



# Vigilance-News

Edition 33 – November 2024

## Impressum

### Redaktionsteam

Tugce Akyüz, Helena Bill,  
Eva Eyal, Thomas Stammschulte,  
Stephanie Storre

### Autoren Swissmedic

Victoria Ahnert, Tugce Akyüz,  
Eva Eyal, Cedric Müntener,  
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,  
Thomas Stammschulte, Emilie Stauffer,  
Stephanie Storre, Valeriu Toma

### Autoren Regionale Pharmacovigilance- Zentren (RPVZ)

Für das RPVZ Lausanne: Françoise Livio  
Für das RPVZ Genf: Maja Ratajczak Enselme,  
Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,  
Caroline Samer

### 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 allen Beteiligten 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](mailto: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

<b>Editorial</b>	<b>4</b>	<b>Statistischer Überblick 2023</b>	<b>28</b>
<b>Arzneimittelsicherheit und Fallberichte</b>	<b>5</b>	Pharmacovigilance: Humanarzneimittel	28
Auswirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	5	Vaccinovigilance	33
Lithium-Exposition während der Schwangerschaft – Erfahrungen eines regionalen Pharmacovigilance-Zentrums	9	Vigilance der Tierarzneimittel	37
Brugada-Syndrom: der Fall Bupropion	15	<b>Informationen auf der Webseite von Swissmedic</b>	<b>38</b>
Verstärkte Warnhinweise zu den Risiken einer übermässigen Anwendung von SABA	18	Pharmacovigilance im Blickpunkt	38
Medikationsfehler im Zusammenhang mit niedrig dosiertem Methotrexat: Eine Analyse der Spontanmeldungen nach der Direct Healthcare Professional Communication im Jahr 2016	21	Healthcare Professional Communication	39
		Allgemeine Mitteilungen	40
<b>Regulatory</b>	<b>25</b>		
Das überarbeitete Auto-Narrative in der Swissmedic PV-Datenbank	25		

## Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Jeweils in der Herbstausgabe der Vigilance-News veröffentlicht Swissmedic die Jahresstatistiken zu den Einzelfallmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Arzneimitteln sowie zu den AEFI (*adverse events following immunization*) bei den Impfstoffen. Bei Swissmedic werden die Daten der Einzelfallmeldungen von medizinischen Fachpersonen, Patienten / betreuenden Personen bzw. Anwendern (bei Tierarzneimitteln) sowie von den pharmazeutischen Firmen erfasst und evaluiert. Neu in dieser Ausgabe finden Sie ebenfalls eine ausführliche statistische Übersicht der Meldungen zu den anderen Arzneimitteln, die - neben Impfstoffen - beim Menschen eingesetzt werden.

Bei den Einzelfallmeldungen (engl. *Individual Case Safety Report*, ICSR) über unerwünschte Arzneimittelwirkungen ist ein sogenannter «Case Narrative» ein wichtiger Bestandteil, um die Meldungen besser interpretieren zu können. Im «Case Narrative» wird ein Fall in Freitextform mit den wesentlichen Details beschrieben. Swissmedic hat einen «Narrative» entwickelt, der «halb-automatisch» einen gut lesbaren Freitext aus den strukturierten Daten in einer Meldung generiert. Dieser neu entwickelte Freitext wird in einem Beitrag vorgestellt.

Seit vielen Jahren werden geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit und der Sicherheit von Arzneimitteln diskutiert. Ein Artikel beschäftigt sich mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Reaktion auf medikamentöse Behandlungen, vor allem bezüglich Pharmakokinetik und -dynamik.

Ebenfalls von besonderem Interesse ist der Umgang mit Arzneimitteln bei Schwangeren. Das Regionale Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) in Genf hat Daten zur Lithium-Exposition während der Schwangerschaft erfasst und beurteilt.

Die Bedeutung der Pharmakovigilanz wird oft bei neu zugelassenen Arzneimitteln betont, aber sie ist ebenfalls von Interesse bei Arzneimitteln, die bereits seit Langem in Gebrauch sind und scheinbar ein bekanntes Sicherheitsprofil haben. Erst vor kurzem wurden die Warnhinweise zum übermässigen Gebrauch von SABA (kurzwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika), wie Salbutamol, Fenoterol und Terbutalin, bei Asthma verstärkt. Ein anderer Artikel befasst sich mit dem Risiko «Brugada-Syndrom», das unter Bupropion, einem Wirkstoff, der zur Behandlung von depressiven Episoden und zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit indiziert ist, aufgetreten ist.

Trotz Warnhinweisen und risikomindernden Massnahmen wie DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) kommt es leider immer wieder zu Medikationsfehlern. Swissmedic hat die Daten der Spontanmeldungen zu niedrig dosiertem Methotrexat analysiert und diskutiert.

Swissmedic fordert Sie weiterhin dazu auf, Meldungen von UAW und AEFI einzureichen. Alle Informationen zur Meldungseingabe finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, eine interessante Lektüre und alles Gute für den bevorstehenden Winter.

### **Eva Eyal**

Redaktorin der Swissmedic Vigilance-News

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic,  
Bern, Schweiz

# Arzneimittelsicherheit und Fallberichte

## Auswirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Françoise Livio<sup>1</sup>, Frédérique Rodieux<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Klinische Pharmakologie, Departement für Medizin, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

<sup>2</sup> Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

### Einleitung

Der Einfluss von Geschlecht und Gender im Bereich der Medizin, insbesondere im Zusammenhang mit der Behandlung mit Arzneimitteln, ist ein sehr aktuelles Thema. Der vorliegende Artikel befasst sich vor allem mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Reaktion auf medikamentöse Behandlungen.

Der Ursprung des Geschlechtsdimorphismus geht zurück bis zur Befruchtung und zur nachfolgenden Entwicklung eines Embryos, der die Geschlechtschromosomen XX oder XY trägt. In der Medizin werden Unterschiede in der Häufigkeit und Schwere bestimmter Erkrankungen auf diesen Dimorphismus zurückgeführt: Beispielsweise sind Autoimmunerkrankungen bei Frauen häufiger, während Gicht bei Männern häufiger auftritt. Die mit COVID-19 verbundene Morbidität und Mortalität ist bei Männern signifikant höher, was teilweise durch biologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern erklärt wird (Modulation des Immunsystems und der Expression der ACE2-Rezeptoren, an die SARS-CoV-2 bindet, durch Sexualhormone) (1). Im Zusammenhang mit medikamentösen Behandlungen kann sich das Geschlecht auch auf die Pharmakokinetik (PK) und die Pharmakodynamik (PD) auswirken.

### Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pharmakokinetik

Es gibt zahlreiche anatomische, physiologische und biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die sich auf die PK auswirken können (Tabelle 1). Der Einfluss des Geschlechts auf die verschiedenen

PK-Parameter ist von den physikalisch-chemischen Eigenschaften und den Eliminationswegen des angewendeten Arzneimittels abhängig. Die schlussendliche Wirkung ist das Ergebnis der Einflüsse des Geschlechts auf die Phasen der Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung des Wirkstoffs.

Die Magen-Darm-Passage ist bei Frauen langsamer, deshalb kann die Aufnahme bestimmter Wirkstoffe verzögert sein, wie z. B. beim NSAR Ketoprofen (2). Auch die aufgenommene Menge kann je nach Geschlecht variieren: Bei vorpubertären Mädchen und Jungen, bei denen es keine Unterschiede in den Eisenspeichern oder im Hämoglobinspiegel gab, war die Aufnahme von oral eingenommenem Eisen bei den Mädchen signifikant höher (3).

Im Vergleich zu Männern ist die Körperzusammensetzung von Frauen durch einen höheren Fettanteil und einen geringeren Wassergehalt gekennzeichnet. Bei lipophilen Substanzen wirkt Körperfett als Reservoir, und Wirkstoffe können bei Frauen eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit aufweisen. Folglich ist auch die Zeit bis zum Erreichen des *Steady State* länger. Die maximale Plasmakonzentration von hydrophilen Wirkstoffen wiederum kann bei Frauen höher sein, da sich diese Arzneimittel in einem kleineren Volumen verteilen als bei Männern. Der Einfluss des Geschlechts auf die Verteilung ist jedoch begrenzt; er ist geringer als der Einfluss von Fettleibigkeit auf die Verteilung von lipophilen Wirkstoffen oder von fettfreier Körpermasse auf die Verteilung von hydrophilen Wirkstoffen.

Die *Clearance* (Metabolismus und Ausscheidung) ist der PK-Parameter, der am ausgeprägtesten durch das Geschlecht beeinflusst wird. Männer haben im Allgemeinen eine schnellere Clearance als Frauen, was auf die grösseren Ausscheidungsorgane (Leber, Nieren) und die unabhängig von der Grösse der Organe insgesamt höhere Enzymaktivität zurückzuführen ist. Da die Dosierungsempfehlungen für beide Geschlechter gleich sind und bis vor Kurzem auf PK-Studien basierten, die an Männern durchgeführt wurden, sind Frauen tendenziell systematisch überexponiert (4). Diese Überexposition ist in der Regel moderat, mit Konzentrationen von durch-

schnittlich +20 % im Vergleich zu Männern, was unter den interindividuellen Unterschieden bei einer moderaten Variabilität von rund 30 % liegt (5). Eine Ausnahme ist Zolpidem: Es wurde eine Exposition von +40–50 % bei Frauen festgestellt, was die FDA und Health Canada dazu veranlasste, die Dosierung bei Frauen ab 2013 zu halbieren (6, 7). Diese Empfehlung wurde von anderen Regulierungsbehörden, einschliesslich Swissmedic, nicht übernommen. Abgesehen davon wurde später in Frage gestellt, ob diese ungewöhnliche Entscheidung der FDA und von Health Canada sinnvoll war (8).

**Tabelle 1:** Anatomische, physiologische und biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Anatomy	Physiology	Biology
weight*	gastric pH**	alfa-1 glycoprotein acid*
height*	gastric acid output*	CYP1A2*, 2D6*, 2E1* ; 2C8* ; 2C9* ; 2C19 *
intestinal length**	gastro-intestinal transit time*	CYP3A4**
organ size*	cardiac output*	TPMT*, UGT*, DPD*, COMT*
muscle mass*	glomerular filtration rate*	p-glycoprotein*
body fat**	sex hormones***	alcohol dehydrogenase*

\*higher in men; \*\*higher in women; \*\*\* hormone-specific difference

CYP: cytochromes P-450; TPMT: thiopurine methyltransferase; UGT: UDP-glucuronosyltransferases; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; COMT: catechol-O-methyltransferase

## Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Pharmakodynamik

Es gibt auch bezüglich der PD Unterschiede zwischen den Geschlechtern, auch wenn diese weniger gut dokumentiert sind als PK-Unterschiede, da sie wahrscheinlich schwieriger zu untersuchen sind. In einer Studie wurde die maximale Wirksamkeit von Vasopressin (anti-diuretisches Hormon) bei niedrigeren Konzentrationen bei Frauen als bei Männern beobachtet, und Hyponatriämie trat bei Frauen häufiger auf (9). Die Unterdrückung der Cortisolsekretion trat bei Frauen bei niedrigeren Konzentrationen von Methylprednisolon auf als bei Männern (10). Bei gesunden Freiwilligen führte Chinidin bei gleichen Konzentrationen zu einer stärkeren QT-Verlängerung bei Frauen als bei Männern (11).

## Zusammenfassung

Das Geschlecht hat einen Einfluss auf das Ansprechen auf Arzneimittel, ist aber nur einer von mehreren Faktoren, und die PK-Variabilität innerhalb einer Population gleichen Geschlechts ist grösser als die PK-Variabilität zwischen den Geschlechtern. Viele Faktoren sind für die interindividuelle PK-Variabilität verantwortlich. Die wichtigsten sind die Nierenfunktion und die Leberfunktion, die bei der Verschreibung konsequent berücksichtigt werden müssen.

Dennoch sind Frauen im Vergleich zu Männern tendenziell höheren Wirkstoffkonzentrationen ausgesetzt. Obwohl diese Überexposition insgesamt moderat ist, ist sie wegen der systematischen Ausprägung problematisch und zumindest teilweise für die beobachtete signifikante Übervertretung von Frauen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich, da alle unerwünschten Wirkungen – in unterschiedlichem Ausmass – konzentrationsabhängig sind. Eine Studie über die Sicherheit neuer Arzneimittel ergab, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern 60 % mehr unerwünschte Wirkungen auftraten (12). In einer Studie zu verschiedenen Klassen von onkologischen Behandlungen waren Frauen von schweren unerwünschten Wirkungen um 34 % häufiger betroffen, wobei die überproportionale Vertretung bei Immuntherapien sogar 49 % erreichte (13). Schliesslich entzog die FDA zwischen 1997 und 2000 zehn Arzneimitteln aus Sicherheitsgründen die Zulassung, wobei acht dieser zehn Arzneimittel mit signifikant höheren Risiken für Frauen in Verbindung gebracht worden waren (14). Neben der Überexposition können auch andere, eher genderspezifische Faktoren zu den häufigeren unerwünschten Wirkungen bei Frauen beitragen. Dazu gehören Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Wirkungen (PD-Unterschiede), die Exposition gegenüber einer grösseren Anzahl von Arzneimitteln und eine grössere Bereitschaft zur Meldung von unerwünschten Wirkungen bei Frauen als bei Männern (15, 16, 17).

Lange Zeit beruhte die Entwicklung von Arzneimitteln, insbesondere in den frühen Phasen, auf männlichen Versuchspersonen, hauptsächlich wegen allfälligen teratogenen Wirkungen. Auch wenn die Beteiligung von Frauen an klinischen Studien in den letzten zwei Jahrzehnten allmählich zugenommen hat, sind Frauen in den Phasen I und II immer noch in der Minderheit. Dasselbe gilt für präklinische Studien, die immer noch überwiegend mit männlichen Tieren durchgeführt werden (5). Eine bessere Repräsentation während der gesamten Arzneimittelentwicklung sowie die Analyse von Daten in geschlechtsspezifischen Untergruppen sollten zu einer besseren Beschreibung der PK/PD von Arzneimitteln bei Frauen führen, namentlich zu einer Verringerung der Verzerrung bei der Dosisfindung, und somit zur Markteinführung neuer Arzneimittel, die für die Patientengruppe der Frauen insgesamt besser geeignet und sicherer sind.

Nach der Marktzulassung ist es weiterhin wichtig, geschlechts- und genderspezifische Überlegungen zu berücksichtigen, insbesondere bei Phase-IV-Studien und in der Pharmakovigilanz, aber auch in der täglichen klinischen Praxis.

## Literatur

- 1**  
Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! *Am Heart J Plus* 2021;3:100011. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100011.
- 2**  
Magallanes L, Lorier M, Ibarra M, et al. Sex and food influence on intestinal absorption of keto-profen gastroresistant formulation. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5(3):196-200. doi: 10.1002/cpdd.208.
- 3**  
Woodhead JC, Drulis JM, Nelson SE, et al. Gender-related differences in iron absorption by preadolescent children. *Pediatr Res* 1991;29(5):435-9. doi: 10.1203/00006450-199105010-00005.
- 4**  
Stader F, Marzolini C. Sex-related pharmacokinetic differences with aging. *Eur Geriatr Med* 2022;13(3):559-565. doi: 10.1007/s41999-021-00587-0.
- 5**  
Dekker MJHJ, de Vries ST, Versantvoort CHM, et al. Sex proportionality in pre-clinical and clinical trials: an evaluation of 22 marketing authorization application dossiers submitted to the European Medicines Agency. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 11;8:643028. doi: 10.3389/fmed.2021.643028.
- 6**  
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol* 2014;54(3):282-90. doi: 10.1002/jcph.220.
- 7**  
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication--Risk-of-next-morning-impairment-after-use-of-insomnia-drugs--FDA-requires-lower-recommended-doses-for-certain-drugs-containing-zolpidem-%28Ambien--Ambien-CR--Edluar--and-Zolpimist%29.pdf> (zuletzt aufgerufen am 04.09.2024).
- 8**  
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and gender: are women really at risk? *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(3):189-199. doi: 10.1097/JCP.0000000000001026.
- 9**  
Juul KV, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(5):F1116-22. doi: 10.1152/ajprenal.00741.2010.
- 10**  
Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):402-14. doi: 10.1038/clpt.1993.167.
- 11**  
El-Eraky H, Thomas SH. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(2):198-204. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01865.x.
- 12**  
Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(5):505-11. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x.
- 13**  
Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2022 May 1;40(13):1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377.
- 14**  
Heinrich J. Drug safety : most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. United States general accounting office 2001. <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/mctadc297960/m1/3/> (zuletzt aufgerufen am 04.09.2024).
- 15**  
Sportiello L, Capuano A. Sex and gender differences and pharmacovigilance: a knot still to be untied. *Front Pharmacol* 2024;15:1397291. doi: 10.3389/fphar.2024.1397291.
- 16**  
Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(3):335-343. doi: 10.1002/pds.4155. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071845.
- 17**  
Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine* 2019;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.



# Lithium-Exposition während der Schwangerschaft – Erfahrungen eines regionalen Pharmacovigilance-Zentrums

**Maja Ratajczak Enselle, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer**

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genf, Schweiz

## Einleitung

Nach Ansicht einiger Fachgesellschaften ist Lithium das Mittel der ersten Wahl für die Langzeitbehandlung der bipolaren Störung (1–3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft (insbesondere im ersten Trimester) wird vom Hersteller aber nicht empfohlen (4). Tatsächlich korreliert die Exposition gegenüber Lithium während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen und neonatalen Komplikationen (wobei das Risiko einigen Daten zufolge mit dem Lithiumspiegel des Neugeborenen korreliert) (5) sowie mit der Hospitalisierung in einer Neonatologie-Station (6).

Im Allgemeinen gilt wie bei anderen Stimmungsstabilisierern, dass das Absetzen vor oder während einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit einer bipolaren Störung mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden ist (7–9). Die Rückfallrate der bipolaren Störung während der Schwangerschaft wird je nach Autor auf 23 bis 71 % geschätzt (10). Daher scheint es in der klinischen Praxis in bestimmten Fällen nicht ratsam, das Arzneimittel abzusetzen und auf einen anderen Stimmungsstabilisierer zu wechseln.

Ziel des vorliegenden Artikels ist es, die von unserem regionalen Zentrum gesammelten Daten der letzten 10 Jahre über die Anwendung von Lithium während der Schwangerschaft sowie eine Übersicht über die wissenschaftliche Literatur zu diesem Thema zu präsentieren.

## Resultate

Zwischen 2014 und 2024 wurde unserem Zentrum eine relativ geringe Zahl von Fällen mit Lithium-Exposition während der Schwangerschaft gemeldet (Tabelle 1).

Der Zusammenhang zwischen unerwünschten Wirkungen und Lithium ist schwer zu beurteilen, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer Behandlungen.

Von Interesse ist namentlich der Fall 2023-1 einer ausschliesslich mit Lithium behandelten Frau, da es zu verschiedenen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (insbesondere Missbildungen) kam, von denen einige noch nicht im Zusammenhang mit Lithium beschrieben wurden.

## Fallbericht 2023-1

Es handelt sich um eine 36-jährige Frau, die wegen einer bipolaren Störung psychiatrisch behandelt wurde und unter dem Lithium-Präparat Lithiofor® stabil war. Sie wurde in der Schwangerschaftswoche (SSW) 4 + 6/7 in unsere Sprechstunde überwiesen. Da die Behandlung mit einem Stimmungsstabilisierer erforderlich war (mehrere Dekompensationen in der Vergangenheit) und die Patientin gut auf Lithium ansprach, wurde die Behandlung bei einer angemessenen Überwachung fortgesetzt.

Die Lithiumbehandlung erfolgte während der gesamten Schwangerschaft, zu Beginn mit 660 mg 2x/d, reduziert auf 990 mg 1x/d und ab der 6. SSW bis zur Geburt auf 660 mg 1x/d. Bei der Ultraschalluntersuchung in der SSW 34 + 5/7 wurde ein Polyhydramnion festgestellt, welches zwei Wochen später noch ausgeprägter war.

Die Frau brachte in SSW 38 + 2/7 nach Reifung/Einleitung wegen des Polyhydramnions einen Jungen mit einem Geburtsgewicht von 2'710 g (7. Perzentil) vaginal zur Welt. Die symmetrische intrauterine Wachstumsverzögerung wurde auf eine plazentare Ursache zurückgeführt. Das Neugeborene zeigte eine gute postnatale Adaptation mit einem Apgar-Score von 9/9/10 bei 1/5/10 Minuten, entwickelte aber bereits nach 5 Minuten ein Atemnotsyndrom und Hypersalivation, die eine Absaugung erforderlich machten.

Weil die Röntgenaufnahme eine Schleifenbildung der Magensonde zeigte, wurde die Diagnose einer Ösophagusatresie des Typs III gestellt. Das Neugeborene wurde am ersten Lebenstag ohne grössere postoperative Komplikationen operiert.

Die Echokardiographie, die im Zusammenhang mit der Fehlbildungsuntersuchung am ersten Lebenstag durchgeführt wurde, zeigte einen persistierenden breiten Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt, einen isosystemischen pulmonalen Druck, ein offenes Foramen ovale (gegenüber einem Vorhofseptumdefekt), eine leichte Mitralklappeninsuffizienz, eine leichte Dilatation des linken Vorhofs und eine gute biventrikuläre Funktion. Die am selben Tag durchgeführten Ultraschalluntersuchungen des Gehirns, des Rückenmarks und des Abdomens ergaben keine Anomalien ausser einer partiellen Thrombose der proximalen linken Pfortader ohne Okklusion. Aufgrund der Lithium-Einnahme der Mutter wurde am ersten und am zehnten Lebenstag im Hinblick auf den Stoffwechsel eine Schilddrüsenuntersuchung durchgeführt, die für das Alter normale Werte ergab.

Die kardiologische Untersuchung nach einem Lebensmonat zeigte einen günstigen Verlauf mit einem Verschluss des Ductus arteriosus und einem nur noch geringfügig offenen Foramen ovale. Nach vier Lebensmonaten lagen die kardiologischen Werte vollständig im Normbereich. Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens nach drei Lebensmonaten ergab, dass der anfänglich festgestellte Thrombus im proximalen Teil des linken Pfortaderastes mit partieller Okklusion verschwun-

den war. Die Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes nach sechs Lebensmonaten ergab keine Auffälligkeiten mehr und die Pfortaderthrombose war verschwunden.

## Diskussion

Lithium passiert die Plazentaschranke und die neonatalen und maternalen Konzentrationen sind äquivalent (11).

Wie gross das Risiko schwerer Missbildungen aufgrund einer Lithium-Exposition im ersten Trimester der Schwangerschaft ist, wird diskutiert. In den 1970er Jahren wurde Lithium mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen in Verbindung gebracht, insbesondere mit der Ebstein-Anomalie, deren Häufigkeit bei Kindern von Müttern, die im ersten Trimester der Schwangerschaft Lithium angewandt hatten, auf bis zu 400 Mal höher geschätzt wurde als die in der Allgemeinbevölkerung erwartete Häufigkeit von etwa 1/20'000 (12–14). Diese Zahlen beruhten auf Daten eines Registers freiwilliger Meldungen, wurden aber seither nach unten korrigiert (15–19). Es wird eine dosisabhängige Beziehung beschrieben (15). Prospektive Studien mit ähnlichen Bedingungen haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt: Eine erste, 1992 veröffentlichte Studie ergab keine Erhöhung des Risikos für schwere Missbildungen (17). Eine andere, neuere Studie kommt zum Schluss, dass das Risiko für kardiale Missbildungen erhöht ist (das Risiko einer Ebstein-Anomalie wird auf 0,8 % geschätzt) (20). In zwei Fall-Kontroll-Studien, eine mit 59 Kindern mit einer Ebstein-Anomalie (16) und die andere Studie mit 25 Kindern mit einer Ebstein-Anomalie sowie 44 Kindern mit einer Trikuspidalatresie (21), hatte keine der Mütter während der Schwangerschaft Lithium eingenommen. Auch wenn in der Gruppe mit Anomalien kein Patient in utero Lithium ausgesetzt war, lässt sich aufgrund dieser Ergebnisse nicht ausschliessen, dass ein Zusammenhang besteht. Dennoch lassen sie den Schluss zu, dass diese Arzneimittel keine wesentliche Ursache einer Trikuspidalklappenfehlbildung sind, und stützen die Annahme, dass der Zusammenhang zwischen der Ebstein-Anomalie und Lithium gering ist.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 kam zum Schluss, dass es keine Argumente für ein teratogenes Risiko im Zusammenhang mit Lithium gibt (22). Eine grosse internationale multizentrische Metaanalyse mit Daten besserer Qualität zu 6 Kohorten (22'124 schwangere Patientinnen mit affektiven Störungen, davon 727 mit Lithium-Exposition) ergab, dass das Risiko für schwere Missbildungen bei einer Exposition im ersten Trimester erhöht war (7,4 % gegenüber 4,3 % bei Nicht-Exponierten; gepoolte OR 1,71, 95 %-KI: 1,07-2,72), jedoch nicht signifikant in Bezug auf schwere Herzfehler (6).

Die Behandlung der Mutter mit Lithium bis zur Entbindung wurde mit einem höheren Risiko für Frühgeburt und Makrosomie (23), Präeklampsie und Polyhydramnie (24) in Verbindung gebracht. Die Toxizität äussert sich bei Neugeborenen durch Lethargie, Hypotonie und Zyanose (*floppy infant/baby syndrome*), Atembeschwerden, Hypoglykämie, verminderten Saug- und Klammerreflex, Schilddrüsenstörungen und nephrogenen Diabetes insipidus (5, 25, 26). Diese Störungen sind vorübergehend und verschwinden in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Geburt folgenlos (dies entspricht der Elimination von Lithium, die bei Neugeborenen langsamer verläuft als bei Erwachsenen), mit Ausnahme des nephrogenen Diabetes insipidus, der bis zu 2 Monate lang anhalten kann (27). Die Anwendung von Lithium während der Schwangerschaft könnte auch das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen (28). In einer kleineren Studie war die Rate von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht in der Gruppe mit hoher Lithium-Exposition höher als in der Gruppe mit niedriger Lithium-Exposition, die Unterschiede lagen jedoch nahe an der Signifikanzschwelle (11).

Wenn also während der Lithiumtherapie eine Schwangerschaft eintritt, sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden, und aufgrund der mit der Schwangerschaft und Geburt einhergehenden Veränderungen der Nierenfunktion der Lithiumspiegel regelmässig überwacht werden, um eine fetale Toxizität zu vermeiden, gleichzeitig aber auch um die Mutter stabil zu halten (4). Einige Quellen schlagen eine monatliche, im letzten Schwangerschaftsmonat wöchentliche Bestimmung des Lithiumspiegels vor (29, 30). Um eine Vergiftung bei

Mutter und Neugeborenen zu vermeiden, sollte Lithium 7 bis 10 Tage vor dem errechneten Termin abgesetzt werden (4). Wenn die Geburt dennoch bei fortgesetzter Lithiumbehandlung stattfindet, muss das Team der Entbindungsstation darüber informiert werden, damit die Betreuung des Neugeborenen angepasst werden kann. Unmittelbar nach der Entbindung sollte Lithium wieder in der vor der Schwangerschaft verschriebenen Dosis eingesetzt werden (11, 29).

In der Literatur sind keine Fälle von Ösophagusatresie im Zusammenhang mit Lithium beschrieben. In VigiBase (Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO) ist nur eine Meldung eines Falls von Pfortaderthrombose im Zusammenhang mit Lithium erfasst. Seit unserem Bericht im März 2024 wurde im Juli 2024 in VigiBase ein weiterer Fall von Ösophagusatresie bei einem Neugeborenen gemeldet, dessen Mutter während der Schwangerschaft Lithium und Quetiapin erhalten hatte (31).

Ösophagusatresie ist eine angeborene Fehlbildung, von der etwa 1 von 3'500 Neugeborenen betroffen ist (32). Die Kontinuität des Ösophagus ist unterbrochen, was zu einem blinden Ende führen kann, und welches eine ösophago-tracheale Fistel aufweisen kann. Die Diagnose wird in der Regel kurz nach der Geburt gestellt, häufig durch das Einführen einer nasogastrischen Sonde, die aufgrund der Unterbrechung der Speiseröhre nicht in den Magen gelangt. Es wird hauptsächlich chirurgisch behandelt. Bei diesem Eingriff wird die tracheo-ösophageale Fistel geschlossen und die beiden Segmente der Speiseröhre werden miteinander verbunden. Die Überlebensrate nach dieser Operation ist im Laufe der Jahrzehnte erheblich gestiegen und liegt derzeit bei bis zu 90 % (33). Die Ätiologie der Ösophagusatresie ist noch nicht geklärt, und der Beitrag von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren kann sich zwischen den einzelnen Unterarten der Ösophagusatresie unterscheiden (34). Die Ösophagusatresie scheint zu den Missbildungen zu gehören, die mit der Methimazol-Embryofetopathie (Carbimazol) in Verbindung gebracht werden (35, 36).

Die Pfortaderthrombose bei Neugeborenen wurde als seltenes Ereignis beschrieben, erhält aber zunehmend Aufmerksamkeit. Die Schätzungen reichen von 1 Fall

pro 100'000 Lebendgeburten (37) bis 36 Fälle pro 1'000 Einweisungen in die neonatale Intensivstation (38). Eine Pfortaderthrombose kann angeboren sein oder sekundär durch Entzündungen und/oder Infektionen, Traumata, systemische Störungen oder iatrogene Ursachen erworben werden (39). Bei etwa 50 % der Kinder mit Pfortaderthrombose lässt sich keine zugrunde liegende Ätiologie identifizieren. In der Neonatalperiode sind die Patienten in der Regel asymptomatisch. Die Diagnose wird durch Doppler-Ultraschall gestellt. Die Auflösung des Thrombus erfolgt in 30–70 % der Fälle innerhalb weniger Tage oder Monate (40).

## Schlussfolgerung

Wenn eine mit Lithium behandelte Frau eine Schwangerschaft plant, sollte unbedingt eine präkonzeptionelle Beratung stattfinden. Im Rahmen dieser Beratung sollte die Behandlungsstrategie neu bewertet und die Möglichkeit der Anwendung eines anderen Stimmungsstabilisierers besprochen werden. Trotz der Meinung

einiger Experten, die Lithium als Behandlung erster Wahl bei der bipolaren Störung während der Schwangerschaft einstufen (10, 41), sollte gemäss Arzneimittelinformation während der Schwangerschaft auf eine Behandlung mit Lithium (insbesondere im ersten Trimester) verzichtet werden. In einigen Quellen werden namentlich Antipsychotika wie Quetiapin als mögliche Stimmungsstabilisierer während der Schwangerschaft vorgeschlagen (29, 42). Wenn sich bei der ärztlichen Konsultation herausstellt, dass das Absetzen von Lithium aufgrund der Risiken für das mütterliche Gleichgewicht nicht möglich ist, muss die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis fortgesetzt werden, wobei eine geeignete pränatale Betreuung, einschliesslich einer regelmässigen Überwachung des Lithiumspiegels, sicherzustellen ist (4). Diese Vorsicht ist gerechtfertigt, da neuere Studien weiterhin auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen unter Lithium deuten. Die Patientin muss über diese Risiken und die möglichen Komplikationen für das Neugeborene aufgeklärt werden.

**Tabelle 1:** Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen von Lithiumbehandlungen während der Schwangerschaft (n=10), die zwischen 2014 und 2024 vom regionalen Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) Genf bearbeitet wurden.

Year	Case	Trimester(s) with exposure to lithium	Concomitant treatment	Outcome
2024	2024-1	1st	Aripiprazole; lorazepam; alprazolam; quetiapine	Anembryonic gestation
2023	2023-1	1st, 2nd, 3rd	None	Polyhydramnios, Intrauterine growth retardation, Neonatal respiratory distress, Hypersalivation, Esophageal atresia, Patent ductus arteriosus, Patent foramen ovale, Mitral regurgitation, Portal vein thrombosis
	2023-2	3rd, stop 48h before cesarean section	Quetiapine; lamotrigine; lorazepam	Polyhydramnios, Macrosomia
2020	2020-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Normal newborn
	2020-2	1st	None or not reported	Normal newborn
	2020-3	1st, unknown thereafter	Aripiprazole; diazepam; zopiclone	Lost to follow-up
2017	2017-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Intrauterine growth retardation, Neonatal hypotonia
	2017-2	1st	Levothyroxine; hydroxyzine; melatonin; zopiclone	Spontaneous abortion
2014	2014-1	1st	Biperiden	Normal newborn
	2014-2	1st	Citalopram; clonazepam; quetiapine; zolpidem	Premature baby

## Literatur

- 1**  
Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* Juni 2016;30(6):495-553.
- 2**  
Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 1 Dez 2015;49(12):1087-206.
- 3**  
Vieta E, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Goodwin G. A European perspective on the Canadian guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:73-6.
- 4**  
Swissmedic. SwissmedicInfo. [zitiert 11. Sept. 2023]. AIPS - Einzelabfrage. Verfügbar unter: <https://www.swissmedicinfo.ch/ShowText.aspx?textType=PI&lang=DE&authNr=67359>
- 5**  
Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord.* 2 Dez 2018;6:26.
- 6**  
Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* Aug 2018;5(8):644-52.
- 7**  
Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disorders.* 2008;10(3):432-6.
- 8**  
Deiana V, Chillotti C, Manchia M, Carta P, Bocchetta A, Ardaur R, et al. Continuation Versus Discontinuation of Lithium During Pregnancy: A Retrospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* Juni 2014;34(3):407.
- 9**  
Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *AJP.* Feb 2000;157(2):179-84.
- 10**  
Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? *J Affect Disord.* 1 März 2018;228:216-21.
- 11**  
Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* Nov 2005;162(11):2162-70.
- 12**  
Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet.* 7 Sept 1974;2(7880):594-5.
- 13**  
Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* Mai 1975;132(5):529-31.
- 14**  
Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and Pregnancy—I, Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J.* 21 April 1973;2(5859):135-6.
- 15**  
Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 8 Juni 2017;376(23):2245-54.
- 16**  
Zalzstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol.* 15 März 1990;65(11):817-8.
- 17**  
Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 29 Feb 1992;339(8792):530-3.
- 18**  
Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* Juni 2008;28(3):279-88.
- 19**  
Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand.* Aug 1983;68(2):134-9.
- 20**  
Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* Juli 2014;171(7):785-94.
- 21**  
Källén B. Comments on teratogen update: Lithium. *Teratology.* Dez 1988;38(6):597-597.
- 22**  
McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 25 Feb 2012;379(9817):721-8.
- 23**  
Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med.* 2 Dez 2021;19:291.
- 24**  
Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther.* Juli 2012;135(1):71-7.
- 25**  
Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol.* Juli 2002;187(1):245-9.

- 26**  
Kozma C. Neonatal toxicity and transient neuro-developmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 1 Feb 2005;132A(4):441-4.
- 27**  
Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *The Journal of Pediatrics*. 1 März 1979;94(3):493-5.
- 28**  
Poels EMP, Kamperman AM, Vreeker A, Gilden J, Boks MP, Kahn RS, et al. Lithium Use during Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *J Clin Med*. 11 Juni 2020;9(6):1819.
- 29**  
Le CRAT [Internet]. [zitiert 2. Sept. 2024]. Verfügbar unter: <https://www.lecrat.fr/>
- 30**  
NICE [Internet]. NICE; 2014 [zitiert 23. Sept. 2024]. Recommendations | CG192 | Indicators. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/recommendations>
- 31**  
VigiBase [Internet]. [zitiert 2 Sept. 2024]. Verfügbar unter: <https://vigilyze.who-umc.org/>
- 32**  
Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2013;26(4):354-5.
- 33**  
Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L, et al. Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg*. Aug 2013;48(8):1664-9.
- 34**  
Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Sept 2009;85(9):747-54.
- 35**  
Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*. 5 März 1999;83(1):43-6.
- 36**  
Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*. Nov 2001;64(5):262-6.
- 37**  
Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. *British Journal of Haematology*. 2000;111(2):534-9.
- 38**  
Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *The Journal of Pediatrics*. Juni 2006;148(6):735-9.
- 39**  
Albers BK, Khanna G. Vascular Anomalies of the Pediatric Liver. *RadioGraphics*. Mai 2019;39(3):842-56.
- 40**  
Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1 Dez 2011;16(6):329-39.
- 41**  
Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1 Mai 2012;11(3):425-37.
- 42**  
Embryotox - Lithiumsalze [Internet]. [zitiert 26. Sept. 2024]. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/medizin/detailliert/ansicht/medikament/lithiumsalze>

## Brugada-Syndrom: der Fall Bupropion

Frédérique Rodieux, Stephanie Storre

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Das Brugada-Syndrom ist eine seltene kardiale Repolarisationsstörung. Sie äussert sich durch spezifische Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG) mit charakteristischen Hebungen der ST-Strecke in den rechten präkordialen Ableitungen in Verbindung mit einem Rechtsschenkelblock, wobei keine strukturellen Herzanomalien, Elektrolytstörungen oder Myokardischämie vorliegen. Bei Patienten mit diesem Syndrom besteht ein hohes Risiko für polymorphe ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, die zu Synkopen und manchmal zum plötzlichen Tod führen können. Die Prävalenz in der Bevölkerung ist schwer zu schätzen. Die klinischen Symptome sind sehr heterogen und schwer nachzuweisen, zumal diese Arrhythmien in der Regel eher in Ruhe oder während des Schlafs als bei körperlicher Anstrengung auftreten. Das Alter, in dem die ersten Symptome auftreten, ist sehr unterschiedlich und reicht von 2 bis 84 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei etwa 40 Jahren liegt. Von dieser Krankheit sind mehr Männer als Frauen betroffen. Die Diagnose des Brugada-Syndroms beruht in erster Linie auf dem Nachweis der charakteristischen Anomalien des Elektrokardiogramms. In bestimmten Fällen kann ein Provokationstest mit der Verabreichung von Natriumkanalblockern wie Flecainid erforderlich sein, um den typischen elektrokardiografischen Phänotyp feststellen und die Diagnose bestätigen zu können (1, 2).

Das Brugada-Syndrom kann aufgrund verschiedener Ursachen auftreten. Es ist in erster Linie eine Erbkrankheit mit unterschiedlicher Penetranz. Varianten in etwa 20 verschiedenen Genen wurden mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht, wobei die meisten Fälle (zwischen 15 und 25 %) Mutationen des Gens *SCN5A* zugeschrieben werden, das für eine Untereinheit des kardialen Natriumkanals kodiert. In der Literatur findet sich eine wachsende Zahl von Medikamenten, für die ein Zusammenhang mit einer Induktion oder Demaskierung

von elektrokardiografischen und arrhythmischen Manifestationen des Brugada-Syndroms vermutet wird, obwohl eine direkte Kausalität oft nicht nachgewiesen werden kann. Zu diesen Arzneimitteln gehören häufig bestimmte Antiarrhythmika, namentlich solche, die die Natriumkanäle blockieren, da diese die für das Syndrom charakteristischen EKG-Anomalien verstärken können. Die verantwortlichen Mechanismen sind noch nicht geklärt, aber die überwiegende Mehrheit der Arzneimittel mit Verdacht auf eine Beteiligung bewirken eine Blockierung der kardialen Natriumkanäle (INa). Diese Blockierung könnte ein Schlüsselfaktor für das Auftreten der EKG-Anomalien bei Patienten mit individueller Anfälligkeit sein, möglicherweise aufgrund einer latenten Dysfunktion der Ionenkanäle, ähnlich wie beim arzneimittelinduzierten Long-QT-Syndrom. Das Absetzen der betreffenden Arzneimittel gehört zu den Strategien, die in den meisten Fällen des arzneimittelinduzierten Brugada-Syndroms wirksam sind (3–6).

Swissmedic gewährleistet eine regelmässige Aktualisierung der Fachinformationen von Arzneimitteln auf der Grundlage neuer Daten aus der Literatur und von Pharmakovigilanz-Meldungen. In jüngster Zeit wurden neue Daten gemeldet, insbesondere zu Bupropion.

Bupropion ist ein selektiver Hemmer der neuronalen Wiederaufnahme der beiden Katecholamine Noradrenalin und Dopamin mit einem minimalen Effekt auf die Wiederaufnahme von Serotonin. Der genaue Wirkungsmechanismus bei der Unterstützung der Raucherentwöhnung ist nicht vollständig geklärt. Bupropion ist in der Schweiz zur Behandlung von depressiven Episoden (Wellbutrin XR®) und zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit (Zyban®) indiziert. In der Literatur und in Pharmakovigilanz-Datenbanken wurden kürzlich Fälle von Bupropion-induziertem Brugada-Syndrom gemeldet, darunter mehrere Fälle mit positivem *Dechallenge*,

was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet (7–9). Obwohl der elektrophysiologische Mechanismus nicht genau geklärt ist, wurde Bupropion mit Wirkungen auf die kardialen Natriumkanäle (INa) in Verbindung gebracht, wobei eine Induktion/Demaskierung des Brugada-Syndroms durch die Blockade dieser Kanäle angenommen wird (10). Diese Daten veranlassten mehrere zuständige Behörden, darunter Swissmedic und die EMA, eine Aktualisierung der Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformationen) zu verlangen, damit die Behandelnden und die Patienten darüber informiert sind. Die EMA und Swissmedic haben diese Hinweise in den Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» aufgenommen, die FDA in den Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen».

Diese Aktualisierung ist in den aktuellsten Versionen der auf [swissmedicinfo.ch](http://swissmedicinfo.ch) verfügbaren Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformationen) von Zyban® und Wellbutrin® umgesetzt.

Patienten mit Brugada-Syndrom müssen vor der Verschreibung von Arzneimitteln unbedingt auf ihre Krankheit hinweisen. Wichtig ist überdies, dass medizinische Fachpersonen Zugang zu regelmässig aktualisierten Informationen haben. Damit soll erreicht werden, dass bei der Manifestation des Brugada-Syndroms ein verdächtiges Arzneimittel schnell abgesetzt wird, dass keine für diese Patienten potenziell gefährlichen Arzneimittel verschrieben werden und dass nach Möglichkeit geeignete Behandlungsalternativen in Betracht gezogen werden.

Durch diese kontinuierlichen Aktualisierungen der Arzneimittelinformationen wird nicht nur die Sicherheit der Patienten mit Brugada-Syndrom, sondern auch die allgemeine Wirksamkeit ihrer Behandlung verbessert.

## Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist eine der wichtigsten Säulen für die Arzneimittelsicherheit. Diese Meldungen tragen entscheidend dazu bei, potenzielle Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen und das Nutzen-Risiko-Profil aller verfügbaren Arzneimittel kontinuierlich zu überwachen.

Medizinische Fachpersonen sind aufgerufen, schwerwiegende und/oder bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen über das elektronische Vigilanz- und Meldeportal EIVIS ([EIVIS-Login](#)) an Swissmedic zu melden.



## Literatur

- 1**  
Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433
- 2**  
Alings M, Wilde A. «Brugada» syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):666-73. doi: 10.1161/01.cir.99.5.666. PMID: 9950665.
- 3**  
Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):1427-1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044. Epub 2017 May 4. PMID: 28479512.
- 4**  
Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2005 Oct; 38(4 Suppl):22-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2005.06.005. PMID: 16226070.
- 5**  
Konigstein M, Rosso R, Topaz G, Postema PG, Friedensohn L, Heller K, Zeltser D, Belhassen B, Adler A, Viskin S. Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. *Heart Rhythm*. 2016 May;13(5):1083-1087. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.016. PMID: 27131070.
- 6**  
Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace*. 2009 Aug;11(8):989-94. doi: 10.1093/europace/eup114. Epub 2009 May 29. PMID: 19482855.
- 7**  
Alampay MM, Haigney MC, Flanagan MC, Perito RM, Love KM, Grammer GG. Transcranial magnetic stimulation as an antidepressant alternative in a patient with Brugada syndrome and recurrent syncope. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1584-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.010. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25444490.
- 8**  
Ketenci M, Way H, Estep Z, Ehinmisan A, Homayounrooz F, Kathryn Mitra K, Lader J. Abstract 15984: Toxic Twist: A Case of Bupropion Induced Brugada Syndrome. *Circulation*. 2023;148:A15984
- 9**  
Reactions Weekly. «Bupropion may unmask Brugada syndrome and lead to sudden death.» *Reactions Weekly*, vol. 1959, 2023, p. 3, doi:10.1007/s40278-023-40175-0.
- 10**  
Caillier B, Pilote S, Castonguay A, Patoine D, Ménard-Desrosiers V, Vigneault P, Hreiche R, Turgeon J, Daleau P, De Koninck Y, Simard C, Drolet B. QRS widening and QT prolongation under bupropion: a unique cardiac electrophysiological profile. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Oct;26(5):599-608. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00953.x. Epub 2011 May 30. PMID: 21623902.

## Verstärkte Warnhinweise zu den Risiken einer übermässigen Anwendung von SABA

**Emilie Stauffer, Stephanie Storre, Frédérique Rodieux**

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Asthma ist eine chronische Krankheit, die durch eine Entzündung, Hyperreaktivität und Obstruktion der Atemwege gekennzeichnet ist und zu wiederkehrenden Episoden von Atemwegssymptomen führt. Je nach Land sind zwischen 1 und 29 % der Bevölkerung von Asthma betroffen, was weltweit insgesamt etwa 300 Millionen Menschen entspricht (1). In der Schweiz liegt die Prävalenz bei rund 7 % (2), womit Asthma hier zu den häufigsten chronischen Erkrankungen zählt.

Eine Behandlung von Asthma zielt darauf ab, die Symptome unter Kontrolle zu bringen, Exazerbationen zu verhindern und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Sie beruht vor allem auf einer Bewertung und Einstufung des Schweregrads der Krankheit und ermöglicht so eine individuelle Abstimmung der Massnahmen. Pharmakologisch gesehen umfasst die Behandlung eine Erhaltungstherapie (Controller), mit denen die Krankheit langfristig kontrolliert und Anfälle verhindert werden sollen, in Kombination mit Bedarfsmedikamenten (Notfallmedikamenten) bei Exazerbationen. Die pharmakologische Behandlung von Asthma beruht hauptsächlich auf zwei Therapieklassen: auf den vorwiegend inhalativ angewendeten Kortikosteroiden (ICS), deren Wirkung darauf abzielt, die Entzündung der Atemwege zu lindern und ihre Empfindlichkeit gegenüber Reizstoffen zu verringern, und auf den  $\beta$ 2-Sympathomimetika, die eine bronchodilatierende Wirkung ausüben. Es gibt zwei Hauptgruppen von  $\beta$ 2-Sympathomimetika, die zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden: langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA) wie Formoterol und Salmeterol und kurzwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (SABA) wie Salbutamol, Fenoterol und Terbutalin, die eine schnelle Linderung der akuten Symptome bewirken sollen.

Ergänzend dazu kommen mehrere weitere Arzneimittelklassen zum Einsatz: Anticholinergika, ebenfalls wegen ihrer bronchienerweiternden Eigenschaften, Leukotrienrezeptor-Antagonisten, die zur Entzündungshemmung beitragen, Mastzellstabilisatoren zur Verhinderung von Entzündungsreaktionen und schliesslich Methylxanthine sowie Immunmodulatoren bei schwerem Asthma, das auf herkömmliche Therapien nicht anspricht.

Die Behandlungsempfehlungen werden regelmässig von den medizinischen Fachgesellschaften aktualisiert, unter anderem von der *Global Initiative for Asthma* (GINA), und mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ergänzt, was eine bessere Diagnose und Behandlung von Asthma ermöglicht.

Viele Jahre lang war die ausschliessliche Anwendung von SABA zur Behandlung von Asthma gängige Praxis, weil SABA die Asthmasymptome schnell lindern. Die Wirksamkeit von SABA führte zu einer falschen Einschätzung der Sicherheit und bewirkte einen zu zurückhaltenden Einsatz von entzündungshemmenden Erhaltungstherapien zugunsten einer SABA-Therapie.

Zwar lindern SABA die Symptome schnell, sie bekämpfen aber nicht die dem Asthma zugrunde liegende Entzündung. Dabei besteht sogar die Gefahr, dass diese Entzündung maskiert und die Einleitung einer geeigneten Behandlung verzögert wird. Ausserdem kann eine übermässige Anwendung von SABA nicht nur unerwünschte Wirkungen wie Tremor, Palpitationen und Tachykardie hervorrufen. Vielmehr wird sie gemäss mehreren Studien und insbesondere der weltweit durchgeführten retrospektiven Studie des SABINA-

Programms (*SABA Use In Asthma*) auch in Verbindung gebracht mit einer reduzierten Expression von  $\beta$ 2-Rezeptoren, einem erhöhten Risiko für eine schlechte Kontrolle der Symptome, Asthma-Exazerbationen und eine höhere Mortalität sowohl bei Kindern (5) als auch bei Erwachsenen (6–11). Da eine übermässige Anwendung von SABA ein Hinweis auf eine schlechte Asthmakontrolle sein kann, ist eine ärztliche Neubewertung der Erhaltungstherapie erforderlich. Die Anwendung der Kombination von ICS und Formoterol «nach Bedarf» wird durch Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien, aus einer systematischen Übersichtsarbeit und aus einer Metaanalyse gestützt (12–15).

In ihren jüngsten Aktualisierungen haben medizinische Fachgesellschaften wie die GINA mehrere Änderungen in die Asthmabehandlung aufgenommen, insbesondere in Bezug auf die Medikation, wobei sie die ausschliessliche Verwendung von SABA als Notfallbehandlung nicht mehr empfehlen (3, 4). Swissmedic verlangte wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die entsprechende Aktualisierung der Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformation) von Arzneimitteln mit SABA, um Patienten und medizinische Fachpersonen über die möglichen Gefahren einer übermässigen Anwendung von SABA aufzuklären.

Die Risiken waren bereits in der Arzneimittelinformation von Terbutalin beschrieben, es war aber eine Aktualisierung für Salbutamol-Präparate zur Inhalation erforderlich. Ab sofort enthalten alle SABA-Monopräparate zur Inhalation, die in der Schweiz zur Behandlung von Asthma zugelassen sind, einen Warnhinweis, der darüber informiert, dass:

- mit der übermässigen Anwendung einer SABA-Monotherapie das Risiko schwerer Exazerbationen und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist;
- eine regelmässige entzündungshemmende Behandlung (z. B. mit inhalativen Kortikosteroiden) erforderlich ist;
- die Notwendigkeit einer Dosissteigerung von SABA auf eine nicht optimale Behandlung oder auf eine

Verschlechterung des Asthmas hinweisen kann und eine ärztliche Konsultation erfordert, bei der insbesondere das Behandlungsschema neu geprüft wird.

Kontinuierlich aktualisierte Arzneimittelinformationen, die auf den neuesten Erkenntnissen beruhen, sind wichtig, damit medizinische Fachpersonen und Patienten fundiertere Behandlungsentscheidungen treffen und eine angemessene medizinische Betreuung gewährleisten können, wodurch die Behandlung der Krankheit optimiert wird.

## Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist eine der wichtigsten Säulen für die Arzneimittelsicherheit. Diese Meldungen tragen entscheidend dazu bei, potenzielle Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen und das Nutzen-Risiko-Profil aller verfügbaren Arzneimittel kontinuierlich zu überwachen.

Medizinische Fachpersonen sind aufgerufen, schwerwiegende und/oder bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen über das elektronische Vigilanz- und Meldeportal EIViS ([EIViS-Login](#)) an Swissmedic zu melden.

## Glossar

<b>EMA</b>	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>ICS</b>	inhalative Kortikosteroide
<b>LABA</b>	langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika ( <i>long acting <math>\beta</math>2 agonist</i> )
<b>SABA</b>	kurzwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika ( <i>short acting <math>\beta</math>2 agonist</i> )
<b>SABINA</b>	<i>SABA Use In Asthma</i>

## Literatur

- 1**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2024, available on <https://ginasthma.org/2024-report/>
- 2**  
Masoli M, Fabian D, et al., for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- 3**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, available on <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 4**  
Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022, available on <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 5**  
Melén E, Nwaru BI, et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist use and asthma exacerbations in Swedish children: A SABINA Junior study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Nov;33(11):e13885. doi: 10.1111/pai.13885.
- 6**  
Bloom CI, Cabrera C, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting  $\beta_2$ -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4190-4208. doi: 10.1007/s12325-020-01444-5. Epub 2020 Jul 27.
- 7**  
Nwaru BI, Ekström M, et al. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1901872. doi: 10.1183/13993003.01872-2019.
- 8**  
Noorduyn SG, Qian C, et al. SABA use as an indicator for asthma exacerbation risk: an observational cohort study (SABINA Canada). *ERJ Open Res*. 2022 Sep 26;8(3):00140-2022. doi: 10.1183/23120541.00140-2022.
- 9**  
Quint JK, Arnetorp S, et al., SABINA North American and European Study contributors. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Sep;10(9):2297-2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047. Epub 2022 Mar 29.
- 10**  
Bateman ED, Price DB, et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022 May 5;59(5):2101402. doi: 10.1183/13993003.01402-2021.
- 11**  
Stanford RH, Shah MB, et al. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):403-7. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014. Epub 2012 Oct 1.
- 12**  
Crossingham I, Turner S, et al. Combination fixed-dose  $\beta$  agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Jun;27(3):178-184. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111764. Epub 2021 Jul 19.
- 13**  
O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
- 14**  
Bateman ED, Reddel HK, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
- 15**  
Hardy J, Baggott C, et al., PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):919-928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Epub 2019 Aug 23. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1422. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30982-X.

## Medikationsfehler im Zusammenhang mit niedrig dosiertem Methotrexat: Eine Analyse der Spontanmeldungen nach der *Direct Healthcare Professional Communication* im Jahr 2016

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Trotz früherer Warnungen in der Arzneimittelinformation (1) und mehrerer Publikationen (2, 3, 4) kam es bei niedrig dosiertem Methotrexat (Mtx) weiterhin zu Medikationsfehlern wie versehentlichen Überdosierungen. Daher wurden 2016 in der Schweiz erweiterte risikominimierende Massnahmen (RMM) eingeführt und in einer *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) veröffentlicht (5). Zu den Massnahmen gehörten Patientenkarten, eine Klebeetikette auf den Aussenverpackungen oder als fester Aufdruck und Warnhinweise in der Fachinformation und der Patienteninformation. Ausserdem wurde den Spitälern und Pflegeeinrichtungen empfohlen, eine Fachperson zu benennen, die für die Überprüfung aller Verschreibungen von niedrig dosiertem Methotrexat zuständig ist, bevor diese freigegeben werden. Zusätzlich wurde das Vier-Augen-Prinzip empfohlen. Da es wichtig ist, die Wirkung von risikominimierenden Massnahmen zu messen, sollten in unserer Studie Fälle von Medikationsfehlern identifiziert und analysiert werden, die nach der Umsetzung dieser erweiterten Massnahmen gemeldet wurden.

Wir werteten dazu Einzelfallmeldungen (*Individual Case Safety Report*, ICSR) aus der Swissmedic-Datenbank aus, bei denen der Verdacht bestand, dass Mtx allein oder durch Interaktionen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verantwortlich war. Berücksichtigt wurden bis zum 31. Dezember 2023 eingegangene Meldungen, mit einem Schwerpunkt auf den Meldungen nach der DHPC im Juli 2016. Genauer analysiert wurden Einzelfallmeldungen, die mindestens einen Medikationsfehler unter den kodierten unerwünschten Ereignissen (UE) bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) enthielten (standardisierte MedDRA-Abfrage «medication errors», eingengte Suche).

Seit Juli 2016 gingen bei Swissmedic insgesamt 807 Meldungen zu niedrig dosiertem Mtx ein. Nach der Deduplikation resultierten 179 (22,2 %) Fälle mit Medikationsfehlern. Die meisten Fälle wurden von medizinischen Fachpersonen gemeldet (n= 160, 89 %). Bei 52,2 % (n= 94) der ICSR handelte es sich um Patientinnen und bei 33,3 % (n= 60) um Patienten, bei 14,0 % (n=25) war das Geschlecht nicht angegeben. Das Alter lag zwischen 14 und 90 Jahren (Median 52 Jahre). Die Hälfte der ICSR wurde als schwerwiegend eingestuft (n= 90). In zwölf Fällen (6,7 %) wurde ein tödlicher Ausgang gemeldet. In etwa 58 % (n= 104) der Fälle wurde zusätzlich zu einem Medikationsfehler mindestens eine unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet.

In den 179 Meldungen wurden insgesamt 559 UAW angegeben. Die häufigsten Reaktionen sind unter **Abbildung 1** aufgeführt. Die meisten gemeldeten Medikationsfehler ereigneten sich im ambulanten Umfeld (n= 151, 84,4 %), während 25 Fälle (13,9 %) in einem stationären Umfeld einschliesslich Rehabilitationszentren oder Altersheimen erfolgten (in drei Meldungen war das Umfeld unklar).

Ein Drittel der Medikationsfehler (n= 61, 34 %) bezog sich auf die Handhabung von Mtx-Injektionen, die eine Unterdosierung zur Folge hatten. Bei 41 % (n= 74) kam es zu einer Überdosierung, entweder durch einen Verschreibungsfehler, durch ein Missverständnis bei den Patienten bezüglich des Einnahmeintervalls, durch eine Arzneimittelinteraktion oder durch eine unterlassene Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion (**Tabelle 1**).

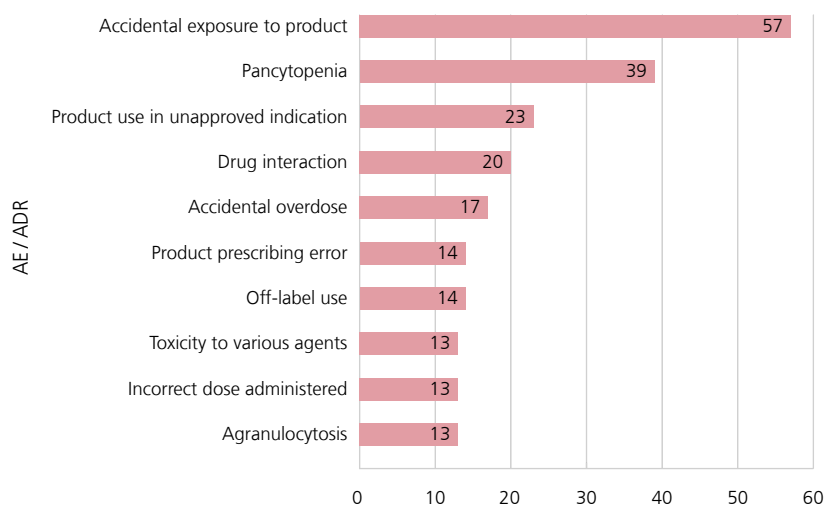


Abbildung 1: Häufigste UE/UAW in den Einzelfallmeldungen (ICSR) mit Medikationsfehlern bei Methotrexat (Gesamtzahl der UE/UAW n= 559)

Tabelle 1: Art der Medikationsfehler nach ambulantem und stationärem Umfeld

Outpatient (n=151)	n	Inpatient (n=25)	n
Accidental exposure through handling error by patient (injection)	61	Prescribing error in hospital	20
Unapproved indication	26	Prescribing error in retirement home/rehabilitation centre	4
Drug-drug interaction by adding a new medication	22	Drug-drug interaction by adding a new medication	1
Prescribing error (physician)	14		
Accidental overdose by patient (intake)	13		
No adaptation to reduced kidney function	8		
Wrong technique in usage process	7		

Seit 1993 sind bei Swissmedic 1'702 Meldungen im Zusammenhang mit Mtx eingegangen, darunter 118 Fälle mit tödlichem Ausgang, unabhängig davon, ob ein Medikationsfehler gemeldet wurde (Abbildung 2). Die Tendenz zu einer höheren Anzahl von jährlich eingegangenen Meldungen nach 2016 könnte ein Hinweis auf eine stärkere Sensibilisierung sein.

Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen bei den Fällen mit tödlichem Ausgang waren Pancytopenie, Sepsis und Agranulozytose (Abbildung 3).

Trotz verschiedener zusätzlicher risikominimierender Massnahmen einschliesslich einer DHPC wurde Swissmedic seit 2016 eine besorgniserregende Anzahl von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Mtx gemeldet. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Fehler sowohl im ambulanten als auch im stationären Umfeld auftreten und alle Schritte des Medikationsprozesses betreffen können.

### Number of ICSRs

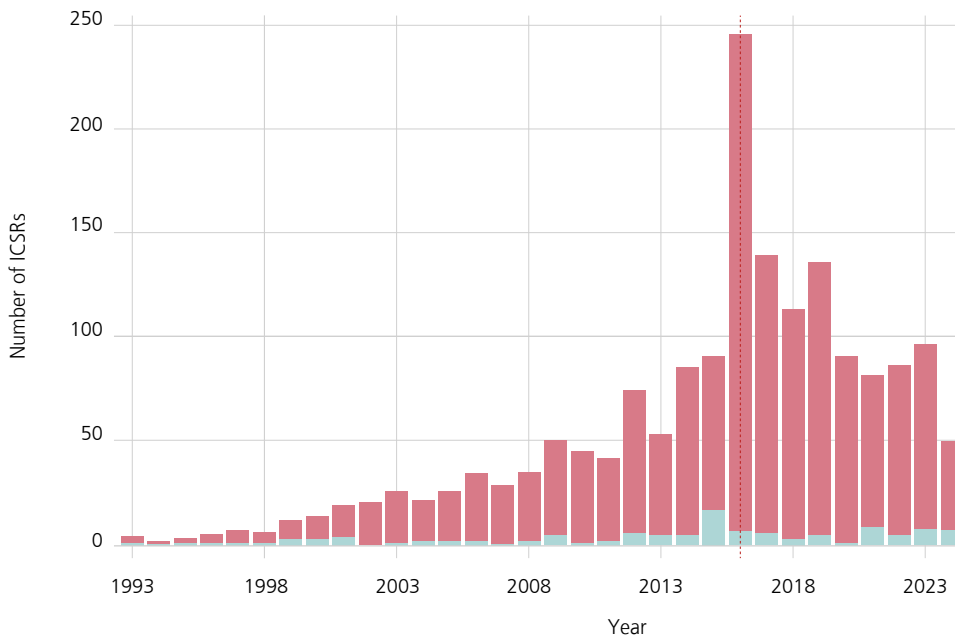


Abbildung 2: Anzahl Einzelfallmeldungen im Zusammenhang mit Mtx seit 1993. Die blauen Teile der Säulen stehen für die Fälle mit tödlichem Ausgang. Die rote Linie steht für die Veröffentlichung der DHPC im Jahr 2016.

Unsere Ergebnisse stimmen mit einer in fünf EU-Ländern durchgeführten Befragung überein. Diese zeigte, dass die risikominimierenden Massnahmen nicht wirksam sind, was die Sensibilisierung, das Wissen und das selbstbeschriebene Verhalten von verschreibenden Personen, Apotheken und Patienten betrifft (6).

Swissmedic hat im April 2024 nochmals einen Hinweis über die Risiken von Mtx veröffentlicht (7). Angesichts der Ergebnisse der Untersuchungen zur Wirksamkeit der bisherigen erweiterten Massnahmen sollte jedoch überprüft werden, ob zusätzliche Massnahmen notwendig sind und wie diese ausgestaltet werden könnten.

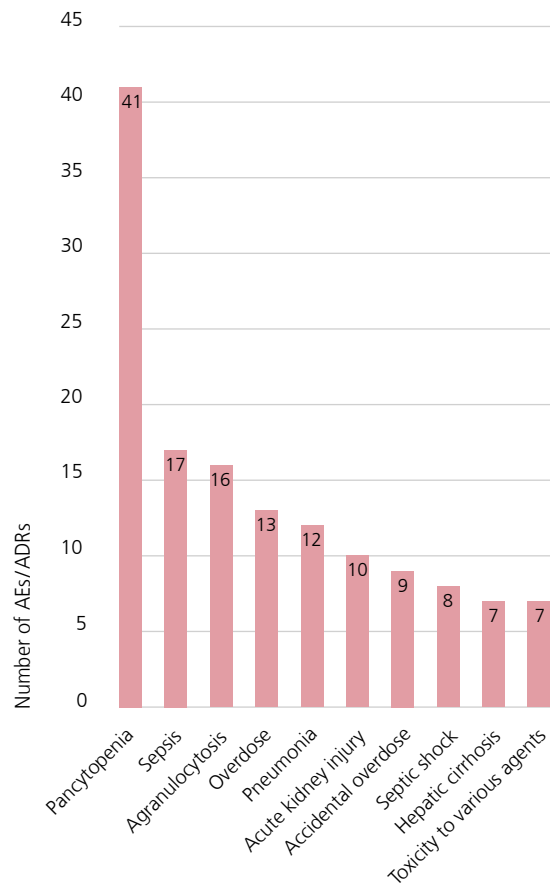


Abbildung 3: Häufigste angegebene UE/UAW in Meldungen über Fälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit niedrig dosiertem Mtx.

## Literatur

- 1**  
[www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)  
Arzneimittelinformationen (Humanarzneimittel)
- 2**  
Hirsch, Stefanie; Ahrenstorf, Gerrit; Schmidt, Reinhold E.; Klintschar, Michael. Methotrexat: Todesfälle durch falsche Dosis. Dtsch Arztebl 2020; 117(3): A-76 / B-68 / C-64
- 3**  
Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr;43(4):191-248. PMID: 29622936; PMCID: PMC5871236.
- 4**  
Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jul 1;61(13):1380-4. doi: 10.1093/ajhp/61.13.1380. PMID: 15287234.
- 5**  
DHPC niedrig dosiertes Methotrexat, aufrufbar unter <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/archiv/dhpc--low-dose-methotrexat-bei-rheumatoider-arthritis-und-psori.html>
- 6**  
Lysen T, Karimi L, Wang M, Singh S, Toussi M. Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024; 33(1):e5692.
- 7**  
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance/vigilance-news/ueberdosierung-methotrexat.html>



## Regulatory

# Das überarbeitete Auto-Narrative in der Swissmedic PV-Datenbank

**Tugce Akyüz, Victoria Ahnert, Thomas Stammschulte**

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

### Einleitung

Das Case Narrative ist ein wesentlicher Bestandteil einer Einzelfallmeldung (ICSR, *Individual Case Safety Report*). Es soll eine umfassende, eigenständige Zusammenfassung aller relevanten klinischen und damit zusammenhängenden Informationen liefern. Dazu gehören Patientenmerkmale, Einzelheiten zur Therapie, Krankengeschichte, klinischer Verlauf, Diagnose und unerwünschte Arzneimittelwirkungen einschliesslich Outcome, Laborergebnisse (mit Normalbereichen) und aller anderen Informationen, die einen Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung untermauern oder widerlegen (1).

Die ICH-Guideline E2B(R3) macht Vorgaben zum Aufbau einer elektronisch übermittelten Meldung. Angaben im Narrative zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Indikation und Erkrankungen sollen sich mit den Angaben in den entsprechenden ICH E2B-Datenelementen decken (1).

Im vorliegenden Artikel stellen wir das Auto-Narrative für Post-Marketing-Meldungen vor, das wir in Zusammenarbeit mit dem Softwareanbieter des Datenbanksystems entwickelt haben. Wir werden erklären, wo dabei unser Schwerpunkt lag und die Bedeutung eines ausreichend detaillierten und gleichzeitig leicht lesbaren Fallberichts unterstreichen. Das Auto-Narrative wird derzeit für Meldungen verwendet, die von medizinischen Fachpersonen oder Patienten direkt an Swissmedic eingereicht werden. Meldungen von Zulassungsinhaberinnen enthalten bereits Narratives, die von den jeweiligen Sendern erstellt wurden.

### Case Narrative

Der von der ICH verabschiedete Standard ICH E2B(R3) für die elektronische Übermittlung von ICSR hat Vorkeruhungen für die Übermittlung einer vollständigen Fallzusammenfassung im Freitextformat geschaffen. Das Feld für das Case Narrative (H.1) sieht eine fokussierte, sachliche und klare Beschreibung des Falles mit maximal 100'000 Zeichen vor.

Das Case Narrative ist in der Pharmakovigilanz ein wesentliches Instrument, da es als kurze Zusammenfassung eines ICSR dient und eine wichtige Rolle bei Signalverfahren spielen kann. Ein gut geschriebenes, umfassendes Narrative ist Bedingung für eine aussagekräftige und zeitsparende Bewertung eines Einzelfalles. Während Daten in Form von Line-Listings auch quantitativ auswertbare Informationen über die Meldungen liefern, bietet ein Case Narrative detailliertere Informationen zum Einzelfall und stellt die kodierten Begriffe in einen Kontext. Deshalb kann die Auswertung mehrerer Narratives in einem Signalerkennungsprozess eine hilfreiche Ergänzung zur Auswertung von Informationen in Line-Listings sein, denn das Narrative kann dazu beitragen, Diagnosen und Zusammenhänge mit verschiedenen Arzneimitteln zu klären und Risikofaktoren und -gruppen zu identifizieren oder einzugrenzen.

Ein Case Narrative sollte daher mindestens die folgenden Informationen enthalten (2):

- Quelle der Meldung und Angaben zum Patienten
- Verdächtige(s) Arzneimittel und Zeitpunkt der Reaktion(en)
- Verlauf der Events und Outcomes beim Patienten

- Bei tödlichem Ausgang relevante Einzelheiten (Zeitablauf, Autopsie)
- Medikamentenanamnese
- Relevante Untersuchungen

## Automatisierung der Case Narratives

Die häufig genutzte Auto-Narrative Funktion aktueller Pharmakovigilanz (PV)-Datenbanken befüllt eine Narrative-Vorlage automatisch mit den E2B-Datenelementen des jeweiligen Falles. Dies erleichtert die schnelle Erstellung eines Case Narratives mit standardisiertem Aufbau und mit Angaben, die mit den anderen erfassten Daten des Falls übereinstimmen. Die Automatisierung des Case Narratives reduziert die Zeit und den Aufwand gegenüber einer manuellen Erfassung deutlich, und die Narratives sind weniger fehleranfällig.

Eine häufige Schwäche von Auto-Narratives ist jedoch, dass sie sehr schwierig zu lesen sein können. Ein Grund dafür kann sein, dass die Vorlage für das Narrative nicht genügend anpassungsfähig ist, um ein leicht lesbares Narrative für alle infrage kommenden Einträge in einem bestimmten E2B-Datenelement zu erstellen. Schlechte Lesbarkeit kann auch entstehen, wenn fehlende Einträge in E2B-Datenelementen zu einer Häufung des Ausdrucks «unbekannt» führen.

## Das Auto-Narrative von Swissmedic

Das für die PV-Datenbank von Swissmedic überarbeitete Auto-Narrative soll es ermöglichen, ein besseres Narrative zu erstellen, indem sich die Vorlage so weit wie möglich an die Datenelemente anpasst. Ein weiteres Hauptziel war eine kurze Zusammenfassung innerhalb des Case Narratives, d. h. einen ersten Satz, der die wichtigsten Informationen zum Fall enthält.

**Tabelle 1** zeigt die allgemeine Struktur des Auto-Narratives und ein Beispiel des Auto-Narratives von Swissmedic mit eingefügtem Freitext und dem Inhalt der E2B-Datenelemente in Fettdruck.

Die Vorlage für das Narrative wurde absichtlich so entworfen, dass durch Freitextabschnitte die Flexibilität entsteht, zusätzliche wichtige Informationen einzufügen (z. B. eine ausführlichere Reaktionsbeschreibung). Das erstellte Narrative muss von einem PV-Assessor überprüft und ggf. überarbeitet werden, um bestimmte *Preferred Terms* (PT) zu adressieren, z. B. *Special Situations* (Schwangerschaft, Überdosis usw.) oder *Parent-Child-Case*.

## Schlussfolgerung

Das Narrative ist ein zentraler Bestandteil von Einzelfallmeldungen (ICSR), da es eine kurze Zusammenfassung aller relevanten klinischen Informationen liefert, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung untermauern oder widerlegen. Qualitativ gute, leicht lesbare Narratives geben gemeldeten unerwünschten Wirkungen einen Kontext, was wiederum eine fundierte Bewertung des Sicherheitsprofils des verdächtigten Arzneimittels ermöglicht. Die automatisierte Erfassung des Narratives ist eine wirksame Methode, um standardisierte und weniger fehleranfällige Narratives zu erstellen, und reduziert den Zeitaufwand für die Bearbeitung von ICSR erheblich. Wir stellen in unserem Artikel ein automatisiertes Narrative vor, das wir mit dem Ziel entwickelt haben, die von der Einheit Pharmacovigilance der Swissmedic bearbeiteten Meldungen besser und einfacher auswerten zu können. Dennoch müssen Auto-Narratives von Mitarbeitenden der PV auf Genauigkeit und Vollständigkeit überprüft und allenfalls angepasst werden.

**Tabelle 1:** Struktur und Beispiel des Auto-Narratives von Swissmedic mit eingefügtem Freitext; Inhalt von E2B-Datenelementen in Fettschrift.

Structure of the auto-narrative	Example
Short summary	This spontaneous report from a <b>physician</b> describes a <b>female</b> patient, <b>114 year(s)</b> old at time of onset of reaction (date of birth: <b>1910</b> ) who developed <b>toxic epidermal necrolysis</b> in association with suspected drugs: <b>Ibuprofen Fiktiva*</b> ( <b>Ibuprofen sodium</b> ), <b>Acetylsalicylic acid 500 Akuto*</b> ( <b>Acetylsalicylic acid</b> ). This case is considered <b>serious (Results in Death, Caused / Prolonged Hospitalisation)</b> .
Suspect / interacting drug(s)	The reporter suspected the adverse reaction(s) to be related to the following drugs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ibuprofen Fiktiva*</b>, indication: <b>headache</b>, administration from <b>unknown date</b> to <b>2024-08-14</b>, action taken with drug: <b>drug withdrawn</b>.</li> <li>• <b>Acetylsalicylic acid 500 Akuto*</b>, indication: <b>unknown</b>, administration from <b>2024-06</b> to <b>2024-08-14</b>, action taken with drug: <b>drug withdrawn</b>.</li> </ul>
Information on ADR(s)	The patient experienced the following adverse reaction(s): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Toxic epidermal necrolysis</b>, start date <b>2024-08-14 (serious)</b>, outcome <b>fatal</b>. Treatment of the ADR: <b>medical treatment</b>.</li> </ul> <p>The patient died on <b>2024-08-22</b>. Autopsy was performed: <b>yes</b>.</p>
Free text	The patient developed toxic epidermal necrolysis most likely after taking ibuprofen or acetylsalicylic acid. Initially, 30% of the body surface area was affected. After 2 days, the affected body surface area was found to be 95%. In addition to the skin, the conjunctiva, liver, and kidneys were also affected. There were further complications as the disease progressed. The patient ultimately died in the ICU.
Relevant investigations	The most relevant investigation results with regard to the patient's adverse reaction(s) were as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2024-08-15, Histology, acute multiforme reaction, compatible with diagnosis of toxic epidermal necrolysis</b>.</li> </ul>
Medical history	The patient's medical history includes <b>coronary heart disease, hip osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease</b> .
Concomitant drug(s)	The patient received the following concomitant medication: <b>Bisoprololfumarat (Bisoprolol fumarate), Vitamin B12 (Cobalamin)</b> .

\*fictitious drug

## Literatur

**1**  
European Medicines Agency. (2004).  
ICH Topic E 2 D. Post Approval Safety Data

**2**  
Council for International Organizations of  
Medical Sciences. (2001). CIOMS current challenges  
in pharmacovigilance: pragmatic approaches.  
Report of CIOMS working group V.

# Statistischer Überblick 2023

## Pharmacovigilance: Humanarzneimittel

### Verdachtsmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

#### Einführung und Hinweise zur Interpretation der Daten

Der vorliegende Bericht gibt einen statistischen Überblick über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Jahr 2023 an Swissmedic gemeldet wurden. Aufgrund gesetzlicher Vorgaben erhält Swissmedic Meldungen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus verschiedenen Quellen: Meldungen kommen von medizinischen Fachpersonen oder direkt von den Betroffenen; ein grosser Teil der Meldungen wird über die pharmazeutischen Firmen eingereicht. Bei den Meldungen kann es sich um Fälle handeln, die in der Praxis oder Klinik aufgetreten sind, um Fälle aus Studien oder systematischen Beobachtungen oder auch um Fälle, die in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden.

Grundsätzlich ist bei der Interpretation von Daten aus dem Spontanmeldesystem zu beachten, dass es sich um Verdachtsfälle handelt. Dies bedeutet, dass im Einzelfall ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem verabreichten Arzneimittel bzw. Impfstoff und einer aufgetretenen Reaktion nicht gesichert ist. Auf der anderen Seite wird trotz gesetzlicher Verpflichtungen nur ein kleiner Teil der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich gemeldet.

Trotz dieser Einschränkungen sind die Meldungen nach wie vor einer der wichtigsten Bausteine in der Arzneimittelsicherheit. Die Mehrzahl von seltenen und bislang unbekanntem Nebenwirkungen wird zuerst über dieses System entdeckt und dann mithilfe von anderen Daten bestätigt.

Für die Interpretation der hier gezeigten Daten aus dem Schweizerischen Spontanmeldesystem ist darüber hinaus zu beachten, dass sich die Zahlen zu Meldungen im Verlauf verändern können. Dies hängt z. B. damit zusammen, dass zu einer initialen Meldung zu einem späteren Zeitpunkt zusätzliche Informationen eingehen können, die die Daten verändern. Daher können Zahlen zu Meldungen aus Veröffentlichungen von Swissmedic zu verschiedenen Zeitpunkten voneinander abweichen.

#### Gesamtzahl der eingegangenen Meldungen

Im Jahr 2023 gab es 15'319 Meldungseingänge, wobei es sich um 8'950 Initialmeldungen handelt (diese Zahl entspricht den gemeldeten Verdachtsfällen) und 6'369 (Nach-)Meldungen von Zusatzinformationen (sogenannte Follow-up-Meldungen). Diese Zahlen zu den Meldungseingängen entsprechen weitgehend wieder den letzten Jahren vor der COVID-Impfkampagne (siehe [Abbildung 1](#)). Von den Initialmeldungen waren etwa 54 % schwerwiegend, wobei aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtungen immer von einem höheren Anteil schwerwiegender Meldungen auszugehen ist.

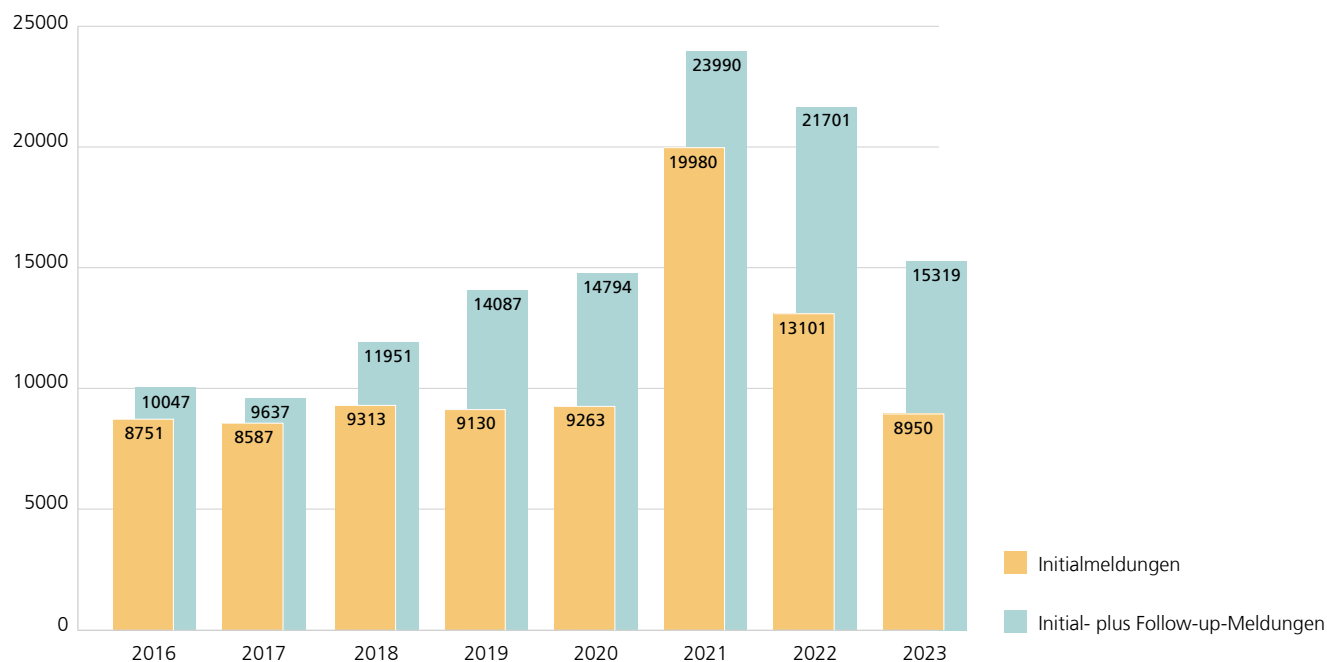


Abbildung 1: Anzahl der Meldungseingänge in den Jahren 2016 bis 2023.

## Angaben zu meldenden Personen und Meldequellen

Die Personen, die primär einen Verdachtsfall in das System gemeldet haben, waren in 81 % der Fälle (n=7'239) medizinische Fachpersonen, wie Ärztinnen/Ärzte oder Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und in 19 % (n=1'711) Patientinnen/Patienten bzw. andere Nicht-Fachpersonen. Die Meldungen durch Nicht-Fachpersonen kamen zu etwa einem Drittel (n=540) über das Meldetool auf der Swissmedic Website oder zu einem kleineren Teil (n=54) per Mail, ca. 65 % dieser Meldungen wurden über die pharmazeutischen Firmen bei Swissmedic eingereicht.

Von den insgesamt 8'950 Initialmeldungen wurden 6'394 (71,4 %) von den pharmazeutischen Firmen (*Marketing authorisation holders, MAH*) und 2'556 (28,6 %) direkt an Swissmedic berichtet. Die Meldungen der pharmazeutischen Firmen waren zu 70,4 % Spontanmeldungen (n=4'501) und zu 29,6 % Meldungen aus Studien oder anderen Beobachtungsprogrammen nach Markteinführung.

Von den direkt bei Swissmedic eingegangenen Meldungen kamen 1'109 (43 %) von medizinischen Fachpersonen (hauptsächlich über das Meldetool ELViS), 540 (21,1 %) über das Meldetool für Patientinnen/Patienten (siehe oben) und 822 (32,2 %) von den regionalen Pharmacovigilance-Zentren (85 Meldungen wurden aus technischen Gründen vom Datenbanksystem generiert), (siehe Abbildung 2).

Swissmedic arbeitet bei der Bewertung von Einzelfallmeldungen eng mit fünf regionalen Pharmacovigilance-Zentren in Basel, Genf, Lausanne, Lugano und Zürich zusammen. Im Jahr 2023 wurden für insgesamt etwa 650 Meldungen vertiefte Bewertungen von den regionalen Zentren erstellt.

### Reports received by source

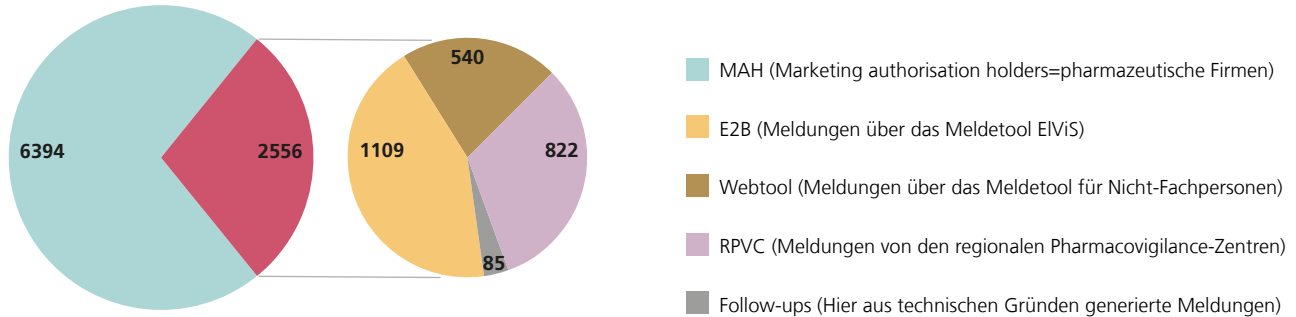


Abbildung 2: Eingegangene Meldungen nach Meldequelle.

### Angaben zu betroffenen Patientinnen/ Patienten

Für die nachfolgenden Angaben wurde ein Datenset verwendet, in dem vermutliche Doppelmeldungen nicht mehr berücksichtigt wurden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8'815 Meldungen.

Das Alter der Betroffenen lag in den Verdachtsmeldungen zwischen 0 und 102 Jahren mit einem Median von 55 Jahren. Für die Zahl der Meldungen nach Altersgruppen bzw. nach Geschlecht siehe [Abbildung 3](#) bzw. [Abbildung 4](#).

### Number of reports by age group

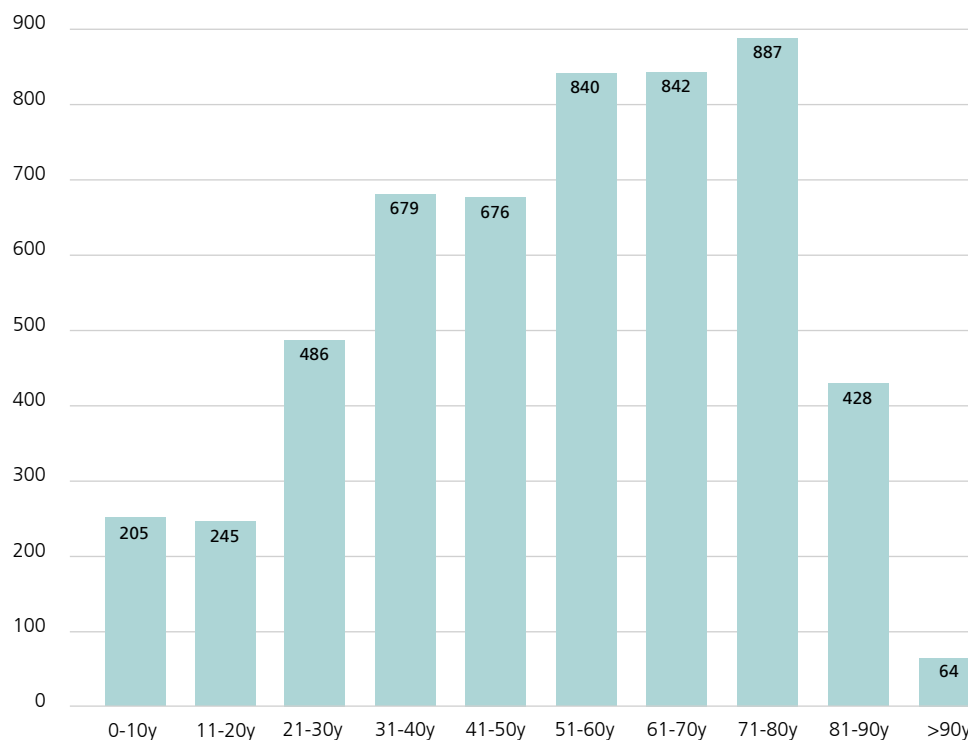


Abbildung 3: Meldungen nach Altersgruppe der betroffenen Patientinnen/Patienten.

#### Sex distribution

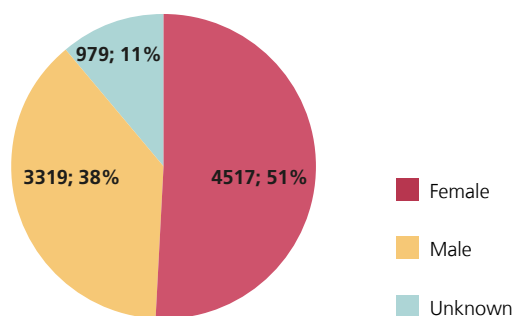


Abbildung 4: Meldungen nach Geschlecht der betroffenen Patientinnen/Patienten.

## Angaben zu verdächtigten und interagierenden Arzneimitteln

In den Verdachtsmeldungen werden jeweils ein oder mehrere Arzneimittel angegeben, die verdächtig werden, die entsprechende unerwünschte Arzneimittelwirkung verursacht zu haben oder im Sinne eine Wechselwirkung (Interaktion) beteiligt zu sein.

Tabelle 1 sind die Arzneimittel zu entnehmen, die 2023 am häufigsten in den Meldungen als «verdächtig» bzw. «interagierend» angegeben werden. Dargestellt sind die 20 häufigsten Arzneimittel entsprechend der chemisch/therapeutisch/pharmakologischen Untergruppe in der ATC-Klassifikation.

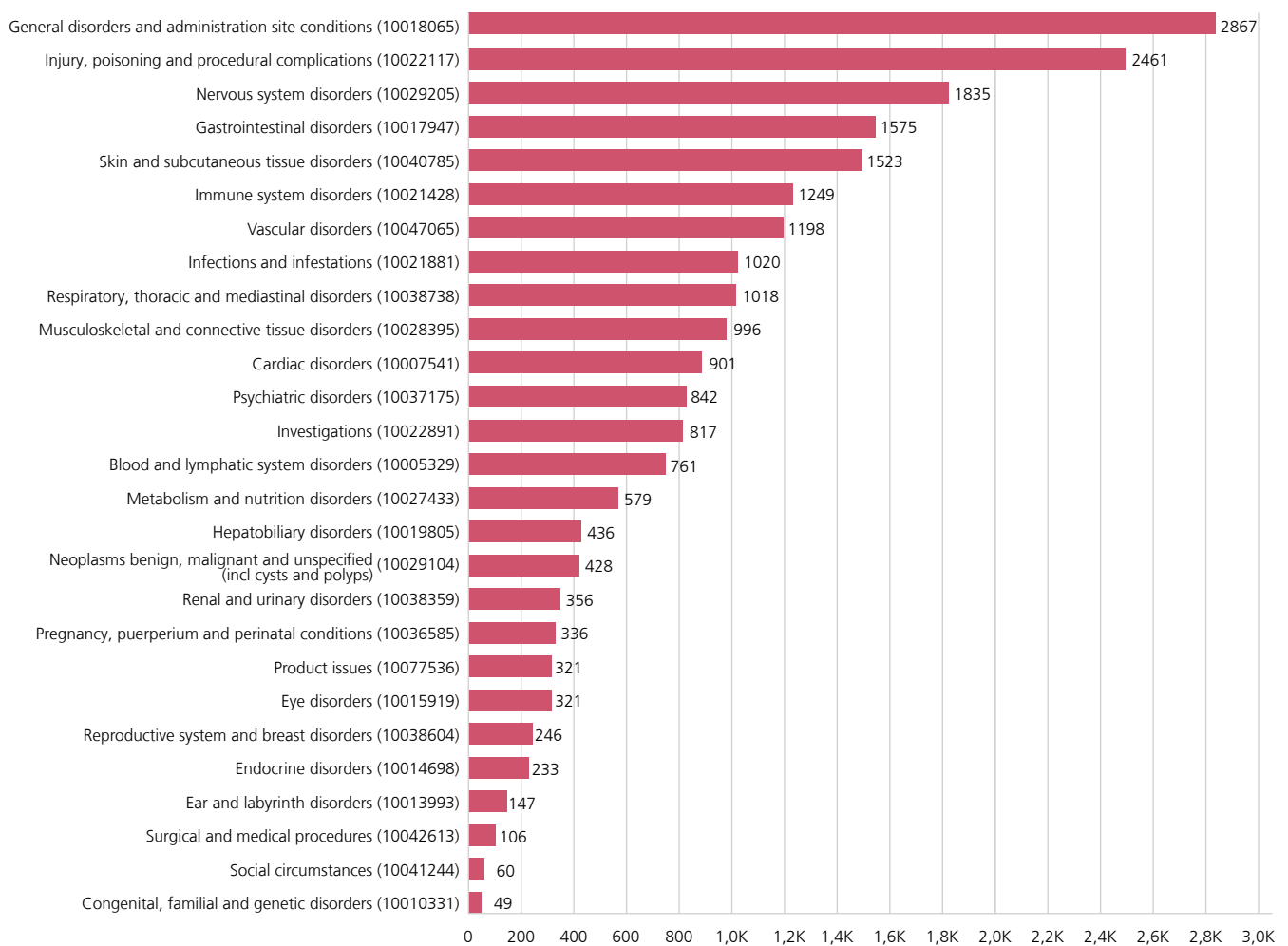
Tabelle 1: Rangliste der 20 häufigsten als «verdächtig» oder «interagierend» angegebenen Arzneimittel nach chemisch/therapeutisch/pharmakologischer Untergruppe in der ATC-Klassifikation.

ATC Code	Bezeichnung	Anzahl
J07BX	COVID-19-Impfstoffe	777
L01XC	Monoklonale Antikörper zu Behandlung von Krebserkrankungen	708
L04AA	Selektive Immunsuppressiva	588
L01XE	Proteinkinaseinhibitoren	413
J05AR	Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen	324
L04AC	Interleukin-Inhibitoren	256
H02AB	Glucocorticoide	231
L04AB	TNF-Inhibitoren	227
L01XX	Andere antineoplastische Mittel	211
L04AX	Andere Immunsuppressiva	208
N03AX	Andere Antiepileptika	155
B03AC	Eisen, parenterale Zubereitungen	154
N06AX	Andere Antidepressiva	153
J01CR	Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	150
L01BC	Pyrimidin-Analoga (antineoplastische Mittel)	147
N05AX	Andere Antipsychotika	140
N05BA	Benzodiazepin-Derivate	132
N02BE	Anilide (v.a. Paracetamol)	130
N02BB	Pyrazolone (v.a. Metamizol)	128
M05BX	Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	126

## Angaben zu den gemeldeten Reaktionen

Die in einer Verdachtsmeldung angegebenen Reaktionen werden nach einer international gültigen Klassifikation (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) kategorisiert, die es ermöglicht, alle Reaktionen bestimmten Organsystemen zuzuordnen.

Insgesamt wurden in den Meldungen im Jahr 2023 etwa 22'500 Reaktionen berichtet, entsprechend etwa 2,6 Reaktionen pro Meldung. **Abbildung 5** zeigt die Anzahl der gemeldeten Reaktionen nach den MedDRA Organsystemen.



**Abbildung 5:** Anzahl der gemeldeten Reaktionen nach betroffenen Organsystemen (entsprechend *System Organ Classes, SOC* in MedDRA)



# Vaccinovigilance

**Valeriu Toma**

Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Bern, Schweiz

Bericht in kompletter Länge:

[Vaccinovigilance – Jahresbericht 2023](#)

## Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2023

Im Jahr 2023 ging bei der Einheit Pharmacovigilance von Swissmedic eine beträchtliche Zahl von Meldungen über Fälle vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization*, AEFI) in der Schweiz ein. Die überwiegende Mehrheit dieser Meldungen (>700 Fälle) stand erneut im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen, auch wenn die Zahl geringer war als im Jahr 2022. Insgesamt sind diese Zahlen eine Folge der weiterhin durchgeführten COVID-19-Impfung in der Schweiz, und die meisten dieser Meldungen betreffen bekannte Reaktionen nach einer COVID-19-Impfung wie Fieber, Schüttelfrost oder Beschwerden am Anwendungsort. Zusätzlich wurden im Jahr 2023 in der Schweiz 264 AEFI-Meldungen für **Nicht-COVID-Impfstoffe** eingereicht. Diese Zahl ist höher als in den Vorjahren 2022 (217 Meldungen) und 2021 (159 Meldungen). Dieser zusammenfassende Bericht konzentriert sich hauptsächlich auf AEFI bei **Nicht-COVID-19-Impfstoffen**, da regelmässig Sicherheitsberichte zu den COVID-19-Impfstoffen als **kumulative** Updates auf der Swissmedic-Webseite veröffentlicht wurden. Der letzte Abschnitt dieses Dokuments enthält dennoch eine kurze Zusammenfassung der im Jahr 2023 eingegangenen AEFI-Meldungen zu COVID 19-Impfstoffen.

Die 2023 eingetroffenen AEFI-Meldungen wurden in der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic erfasst, evaluiert und analysiert. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender

Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Wichtige Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit Impfungen werden bei Bedarf in Zusammenarbeit mit ausländischen Arzneimittelbehörden und/oder mit Beteiligung des Swissmedic *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) evaluiert. Im Falle einer erhöhten AEFI-Melderate in der nationalen Datenbank mit anschliessender Evaluation relevanter Fälle können risikomindernde Massnahmen getroffen werden, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

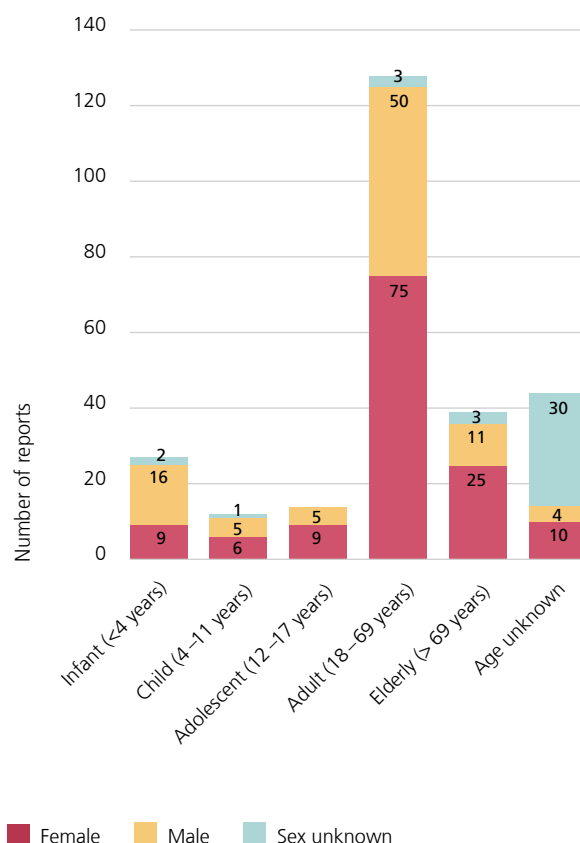
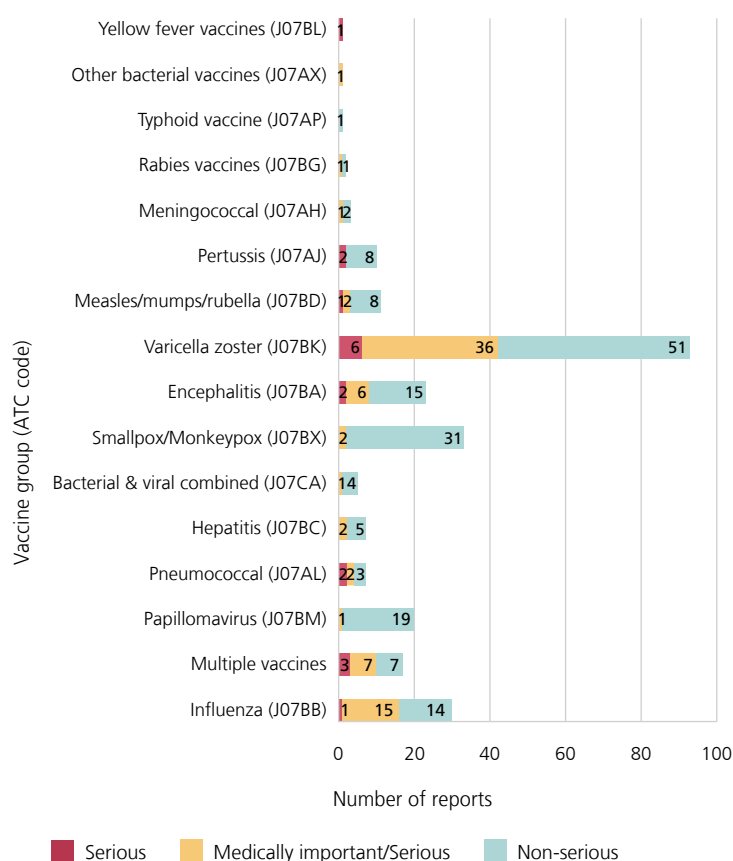


Abbildung 1: Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht, 2023

In **Abbildung 1** sind die Meldungen nach Altersgruppe und Geschlecht aufgeführt. Am häufigsten wurden AEFI bei Erwachsenen (128 Meldungen) gemeldet, gefolgt von den Älteren (39 Meldungen), den Kleinkindern (27 Meldungen), den Jugendlichen (14 Meldungen) und den Kindern (12 Meldungen). 2023 betrafen die eingegangenen Meldungen mehr Frauen (134 Meldungen; 50,8 %) als Männer (91 Meldungen; 34,4 %). Bei 39 Meldungen (14,8 %) von AEFI war das Geschlecht der betroffenen Person unbekannt. Bei 44 Meldungen (16,6 %) von AEFI war die Altersgruppe der betroffenen Person unbekannt.



**Abbildung 2:** Zahl der Meldungen nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad, 2023

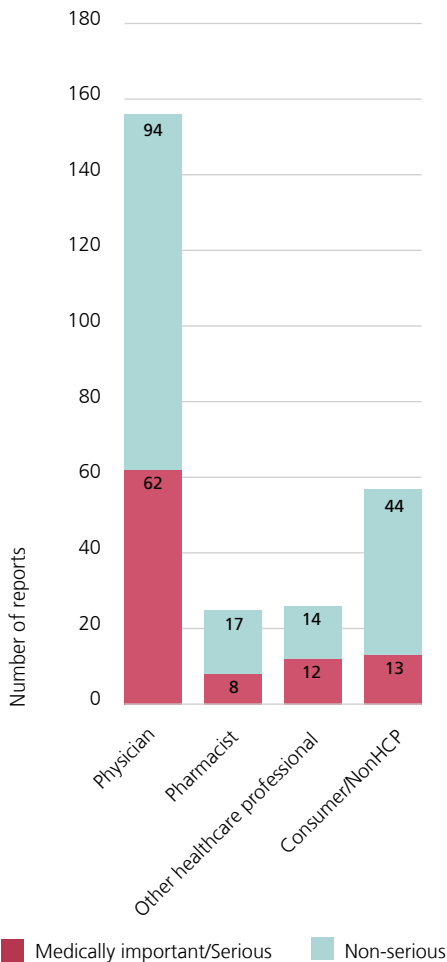
**Abbildung 2** zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Impfstoffgruppe (ATC-Code) und Schweregrad. Eine Meldung wird im Allgemeinen als schwerwiegend («serious») bezeichnet, wenn sie ein Ereignis betrifft, das tödlich verlief, einen Spitalaufenthalt erforderte bzw. verlängerte, lebensbedrohlich war, eine beträchtliche

oder bleibende Schädigung bewirkte oder eine angeborene Anomalie zur Folge hatte. Als medizinisch wichtig («medically important») – und daher auch schwerwiegend – wird eine Meldung eingestuft, wenn sie zwar die Kriterien für schwerwiegende Meldungen nicht erfüllt, aber ein aus medizinischer Sicht bedeutendes Ereignis betrifft. Alle anderen Meldungen werden als nicht-schwerwiegend («non-serious») eingestuft (zum Beispiel selbstlimitierende unerwünschte Wirkungen mit vollständiger Erholung). Von den 2023 eingegangenen 264 Spontanmeldungen betrafen 169 (64 %) nicht-schwerwiegende Ereignisse, 77 (29,2 %) medizinisch wichtige Ereignisse und 18 (6,8 %) Ereignisse mit schwerwiegenden Folgen.

Die relative Häufigkeit (prozentualer Anteil) schwerwiegender Ereignisse einschliesslich medizinisch wichtiger Ereignisse für alle Impfstoffgruppen insgesamt lag im Jahr 2023 mit 36 % (95 Meldungen) auf einem ähnlichen Niveau wie im Vorjahr 2022 (37,3 %) und höher als 2021 (32,1 %).

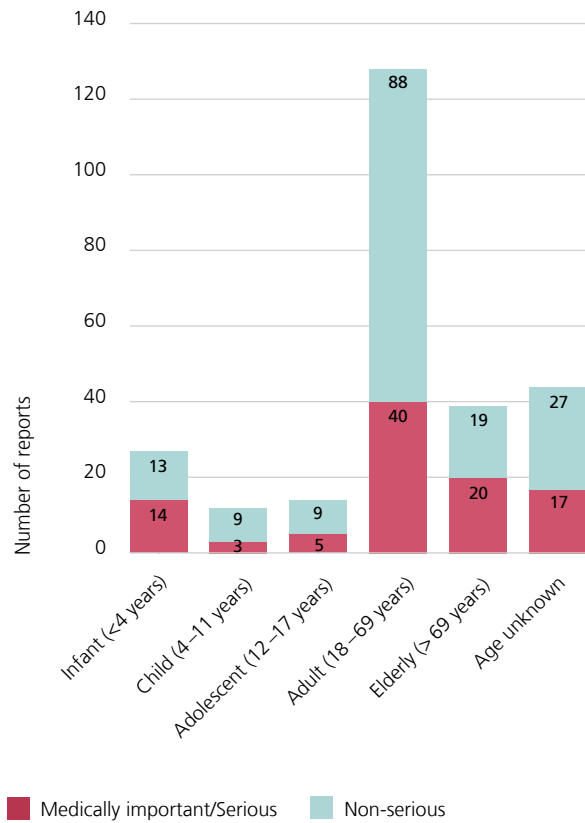
Meldungen, welche die Verabreichung mehrerer ( $n > 1$ ) verschiedener Impfstoffe betrafen und im Zusammenhang mit einem AEFI-Verdacht eingereicht wurden, sind in **Abbildung 2** in der Kategorie «Multiple vaccines» aufgeführt.

Im Jahr 2023 gingen wie bereits 2022 im Vergleich zu den Vorjahren mehr Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes Zoster ein, die in **Abbildung 2** unter dem ATC-Code «Varicella zoster (J07BK)» erfasst sind. Ebenfalls mehr Meldungen gab es zur Impfung gegen Affenpocken, dargestellt in **Abbildung 2** als «Smallpox/Monkeypox (J07BX)». Bei den Herpes-Zoster-Impfstoffen wurden die meisten Meldungen als «nicht-schwerwiegend» eingestuft (51 von 93 Fällen; 54,8 %), und fast alle Meldungen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Pocken/Affenpocken (31 von 33 Fällen im Jahr 2023) betrafen ausschliesslich «nicht-schwerwiegende» AEFI.



**Abbildung 3:** Anzahl AEFI-Meldungen nach Qualifikation der Melder und Schweregrad, 2023

Abbildung 3 zeigt die Zahl der 2023 in der Schweiz eingegangenen AEFI-Meldungen nach Primärmelder und Schweregrad. Die überwiegende Mehrheit der Fälle wurde von medizinischen Fachpersonen gemeldet. Diese AEFI-Meldungen enthielten in der Regel medizinisch bestätigte Angaben und waren von hoher Qualität. Die meisten Meldungen über AEFI stammten von Ärztinnen und Ärzten (156 von 264). Diese meldeten auch am meisten schwerwiegende oder medizinisch wichtige AEFI (62 von 156 Meldungen). Auffallend ist, dass Privatpersonen/Patienten im Jahr 2023 bei Swissmedic am zweitmeisten AEFI meldeten (57), die nicht mit COVID-19-Impfungen in Zusammenhang standen.



**Abbildung 4:** Anzahl AEFI-Meldungen nach Altersgruppe und Schweregrad, 2023

Abbildung 4 zeigt die Zahl der Spontanmeldungen von AEFI nach Altersgruppe und Schweregrad. Daraus geht hervor, dass die meisten schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen Fälle (40 von insgesamt 128 AEFI-Meldungen) die Altersgruppe der Erwachsenen betrafen, gefolgt von den Älteren (20 von 39 Fällen), den Kleinkindern (14 von 27 Meldungen), den Jugendlichen (5 von 14 Meldungen) und den Kindern (3 von 12 Meldungen).

## Bei Swissmedic im Jahr 2023 eingegangene Meldungen von AEFI nach COVID-19-Impfungen

In der Schweiz wurde die Impfkampagne gegen COVID-19 im Jahr 2023 fortgeführt, Swissmedic erhielt jedoch deutlich weniger AEFI-Meldungen (727 Fälle) als in den ersten zwei Jahren der Impfkampagne.

Am 24. Februar 2023 veröffentlichte Swissmedic ein neues **Update zu den «Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der COVID-19-Impfungen in der Schweiz»**, («Update 29»); (1). Wie in früheren Ausgaben präsentiert dieses Update in **kumulativer** Form die Zusammenfassung der vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach COVID-19-Impfung im Zeitraum vom 01.01.2021 bis zur Veröffentlichung des jeweiligen Berichts durch Swissmedic.

Die Updates enthalten statistische Daten (Gesamtzahlen), die Darstellung und Einordnung der vermuteten Reaktionen nach einzelnen Impfstoffen und Impfdosen sowie aktualisierte Informationen von Swissmedic zu bestimmten Sicherheitsaspekten der COVID-19-Impfstoffe (1).

Insgesamt haben die eingegangenen und ausgewerteten Meldungen über unerwünschte Wirkungen das positive Nutzen-Risiko-Profil der in der Schweiz verwendeten COVID-19-Impfstoffe nicht verändert und bestätigen weitgehend das bekannte Nebenwirkungsprofil. Die bekannten Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe sind in den laufend aktualisierten und veröffentlichten Schweizer Arzneimittelinformationen aufgeführt (2).

Das aktuellste (zusätzliche) kumulative Update zu den COVID-19-Impfstoffen wurde von Swissmedic am 5. Juli 2024 auf der Website veröffentlicht (3). Unter anderem wurden in diesem Update länger andauernde Beschwerden, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung stehen, untersucht. Swissmedic wertet solche Berichte sorgfältig aus, prüft laufend die neuesten Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit, verfolgt die wissenschaftliche Literatur und steht in engem Kontakt mit den internationalen Zulassungsbehörden.

## Literatur

**1**  
[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen in der Schweiz – 29. Update \(swissmedic.ch\)](#); Swissmedic Webseite, 24.02.2023

**2**  
AIPS ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

**3**  
[Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19-Impfstoffe in der Schweiz \(swissmedic.ch\)](#); Swissmedic Webseite, 05.07.2024

## Vigilance der Tierarzneimittel

**Cedric R. Müntener**

Abteilung Tierarzneimittel, Swissmedic, Bern, Schweiz

Bericht in kompletter Länge:

[Vigilance der Tierarzneimittel – Jahresbericht 2023](#)

### Gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Jahr 2023: Das Wichtigste in Kürze

- 462 Meldungen, Zunahme im Vergleich zum Jahr 2022: 9,5 %
- Häufig betroffene Tierarten: 273 Hunde, 115 Katzen, 41 Kühe/Rinder/Kälber, 14 Pferde
- Meist betroffene Medikamentenklassen: Antiparasitika (142 Meldungen), immunologische Tierarzneimittel (111), Hormonpräparate (82), Präparate zur Beeinflussung des Nervensystems (38), Antiinfektiva (12)
- 125 Fälle vermuteter Unwirksamkeit, meistens bei Antiparasitika und Hormonpräparaten
- 54 Fälle von Tox Info Suisse übermittelt
- 32 Fälle akzidenteller Aufnahme von aromatisierten Tabletten durch Hunde/Katzen
- 104 Fälle von Menschenexpositionen mit Tierarzneimitteln
- 10 Signalverfahren eröffnet

## Informationen auf der Webseite von Swissmedic

### Pharmacovigilance im Blickpunkt

#### Aus Nebenwirkungsmeldungen lernen – Fälle aus der Pharmacovigilance

22.11.2024

Verwechslungsgefahr bei unterschiedlichen Insulin-Produkten



22.07.2024

Isotretinoin und Teratogenität



01.11.2024

Mikroskopische Kolitis im Zusammenhang mit Sertralin und Duloxetin



28.05.2024

Daptomycin und eosinophile Pneumonie



23.09.2024

SonoVue® (Schwefelhexafluorid) und anaphylaktische Reaktionen



03.05.2024

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



30.08.2024

Medikamenten-induzierte Suizidalität



22.04.2024

Risiko der Überdosierung von Methotrexat durch Anwendungsfehler



UAW melden durch medizinische Fachpersonen

Erklärvideo

## Healthcare Professional Communication

22.11.2024

### DHPC – Eylea® (afliberceptum)

Information zum Füllvolumen von Eylea® 8 mg/0.07 ml, Injektionslösung in Durchstechflasche

14.11.2024

### DHPC – Rhophylac® (immunoglobulinum humanum anti-D)

Wichtige Mitteilung

15.10.2024

### DHPC – Comirnaty® JN.1 (bretovameranum)

Wichtige Mitteilung zu Auslieferung von aufgetauter Ware

10.10.2024

### DHPC – Vincristin-Teva® (vincristini sulfas)

Vorübergehender Lieferengpass von Vincristin-Teva

24.09.2024

### DHPC – Spikevax JN.1 (mRNA-1273.167), Dispersion zur Injektion

Versand von aufgetauter Ware

17.09.2024

### DHPC – Glatirameracetat (Copaxone®, Glatiramyl®)

Anaphylaktische Reaktionen können Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten

16.09.2024

### DHPC – Ceprotin 1000 IE, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Veraltete Versionen der Packmaterialien und der Fachinformation bei mehreren Chargen

12.09.2024

### DHPC – Mögliche Beeinträchtigung der Sterilität der beiliegenden Nadelpakete

Sicherheitsrelevante Informationen

26.08.2024

### DHPC – Zemplar (paricalcitolium)

Übersetzungsfehler im französischen Text der Packungsbeilage

16.08.2024

### DHPC – Massnahmen zur Minimierung von Risiken von Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen

Wichtige Informationen über die geänderte Fachinformation für Voluven 6% balanced, Infusionslösung, sowie über das angepasste Schulungsmaterial im Rahmen des Controlled Access Programms (CAP)

13.08.2024

### DHPC – Rabipur (virus rabiei inactivatus)

Berichte über Partikel nach der Rekonstitution - Empfehlungen zur Minimierung des Risikos für Partikel

19.07.2024

### DHPC – Nuwiq (simoctocogum alfa)

Wichtige Information: Packungsbeilage entspricht nicht der aktuellen Version

16.07.2024

### DHPC – Privigen, Infusionslösung (immunoglobulinum humanum normale)

Bei einer Stabilitätsprüfung von Privigen® 50 mL, wurde festgestellt, dass vereinzelte Chargen des Produkts Flocken zeigten

27.06.2024

### DHPC – Vabysmo® (Faricimab)

Riss in der Verpackung der Transferfilterkanüle, die dem Vabysmo Kit beigelegt ist

## Allgemeine Mitteilungen

13.11.2024

### Swissmedic warnt: Illegale «Schlankheitsmittel» und «Entgiftungspräparate» können krank machen

Illegale Schlankheitstabletten, Abnehmtees und Detoxprodukte können nicht deklarierte, gefährliche pharmazeutische Substanzen wie Sibutramin enthalten

11.11.2024

### Swissmedic Podcast – Heilmittel im Fokus

Alex Josty im Interview mit Ruth Mosimann, Einheitsleiterin Kontrolle illegale Arzneimittel

05.11.2024

### Kampf gegen Designerdrogen: Weitere psychoaktive Substanzen verboten

Der Kampf gegen Designerdrogen geht weiter

01.11.2024

### Klinische Versuche: Revidiertes Verordnungsrecht zum Humanforschungsgesetz

Heute treten die angepassten Verordnungen des Humanforschungsgesetz in Kraft

17.10.2024

### Medikamentenlieferungen in Konfliktgebiete

Medikamentenexporte in Konfliktregionen sollen über etablierte Hilfsorganisationen erfolgen

15.10.2024

### Anpassung Wegleitung Beschleunigtes Zulassungsverfahren und Wegleitung Befristete Zulassung Humanarzneimittel

Optimierung des Antragsverfahrens für die Durchführung eines Beschleunigten Zulassungsverfahrens resp. für die Durchführung einer befristeten Zulassung

07.10.2024

### Swissmedic-Inspektionen: Verbesserungspotential in Spitälern

Jahresbericht

01.10.2024

### Das «Public Summary SwissPAR» heisst neu «Kurzbericht Arzneimittelzulassung»

Swissmedic ändert den Namen des «Public Summary SwissPAR» zu «Kurzbericht Arzneimittelzulassung»

20.09.2024

### Unvollständige Angaben auf perforierten Blistern

Überprüfung der Druckvorlagen von perforierten Blistern

17.09.2024

### Internationales Treffen des Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime

Internationale Trends wurden diskutiert und die Zusammenarbeit gefestigt

16.09.2024

### Neues Verordnungsrecht gilt ab 1. November 2024

Swissmedic publiziert Anleitungen zum Vorgehen bei der Einreichung von Gesuchen

13.09.2024

### Blauzungenkrankheit: Europaweit keine zugelassenen Impfstoffe gegen den Serotyp 3

Swissmedic hat bisher kein Zulassungsgesuch erhalten. Ein entsprechendes Gesuch wird mit höchster Priorität begutachtet

03.09.2024

### Haemovigilance Jahresbericht 2023

Auswertung der Haemovigilance Meldungen aus dem Jahr 2023

01.09.2024

### Elektronische Datensätze pivotaler Bioäquivalenzstudien

Ab dem 1. September 2024 akzeptiert Swissmedic für pivotale Bioäquivalenzstudien elektronische Datensätze bei Gesuchen um Neuzulassung von Humanarzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation



01.09.2024

**Mobile Technologien - Einreichung von Filmen als zusätzliche Information mit Bezug zu Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln**

Ab 1. September 2024 akzeptiert Swissmedic die Einreichung von Filmen im Rahmen der Zulassung von QR-Codes

01.09.2024

**SEND-Datensätze für Neuzulassungsgesuche von Humanarzneimitteln mit neuen aktiven Substanzen**

Ab dem 1. September 2024 akzeptiert Swissmedic SEND-Datensätze für Gesuche um Neuzulassung von Humanarzneimitteln mit neuen aktiven Substanzen

01.09.2024

**Kombinierte Studien**

Neue Formulare und ein neues Merkblatt für Einreichungen an Swissmedic

01.09.2024

**Einreichung von begleitenden Unterlagen zu Zulassungs- und Änderungsgesuchen für Arzneimittel**

Ab sofort können im Rahmen von Arzneimittel-Zulassungs- und Änderungsgesuchen zusätzliche begleitende Unterlagen direkt über das eGov-Portal eingereicht werden

01.09.2024

**Anpassung der Wegleitung Fristen Zulassungsgesuche**

Im Sinne einer Praxisvereinheitlichung wird künftig nach formaler Beanstandung keine schriftliche Mitteilung zum Meilenstein «Dok. i.O.» mehr erfolgen

28.08.2024

**Update – Warnung vor vermeintlich pflanzlichen Produkten**

Swissmedic warnt dringlich vor der Einnahme von Schlankheitsprodukten und anderer vermeintlich natürlicher Produkte

14.08.2024

**Anpassung des Merkblatts über nichtstandardisierbare Arzneimittel und zur Liste von nichtstandardisierbaren Arzneimitteln und Arzneimittelgruppen mit zulassungspflichtigem Herstellungsverfahren nach Anhang 3 VAZV**

Das angepasste Merkblatt ist ab dem 01. Juli 2024 gültig

02.08.2024

**Swissmedic lässt Impfstoff gegen Dengue-Fieber zu**

Qdenga (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze) darf in der Schweiz auf den Markt gebracht werden

24.07.2024

**Benchmarking-Studie 2023**

Internationaler Vergleich der Schweizer Zulassungszeiten

12.07.2024

**Public Consultation für ICH-Guideline M14 in der Schweiz eröffnet**

Swissmedic eröffnet die Public Consultation für Guideline M14 «Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines» des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) mit Deadline für Kommentare bis 30. August 2024

05.07.2024

**Verdachtsmeldungen unerwünschter Wirkungen der Covid-19 Impfungen**

Covid-19 Vaccinovigilance-Meldungen bis Ende Juni 2024

02.07.2024

**Anpassung der Formulare Neuzulassung Humanarzneimittel resp. Änderungen und Zulassungserweiterungen HAM**

Swissmedic präzisiert in den Zulassungsformularen, wie das Anwendungsgebiet des Arzneimittels zu beschreiben ist und vereinfacht die standardisierten Einwilligungen zum Informationsaustausch mit Partnerbehörden

01.07.2024

**AMZV, VAZV: Nachführung der Anhänge**

Nachführung der Anhänge AMZV und VAZV

01.07.2024

**Verordnung 3 über Massnahmen zur Bekämpfung des Coronavirus (Covid-19) tritt am 30. Juni 2024 ausser Kraft**

Swissmedic wird aufgrund der wegfallenden Rechtsgrundlage keine Ausnahmen betreffend Zulassung und Einfuhr von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prävention von Covid-19 mehr gewähren

01.07.2024

**Ablauf der Covid-19-Verordnung 3**

Abgabe von Corona-Selbsttests auch ab dem 1. Juli 2024 weiterhin möglich

01.07.2024

**Praxisvereinheitlichung zur Publikation der Indikation im Swiss Public Assessment Report**

Die neue Praxis und die angepasste Wegleitung SwissPAR treten am 01.07.2024 in Kraft

19.06.2024

**Treffen des ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)**

Weitere Fortschritte bei den globalen Harmonisierungsbestrebungen des ICH in Fukuoka (Japan)

17.06.2024

**Neuerungen bei Warenanmeldung für die Ausfuhr von Arzneimitteln (inkl. klinischer Versuche) und Betäubungsmitteln beim Bundesamt für Zoll und Grenzsicherheit BAZG**

Änderungen bei der Anmeldung von Arznei- und Betäubungsmitteln

15.06.2024

**Vereinfachung der Anforderungen an die erneute Zulassung von Arzneimitteln**

Swissmedic hat die Anforderungen an die erneute Zulassung von Arzneimitteln vereinfacht

## 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](http://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](http://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](http://www.swissmedic.ch)