 18**
HPC – Valproat: Risiken während der Schwangerschaft – Ausgabe einer Patientenkarte, 12.10.2016, [Swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-archiv/hpc-valproat-und-verwandte-substanzen-2016.html), verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-archiv/hpc-valproat-und-verwandte-substanzen-2016.html>
- 19**
DHPC – Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, 12.12.2018, [Swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-dhpc-valproat-depakine-depakine-chrono-valproate-chrono-sanofi.html), verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-dhpc-valproat-depakine-depakine-chrono-valproate-chrono-sanofi.html>
- 20**
PASS Studie; verfügbar unter <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>
- 21**
DHPC – Potenzielles Risiko für Kinder, deren Väter den Wirkstoff Valproat eingenommen haben, 23.08.2023, [Swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch), verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-dhpc-valproat.html>

- 22**
Day J et al., Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype. *Am J Stem Cells*. 2016 May 15;5(1):11-8.
- 23**
Dong E, Chen Y, Gavin DP, Grayson DR, Guidotti A. Valproate induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain. *Epigenetics*. 2010 Nov-Dec;5(8):730-5. doi: 10.4161/epi.5.8.13053. Epub 2010 Nov 1.
- 24**
Milutinovic S, D'Alessio AC, Detich N, Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis*. 2007 Mar;28(3):560-71. doi: 10.1093/carcin/bgl167. Epub 2006 Sep 28.
- 25**
de Campos Vidal B, Mello MLS. Sodium valproate (VPA) interactions with DNA and histones. *Int J Biol Macromol*. 2020 Nov 15;163:219-231. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.265. Epub 2020 Jun 30.
- 26**
DHPC – Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern – Neue Massnahmen zum potenziellen Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, 18.03.2024, Swissmedic, verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-dhpc-valproat-2.html>

Kann eine Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten ohne einen Diabetes mellitus auftreten?

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Gliflozine wie Dapagliflozin, Empagliflozin und Canagliflozin sind selektive Inhibitoren des Natrium-Glucose-Co-Transporters 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2-Inhibitoren) und wurden initial als orale Antidiabetika entwickelt. Der SGLT2-Rezeptor wird vorwiegend in der Niere exprimiert und ist für 80–90 % der Glukose-Rückresorption aus dem glomerulären Filtrat in den Blutkreislauf verantwortlich (1). Gliflozine reduzieren insulinunabhängig die renale Glukose-Rückresorption. Die dadurch erhöhte Glukoseausscheidung über den Urin führt zu einer osmotischen Diurese, und über einen diuretischen Effekt zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks. Gliflozine reduzieren zudem die Natrium-Rückresorption und verstärken den Natriumtransport zum distalen Tubulus. Dies kann verschiedene physiologische Funktionen beeinflussen, unter anderem: Erhöhung des tubuloglomerulären Feedbacks und Reduktion des intraglomerulären Drucks, Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens, Herabregulierung der Sympathikusaktivität und Reduktion der Belastung der linksventrikulären Wand sowie den Erhalt der Nierenstruktur und -funktion (2).

Die Indikation für Dapagliflozin wurde 2021 erweitert zur Behandlung von Patienten mit chronischer symptomatischer linksventrikulärer Herzinsuffizienz sowie Senkung der Progression einer chronischen Nierenerkrankung unabhängig davon, ob eine Diabeteserkrankung vorliegt oder nicht. Kurz darauf folgte diese Indikationserweiterung für Empagliflozin.

Viele der bekannten und häufigen unerwünschten Wirkungen der Gliflozine sind Folge der erhöhten Glukoseausscheidung im Urin. Dazu gehören Harnwegsinfektionen, Vulvovaginitis und Balanitis sowie verwandte Infektionen des Genitalbereichs.

Eine klinisch wichtige unerwünschte Wirkung bei der Anwendung von Gliflozinen bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die Auslösung einer Ketoazidose in bestimmten Risikosituationen (3). Hierbei handelt es sich um eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Stoffwechselstörung, die eine sofortige Hospitalisierung erfordert.

Der Mechanismus einer Ketoazidose unter Gliflozinen ist multifaktoriell und beinhaltet mehrere physiologische Prozesse:

1. Reduzierter Insulinspiegel: Die blutzuckersenkende Wirkung kann zu niedrigeren Insulinspiegeln führen, da weniger Glukose für den Stoffwechsel zur Verfügung steht, was den Körper dazu anregt, Fett als alternative Energiequelle zu nutzen.
2. Erhöhte Lipolyse: Die reduzierten Insulinspiegel und erhöhten Glukagonspiegel stimulieren den Abbau von Fett im Fettgewebe (Lipolyse), was zu einer erhöhten Produktion von Fettsäuren führt. Die Leber wandelt diese Fettsäuren in Ketone (wie Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat) um, die als alternative Energiequelle vom Körper genutzt werden.
3. Euglykämische Ketoazidose: Im Gegensatz zur typischen diabetischen Ketoazidose (DKA), die bei Patienten mit Diabetes auftritt und durch hohe Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist, können SGLT2-Inhibitoren zu einer euglykämischen Ketoazidose führen. Dieser Zustand tritt auf, wenn die Ketonspiegel signifikant ansteigen, während die Blutzuckerspiegel normal oder nur leicht erhöht sind. Der euglykämische Zustand kann die Diagnose und Behandlung der Ketoazidose verzögern, da das übliche Warnzeichen «hoher Blutzucker» weniger ausgeprägt oder abwesend ist.

4. Weitere Faktoren wie Dehydratation, reduzierte Nahrungsaufnahme, operative Eingriffe können das Risiko einer Ketoazidose erhöhen.

Dabei ist zu bedenken, dass Gliflozine unabhängig vom Diabetes-Status die Ketogenese induzieren können. Das Auftreten einer klinisch manifesten Ketoazidose unter Gliflozinen ist bei Patienten ohne Diabetes mellitus zwar weniger wahrscheinlich, es wurden aber auch sehr selten Fälle bei solchen Patienten berichtet (4, 5, 6). Zudem kann bei der Verordnung von Gliflozinen bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz auch ein bislang unerkannter Diabetes mellitus vorliegen (7).

Es ist daher wichtig, dass alle Patienten, die Gliflozine einnehmen, über die Anzeichen und Symptome einer Ketoazidose informiert sind. Zu den Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Tachypnoe und Müdigkeit. Wenn diese Symptome auftreten, sollte bei diesen Patienten unabhängig vom Blutzuckerspiegel umgehend ein Test auf Ketonkörper im Blut durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Ketoazidose sollten die Gliflozine abgesetzt, der Zustand des Patienten beurteilt und eine sofortige Behandlung eingeleitet werden. Anders als bei gängigen Medikamenten, wird das Absetzen von Gliflozinen drei Tage vor einem längeren operativen Eingriff empfohlen (8, 9).

Die Indikationserweiterungen für Dapagliflozin und Empagliflozin bieten neue Behandlungsperspektiven für Patienten mit Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung. Diese Entwicklungen repräsentieren einen bedeutenden Fortschritt in der kardiovaskulären und nephrologischen Therapie. Dennoch erfordert die Anwendung dieser Medikamente eine umfassende Überwachung und ein proaktives Management, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Literatur

- 1**
Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM: Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 61: 2087–2097, 2018
- 2**
Fachinformation Jardiance®, Stand der Informationen September 2023
- 3**
DHPC – Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin Hydrochlorid), Forxiga® (Dapagliflozin), Jardiance® (Empagliflozin) [DHPC – Invokana® \(Canagliflozin\), Vokanamet® \(Canagliflozin/Metformin Hydrochlorid\), Forxiga® \(Dapagliflozin\), Jardiance® \(Empagliflozin\) \(swiss-medic.ch\)](#)
- 4**
Annabelle G. Hayes, Lisa M. Raven, Alexander Viardot, Eugene Kotlyar, Jerry R. Greenfield; SGLT2 Inhibitor–Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care* 2 January 2024; 47 (1): e4–e5. <https://doi.org/10.2337/dc23-1903>
- 5**
Umapathysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47 (1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163. PMID: 37988720; PMCID: PMC10733652.
- 6**
Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *A A Pract*. 2022 Mar 9;16 (3): e01570. doi: 10.1213/XAA.0000000000001570. PMID: 35285818; PMCID: PMC9323548.
- 7**
Raven, L.M., Muir, C.A. and Greenfield, J.R. (2023), Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust*, 219: 293-294. <https://doi.org/10.5694/mja2.52067>
- 8**
Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1284-1291. doi: 10.2215/CJN.17621120. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33563658; PMCID: PMC8455044
- 9**
FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (fda.gov). 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.

DRESS: Eine schwerwiegende, arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktion

Tugce Akyüz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Einleitung

Das DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), auch bekannt als DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome), ist eine durch Arzneimittel ausgelöste, schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion, die durch eine Beteiligung der inneren Organe gekennzeichnet ist (1). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig, um mögliche Komplikationen zu verhindern.

Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz für DRESS zwischen 1 von 1'000 und 1 von 10'000 Arzneimittelexpositionen liegt (2). Die tatsächliche Inzidenzzahl ist jedoch nicht abschliessend bekannt. Dies wohl auch, weil das DRESS häufig unterdiagnostiziert wird (1). Die Mortalität wird zwischen 3,8 und 10 % angegeben, wobei vor allem fulminante Hepatitiden und Lebernekrosen eine Rolle spielen (1).

Das typische klinische Bild eines DRESS lässt sich nicht einfach beschreiben, da die Symptome sehr vielfältig sein können. Die Latenzzeit zwischen Einnahme bzw. Anwendung des verdächtigen Arzneimittels bis zum Auftreten eines DRESS dauert in den meisten Fällen zwischen 2 bis 6 Wochen (1). Gewöhnlicherweise beginnt das DRESS mit Prodromalsymptomen wie Fieber, Pruritus und Lymphknotenvergrösserung (2). Danach folgen Hautreaktionen (meist morbilliform), Gesichtssödem und eine Beteiligung der inneren Organe (z. B. Leber, Niere, Lunge). Gleichzeitig können bei Patienten mit DRESS Laborauffälligkeiten wie Leukozytose, atypische Lymphozyten, Eosinophilie sowie veränderte Leber- und Nierenparameter festgestellt werden (1).

Die Pathophysiologie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Allerdings wurde beobachtet, dass das DRESS

eher bei genetisch prädisponierten Personen mit bestimmten HLA Allelen (human leukocyte antigen) auftritt. Bekannt ist auch, dass eine Immunreaktion gegen das ursächliche Arzneimittel zur Reaktivierung von Virusinfektionen (z. B. Humanes Herpesvirus 6, HHV 6) mit T-Lymphozyten-vermittelten Entzündungsreaktionen und zu Gewebsschäden führen kann (1–2).

Aufgrund der Vielzahl an Symptomen kann die Diagnosestellung eines DRESS herausfordernd sein. Nicht selten kommt es zu Fehldiagnosen, weil die Symptome einer infektiösen Krankheit ähneln können (3). Besonders schwierig wird die Diagnose aufgrund der unterschiedlichen Hautmanifestationen. Dadurch ist die Abgrenzung zu anderen schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen in der Praxis nicht immer eindeutig. Ein Validations-Score, der auf den RegiSCAR Kriterien beruht, kann die korrekte Diagnose erleichtern. In diesen Score fliessen sowohl die klinischen Befunde als auch die Laboruntersuchungen mit ein (4).

Ein weiterer Grund für die verzögerte Diagnosestellung ist die lange Latenzzeit. Dies hat häufig zur Folge, dass das ausgelöste Arzneimittel nicht rechtzeitig als Ursache in Betracht gezogen und damit nicht sofort abgesetzt wird. Insbesondere ist es schwierig, das auslösende Arzneimittel bei Polypharmazie-Patienten zu identifizieren. Dies wiederum verzögert den Beginn einer rechtzeitigen Behandlung (5), die in der Regel zunächst mit systemischen Kortikosteroiden erfolgt (2, 5).

Arzneimittelgruppen, die ein DRESS auslösen können, sind beispielsweise Antikonvulsiva, Antibiotika, Antineoplastika sowie nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) (siehe Tabelle 1).

In der Schweiz sind mindestens 100 Wirkstoffe auf dem Markt, die gemäss Schweizer Arzneimittelinformation mit einem DRESS in Verbindung gebracht werden (6).

Tabelle 1: In der Schweiz zugelassene Wirkstoffe, die gemäss Schweizer Arzneimittelinformation mit einem DRESS in Verbindung gebracht werden (Liste nicht abschliessend) (6).

Medical product group	Active substance
Anticonvulsants	Carbamazepine, cenobamate, eslicarbazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, valproic acid, zonisamide
Antibiotics	Amoxicillin, azithromycin, aztreonam, benzylpenicillin, cefaclor, cefazolin, cefepime, cefpodoxime, ceftaroline, ceftazidime, ceftobiprole, ceftolozane, ceftriaxone, cefuroxime, clarithromycin, clindamycin, daptomycin, doxycycline, ertapenem, flucloxacillin, imipenem, meropenem, minocycline, sodium fusidate, nitrofurantoin, norfloxacin, phenoxymethylpenicillin, piperacillin, sulfamethoxazole-trimethoprim, teicoplanin, vancomycin
Antineoplastics	Apalutamide, alpelisib, atezolizumab, bendamustine, cabozantinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, ipilimumab, lenalidomide, pembrolizumab, pomalidomide, temozolomide, trametinib, tremelimumab, vemurafenib, vismodegib
NSAIDs	Acemetacin, acetylsalicylic acid, carbasalate calcium, celecoxib, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etodolac, etoricoxib, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketorolac, lysine acetylsalicylate, mefenamic acid, naproxen, nimesulide, piroxicam, tenoxicam
Proton-pump inhibitors	Dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole
Others	Allopurinol, febuxostat, metamizole

Schlussfolgerungen

Das DRESS ist eine lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel ausgelöst werden kann. Eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen (Fieber, Gesichtsoedem, Lymphadenopathie, Ausschlag und Beteiligung innerer Organe) und eine lange Latenzzeit erschweren eine rechtzeitige Diagnose.

Um mögliche schwerwiegende Komplikationen zu verhindern, sollte bei Patienten, die unter einer medikamentösen Therapie Hautreaktionen in Verbindung mit typischen systemischen Reaktionen entwickeln, ein DRESS in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Medizinische Fachpersonen sind aufgerufen, schwere und/oder bislang unbekannte Nebenwirkungen an Swissmedic zu melden. Bitte nutzen Sie dafür das Elektronische Vigilance-Meldeportal «EIViS».

Literatur

- 1**
Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673.
- 2**
Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1243. doi: 10.3390/ijms18061243.
- 3**
Bircher, Andreas J., Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom (DRESS). *Swiss Med Forum*; 2019. Verfügbar unter: [Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom \(DRESS\) \(swisshealthweb.ch\)](#) [abgerufen am 27.02.2024].
- 4**
Chen, Y. C., Cho, Y. T., Chang, C. Y., & Chu, C. Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica sinica.* 2013 Dec 31(4):196-204. doi: 10.1016/j.dsi.2013.09.006.
- 5**
Alotaibi M. Drug-Induced Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Review. *Cureus.* 2023 Mar 2;15(3): e35701. doi: 10.7759/cureus.35701.
- 6**
Arzneimittelinformation-Publikationssystem (AIPS). Swissmedic. Verfügbar unter: [www.swissmedicinfo.ch](#) [abgerufen am 01.03.2024].

Regulatory

Public Consultation zur ICH-Guideline E2D(R1) in der Schweiz eröffnet

Wissenschaftliche Guideline

Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

Valeriu Toma

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Swissmedic hat die Public Consultation für die Guideline E2D(R1) des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH Guidelines) eröffnet. Frist für die Einreichung von Kommentaren ist der 22. Juni 2024.

Die ICH-Guideline E2D wurde im Mai 2003 mit dem Ziel veröffentlicht, ein international standardisiertes Verfahren zu ermöglichen, das die Qualität der Informationen zur Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung verbessert und die Prozeduren zum Sammeln und Melden dieser Informationen harmonisiert. Das Dokument enthält Leitlinien zu Definitionen und Standards für das Datenmanagement und für das Melden von Sicherheitsinformationen, sowie zu «Good Practices» für das Case Management. Seit der Veröffentlichung der ursprünglichen Leitlinie sind neue Quellen von Sicherheitsinformationen nach der Zulassung entstanden oder solche Quellen werden häufiger genutzt (z. B. digitale Plattformen, Marktforschungsprogramme, Programme zur Patientenunterstützung). Diese Quellen unterscheiden sich in ihren Eigenschaften und ihrem Beitrag zur Qualität der gesammelten Informationen.

Die revidierte Version der ICH-Guideline E2D(R1), die zur Public Consultation vorgelegt wird, enthält Aktualisierungen von Definitionen, Standards und regulatorischen Vorgaben für das Management und für die Meldung von Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln. Ziel ist eine wirkungsvolle Überwachung der Sicherheit

von Arzneimitteln unter Berücksichtigung der aktuellen Praxis und Bedürfnisse. In einer Erläuterung zur Step 2 E2D(R1) Public Consultation werden die vorgeschlagenen Aktualisierungen am Meldeformat ICH E2B(R3) für Einzelfallmeldungen detailliert erklärt. Damit können Fälle aus verschiedenen Datenquellen besser kategorisiert werden.

Stakeholder in der Schweiz haben bis zum 22. Juni 2024 Zeit, zum Entwurf der Guideline E2D(R1) Stellung zu nehmen. Kommentare können mit dem vom ICH vorgegebenen Rückmeldeformular an networking@swissmedic.ch gesendet werden. Die Stakeholder erhalten eine Bestätigung des Erhalts der Kommentare, jedoch keine Rückmeldung zu den einzelnen Kommentaren. Nach Abschluss der Public Consultation werden die eingegangenen Kommentare in den zuständigen ICH-Arbeitsgruppen diskutiert und gegebenenfalls berücksichtigt.

Die Links zur Guideline und zum Rückmeldeformular sind auf der folgenden Seite zu finden:

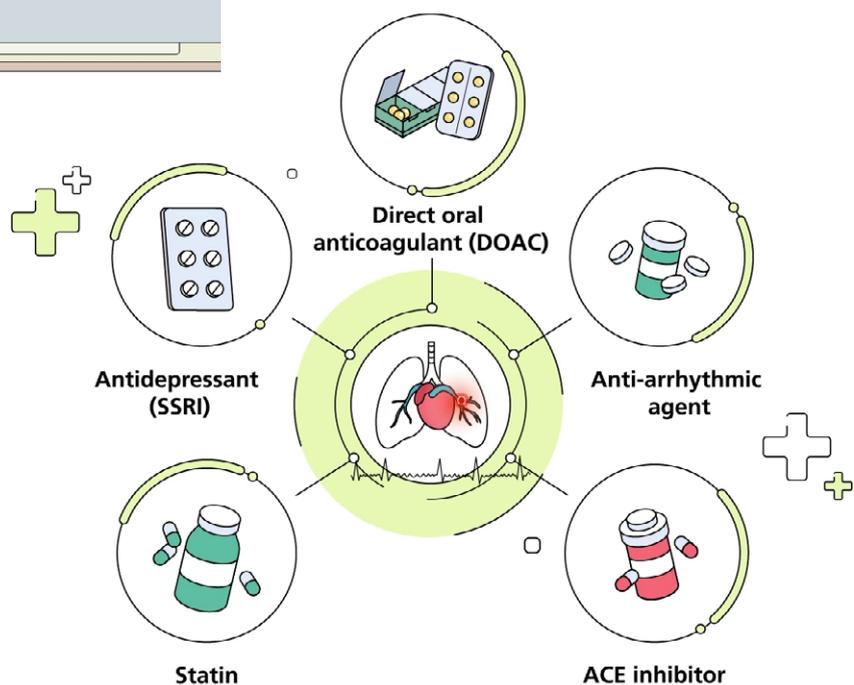
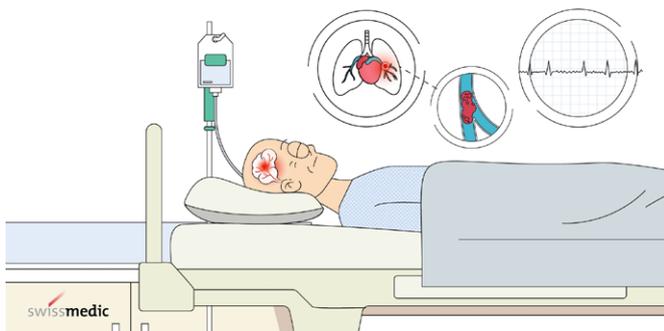
[International Council for Harmonisation \(ICH\)](#)

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Erklärvideo für medizinische Fachpersonen

Meldungen von medizinischen Fachpersonen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach wie vor eine der wichtigsten Informationsquellen in der Arzneimittelsicherheit. Diese Meldungen tragen entscheidend dazu bei, Hinweise auf bislang unbekannte oder unzureichend beschriebene Arzneimittelrisiken zu erhalten. Aufgrund der Bedeutung der Meldungen für die Sicherheit von Patientinnen und Patienten gibt es für medizinische Fachpersonen in der Schweiz eine gesetzliche Verpflichtung, schwerwiegende sowie bislang unbekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) an Swissmedic zu melden.

In unserem neuen 4-minütigen [Erklärvideo](#) wird anhand eines konkreten Beispiels aufgezeigt, warum Meldungen von medizinischen Fachpersonen eine so grosse Bedeutung haben. Ausserdem erfahren Sie, wie Sie bei einer Meldung konkret vorgehen müssen und was mit der Meldung im Weiteren geschieht.



Pharmacovigilance im Blickpunkt

Aus Nebenwirkungsmeldungen lernen – Fälle aus der Pharmacovigilance

28.05.2024

Daptomycin und eosinophile Pneumonie



29.09.2023

Parenterale Eisenpräparate und Hypophosphatämie



03.05.2024

Arzneimittel-Wechselwirkungen von Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) mit bestimmten Immunsuppressiva



11.08.2023

Tizanidin und klinisch relevante Wechselwirkungen



22.04.2024

Risiko der Überdosierung von Methotrexat durch Anwendungsfehler



07.07.2023

Betaseptic und Verbrennungen



19.02.2024

Enzephalitis/Meningoenzephalitis nach Impfung gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)



01.06.2023

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC) und thromboembolische Ereignisse



22.12.2023

Orale Kontrazeptiva und Depression



09.05.2023

Metamizol und Agranulozytose



17.11.2023

Hypotone-hyporesponsive Episode und Impfungen der Grundimmunsierung bei Kleinkindern



11.04.2023

Loperamid und absichtliche Überdosierung



Erfahren Sie mehr auf unserer Webseite:
www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight

Healthcare Professional Communication

23.05.2024

DHPC – Entocort CIR (Budesonidum)

Fehlerhafte Dosierungsangabe im französischen Text der Packungsbeilage für die Langzeitanwendung zur Erhaltung der Remission bei Morbus Crohn

08.05.2024

HPC – Mydocalm (Tolperison)

Tolperison: Einschränkung der Indikation und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen

30.04.2024

HPC – Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel

Pseudoephedrin: Mögliches Risiko für posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) und reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)

24.04.2024

DHPC – Etoposid Sandoz® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wichtige Sicherheitsmitteilung: Risiko für infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen bei Verabreichung von Etoposid Sandoz®, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, mit Inline-Filtern

03.04.2024

HPC – Opioide (Alfentanil, Buprenorphin, Codein, Diamorphin, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Levomethadon, Methadon, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Pethidin, Remifentanil, Sufentanil, Tapentadol, Tramadol) «Boxed Warning»

19.03.2024

DHPC – Topiramat (Topamax®, Topiramat-Mepha Teva, Topiramat Sandoz®, Topiramat Spirig HC®)

Aktualisierung der Arzneimittelinformation bezüglich Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie die Implementierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms

18.03.2024

DHPC – Valproat (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern

31.01.2024

DHPC – Ultracain® D-S forte (articaini hydrochloridum / adrenalinum)

Aktualisierung der Arzneimittelinformation

08.01.2024

DHPC – Simulect (Basiliximabum)

Update – Wichtige Produktinformation zu Simulect Injektionspräparat 10 mg und 20 mg

05.01.2024

DHPC – Comilorid-Mepha® / Comilorid-Mepha® mite (amiloridi hydrochloridum anhydricum)

Sicherheitsrelevante Informationen zum Produkt Comilorid-Mepha® 5mg/50mg Tabletten, Comilorid-Mepha® mite 2.5mg/25mg Tabletten

22.12.2023

DHPC – Mifegyne (Mifepristonum)

Sicherheitsrelevante Informationen zum Produkt Mifegyne, Tabletten, 200mg und Mifegyne, Tabletten 600mg

22.12.2023

DHPC – Ultiva (Remifentanilum)

Empfohlene Vorsichtsmassnahme bei der Anwendung von Ultiva

22.12.2023

DHPC – Hycamtin (Topotecanum)

Sicherheitsrelevante Informationen zur Anwendung von Hycamtin Lyophilisat

22.12.2023

DHPC – Benlysta (Belimumabum) / Zovirax (Aciclovirum) / Xevudy (Sotrovimabum)

Sicherheitsrelevante Informationen

Allgemeine Mitteilungen

17.05.2024

Regulatory & Beyond 2024

Save the Date (26. November 2024)

17.05.2024

Publikation mit Swissmedic-Beteiligung zur Risikobewertung von Nitrosamin-Verunreinigungen

Wissenschaftlicher Artikel zur Entwicklung und Anwendung des «Carcinogenic Potency Categorization Approach» (CPCA) veröffentlicht

15.04.2024

Paclitaxel-beschichtete Ballone und Paclitaxel-eluierende Stents

Potentielle Assoziation mit erhöhter Mortalität nicht bestätigt

26.03.2024

Swissmedic warnt vor dem illegalen Arzneimittel «Lemon Bottle» Lipolyse-Lösung

Die «Lemon Bottle» Lipolyse-Lösung ist in der Schweiz nicht verkehrsfähig und darf weder verkauft noch angewendet werden

25.03.2024

Einreise in die Schweiz mit Medikamenten

Verschiedene Regelungen für verschiedene Kategorien

18.03.2024

Zulassungen und Arzneimittelsicherheit Tierarzneimittel

2023 Jahresübersicht

06.03.2024

Fencheltee für Schwangere, Säuglinge und Kinder unter 4 Jahren

Vorläufige Empfehlung von Swissmedic

04.03.2024

Zulassungen von Komplementär- und Phytoarzneimitteln 2023

Der Bericht der Abteilung KPA vermittelt eine Übersicht über neu zugelassene Arzneimittel aus dem Jahr 2023.

04.03.2024

Public Consultation zur ICH Guideline E2D(R1) in der Schweiz eröffnet

Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

21.02.2024

Haemovigilance Jahresbericht 2022

Auswertung der Haemovigilance Meldungen aus dem Jahr 2022

12.02.2024

Zulassungen von Humanarzneimitteln mit neuem Wirkstoff und Indikationserweiterungen 2023

41 Humanarzneimittel mit neuen Wirkstoffen zugelassen

08.02.2024

Illegal importierte Arzneimittel: Über zwei Drittel Erektionsförderer

Zahl der illegal eingeführten Arzneimittel ist konstant geblieben

01.02.2024

Freiwillige Vorankündigung von Neuanmeldungen mit neuer aktiver Substanz für Humanarzneimittel

Die Vorankündigung von Neuanmeldung mit neuer aktiver Substanz ermöglicht Swissmedic eine frühzeitige Ressourcenplanung und unterstützt die effiziente Gesuchsabwicklung

30.01.2024

Aktualisierte Anforderungen zum Umgang mit möglichen Nitrosamin-Verunreinigungen in Arzneimitteln

Risikobewertungsmassnahmen für Nitrosamine
Drug Substance-Related Impurities (NDSRI) präzisiert

15.01.2024

Anpassung der Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Arzneimittel mit komplexer, heterogener Struktur des bekannten chemischen Wirkstoffs können als Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff (BWS, mit oder ohne Innovation) gelten

15.01.2024

Anpassung der Wegleitung Befristete Zulassung Humanarzneimittel

Präzisierung des Begriffs «gleichwertiges Arzneimittel» sowie Zeitpunkte Kriterienprüfung befristete Zulassung

15.01.2024

Anpassung der Wegleitung Beschleunigtes Zulassungsverfahren

Optimierung des Antragsverfahrens für die Durchführung eines Beschleunigten Zulassungsverfahrens (BZV)

15.01.2024

Anpassung der Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG

Die Wegleitung Zulassung Humanarzneimittel HMG sowie das Formular Informationen bei Antrag Art. 13 HMG wurden überarbeitet

15.01.2024

Anpassung der Wegleitung Zulassung nach Art. 14 Abs. 1 Bst. abis-quater HMG

Erläuterungen zur Einteilung in die Abgabekategorie und Präzisierung zu den Anforderungen an die Gesuchsdokumentation bei Zulassungen nach Art. 14 Abs.1 Bst. abis-quater HMG

10.01.2024

Die EFK stellt Swissmedic ein doppeltes gutes Zeugnis aus

Swissmedic laut EFK effizient, kompetitiv und funktional unterwegs

03.01.2024

Neue Organisationsstruktur mit eigenem Bereich Überwachung Medizinprodukte – Eveline Trachsel wird Leiterin des Bereichs Zulassung und Vigilance Arzneimittel

Swissmedic stellt die Weichen für die Zukunft

01.01.2024

Neue Wegleitung Einfuhr eines Humanarzneimittels nach Art. 14 Abs. 2 und 3 HMG (Parallelimport)

Vereinfachung des Parallelimports von bereits in der Schweiz zugelassenen Humanarzneimitteln

28.12.2023

Swissmedic lässt Beyfortus zur RSV-Prophylaxe für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder zu
Medienmitteilung

13.12.2023

Neues Arbeitsteilungsverfahren für prioritäre Gesuche im Rahmen des Access Consortiums

Promise Pilot Pathway

07.12.2023

Neue Wegleitung Arzneimittelsignale TAM

Die neue Wegleitung und das Formular zur Einreichung von Signalen für Tierarzneimittel sind verfügbar

Newsletter abonnieren

Abonnieren Sie die Swissmedic Vigilance-News und registrieren Sie sich beim Newsletter Arzneimittelsicherheit.

Sie erhalten laufend per E-Mail neue Informationen aus der Pharmacovigilance (Healthcare Professional Communication) und Marktkontrolle (Chargenrückrufe, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter

Kennen Sie das Magazin «Visible»?

«Visible» erscheint zweimal jährlich mit Themen rund um die vielfältigen Tätigkeiten von Swissmedic. Jetzt kostenlos abonnieren!

www.swissmedic.ch/ueber-uns-publikationen-visible



Scannen Sie den QR-Code und verbinden Sie sich mit Swissmedic auf den sozialen Medien!



Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Hallerstrasse 7
3012 Bern
Schweiz
www.swissmedic.ch