

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 3 | September 2024

ARZNEIMITTEL IM BLICK

MedSafetyWeek 03

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2022 und 2023 04

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 12

MedSafetyWeek 2024: Die Bedeutung von Nebenwirkungsmeldungen und die Rolle der Apotheker im deutschen Spontanberichtssystem aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) 18

#MedSafetyWeek: Nebenwirkungen verhindern 23

FORSCHUNG

Eine Machbarkeitsstudie zur Risikoevaluation der COVID-19-Impfstoffe (RiCO) auf Populationsebene in Deutschland – Nutzbarmachung verschiedener Sekundärdatenkörper für die Pharmakovigilanz und weitere Forschung 28

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 35

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2024 37

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 39

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 48

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang,
Medien- und Öffentlichkeitsarbeit PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Dirk Mentzer, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt bzw. den Leiter der durchführenden Apotheke ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://nebenwirkungen.bund.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// MedSafetyWeek //

Die Überwachung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland ist von entscheidender Bedeutung, um sicherzustellen, dass die Anwendung der zugelassenen Arzneimittel sowohl wirksam als auch sicher ist. Die zentrale Aufgabe der Arzneimittelsicherheit ist die kontinuierliche Überwachung der Sicherheit aller angewendeten Arzneimittel nach der Zulassung. In Deutschland sind hierfür die beiden Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verantwortlich. Sie erfassen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, analysieren und bewerten die Sicherheitsdaten, implementieren risikominimierende Maßnahmen und kommunizieren die Risiken an die Fachöffentlichkeit und die Allgemeinheit. Meldungen von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung können direkt an die beiden zuständigen Bundesoberbehörden übermittelt werden. Hierfür bieten sie ein Online-Meldeportal unter nebenwirkungen.bund.de an, das von allen meldenden Personen in Deutschland für die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen – wie auch andere Meldewege – genutzt werden kann.

Für die Meldungen der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Arzneimitteltherapie spielen zudem die Arzneimittelkommissionen der jeweiligen Landesorganisationen wie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Apotheker (AMK) bei der Erfassung von Nebenwirkungen aus den Berufsverbänden eine wichtige Rolle, die in der jeweiligen Berufsordnung geregelt ist. Ferner regelt das Infektionsschutzgesetz (IfSG) im § 6 (3) und § 11 (4) die Meldung der Nebenwirkungen nach Impfung, die primär von den Angehörigen der Heilberufe an das zuständige Gesundheitsamt zu richten ist. Die Meldung wird an die zuständige Landesbehörde und von dort an das Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet. Eine gute und intensive Zusammenarbeit aller Akteure ist essenziell, um ein funktionales System der Arzneimittelüberwachung und somit die Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu garantieren.

Die zunehmende Komplexität der Arzneimitteltherapien und die rasante Entwicklung neuer Technologien erfordern eine ständige Anpassung und Verbesserung der Überwachungsmechanismen und eine zeitnahe Kommunikation über Risiken und Nebenwirkungen, um das Vertrauen der Bevölkerung in die Arzneimitteltherapie und die Impfungen zu stärken.

Mit der „MedSafetyWeek“ soll das Bewusstsein bei den Angehörigen der Heilberufe sowie bei Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen für die Bedeutung der Meldung von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung für die Überwachung der Arzneimittel nach der Markteinführung gestärkt werden. Nur durch einen gemeinsamen Ansatz aller beteiligten Institutionen sowie der Meldenden kann die Sicherheit der Arzneimittel gewährleistet und somit das Wohl der Bevölkerung in den Mittelpunkt gestellt werden.

Apl. Prof. Dr. Stefan Vieths und Prof. Dr. Karl Broich

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2022 und 2023 //

R. STREIT
D. MENTZER
(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfstoffen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2022 und 2023 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen vorgestellt. Dabei wurden Verdachtsmeldungen zu allen in Deutschland zugelassenen und vermarkteten Impfstoffen mit Ausnahme der COVID-19-Impfstoffe ausgewertet.

METHODIK

Das Paul-Ehrlich-Institut hat Meldungen eines Verdachts einer Impfstoffnebenwirkung bzw. Impfkomplication aus seiner relationalen Nebenwirkungsdatenbank im Zeitraum 01.01.2022 bis 31.12.2023 aus Deutschland ausgewertet. Eine relationale Datenbank ist ein Datenbanktyp, der die Speicherung und den Zugriff auf miteinander verbundene Datenpunkte ermöglicht. Ausgenommen wurden Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen, die das Paul-Ehrlich-Institut zuvor bereits in Sicherheitsberichten sowie im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit zusammengefasst hat (www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe).

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) über die Gesundheitsämter bzw. die zuständige Landesbehörde. Ärzte bzw. Leiter von Apotheken, die Impfungen durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen, d. h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Das zuständige Gesundheitsamt wiederum meldet unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) direkt an das Paul-Ehrlich-Institut oder an die zuständige Landesbehörde, die an das Paul-Ehrlich-Institut weiterleitet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, da Apotheker und Ärzte eine standesrechtliche Verpflichtung der Meldung von Nebenwirkungsverdachtsfällen haben.

Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Datenbank für Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance). Die Meldungen aus Deutschland zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts gehen von dort ans Paul-Ehrlich-Institut. Die Fachkreise sowie geimpfte Personen bzw. deren Angehörige können Verdachtsfälle dem Paul-Ehrlich-Institut auch direkt melden. Meldungen können per Post, E-Mail oder elektronisch über das Meldeportal (www.nebenwirkungen.bund.de) erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Verdachtsfallmeldungen aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt. Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen zum selben Verdachtsfall aus verschiedenen Quellen) ist

aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einer Meldung zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen bzw. Nebenwirkungen kumulativ dar. Änderungen der Anzahl der Meldungen, des Schweregrades sowie der Bewertung des Zusammenhangs einer Reaktion mit der erfolgten Impfung können sich im Laufe der Zeit durch zusätzliche Informationen zur Meldung bzw. zur wissenschaftlichen Datenlage ergeben.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere Reaktionen berichtet werden). Durch Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat zudem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) definiert. Grundlage war die Liste unerwünschter Ereignisse der Brighton Collaboration für COVID-19-Impfstoffe,¹ die für Nicht-COVID-19-Impfstoffe modifiziert wurde.

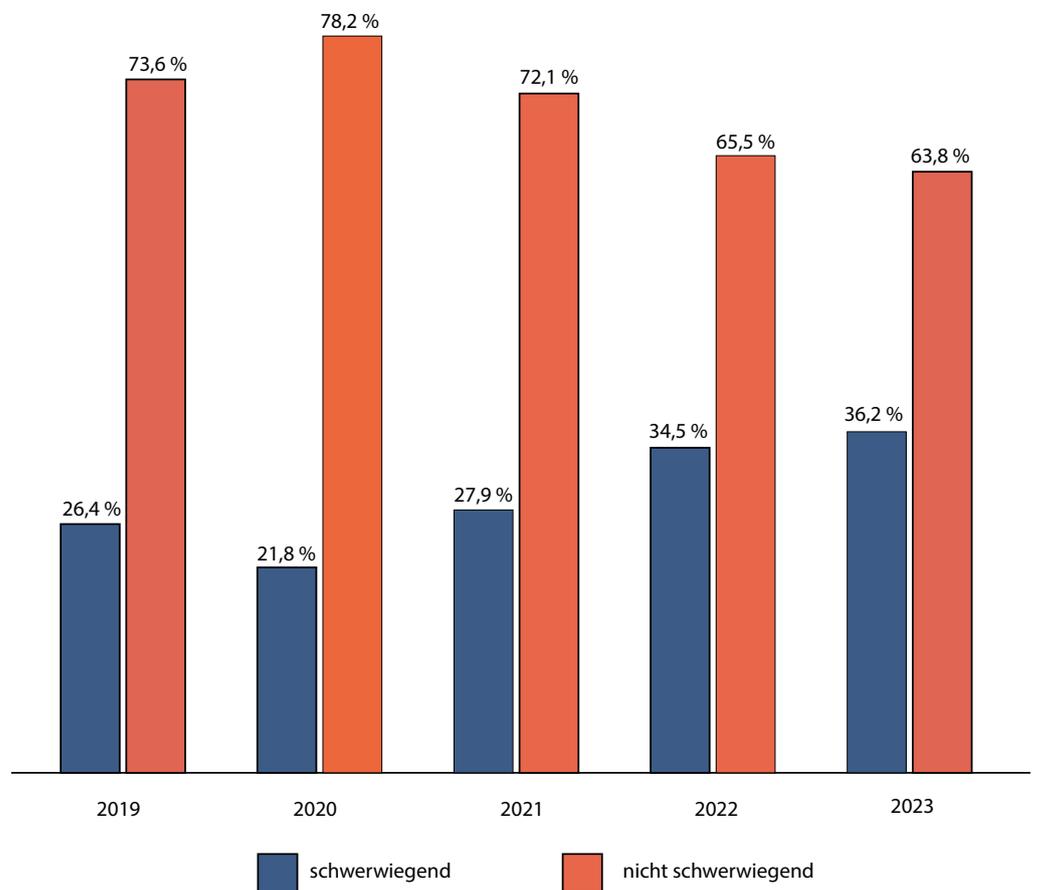
Das Paul-Ehrlich-Institut bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach den Kriterien der WHO,² siehe dazu auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014.³ Die WHO führt dazu aus:

„Die Kausalitätsbewertung ist die systematische Überprüfung von Daten zu einem berichteten unerwünschten Ereignis nach Impfung; sie zielt darauf ab, die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem/den verabreichten Impfstoff(en) zu bestimmen. Die Kausalitätsbewertung beweist oder widerlegt in der Regel nicht den Zusammenhang zwischen einem Ereignis und der Impfung, sondern soll dabei helfen, den Grad der Gewissheit eines solchen Zusammenhangs zu bestimmen. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang oder das Fehlen eines Zusammenhangs kann für ein einzelnes Ereignis oft nicht festgestellt werden.“²

AUSWERTUNG

In den Jahren 2022 und 2023 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 8.659 Verdachtsfälle zu Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Gabe unterschiedlicher Impfstoffe zum Schutz vor unterschiedlichsten Infektionskrankheiten gemeldet. Die Abbildung auf Seite 6 zeigt, dass der prozentuale Anteil von Verdachtsfallmeldungen von schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung in den genannten zwei Jahren konstant geblieben ist. Im Vergleich zu den Vorjahren 2019 bis 2021 hat sich der prozentuale Anteil von Verdachtsfallmeldungen von schwerwiegenden Nebenwirkungen leicht erhöht, was durch die erhöhte Aufmerksamkeit seit der Pandemie begründet sein kann.

Abbildung:
Prozentualer Anteil an allen
Einzelfallberichten über
schwerwiegende bzw.
nicht schwerwiegende
Nebenwirkungen nach
Impfung pro Jahr in den
Jahren 2019 bis 2023



In 831 Fallberichten der insgesamt 8.659 gemeldeten Verdachtsfälle wurde keine Altersangabe gemacht. Eine Übersicht der Meldungen nach Altersgruppe, Geschlecht, Schweregrad, Ausgang der Reaktionen (auf Fallebene) sowie der Meldequelle bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Dabei werden Meldungen ohne Altersangabe oder Hinweis auf die Altersgruppe in Tabelle 2 (Seite 8) dargestellt. Es ist nicht zweifelsfrei auszuschließen, dass sich darunter auch Meldungen zu Kindern oder Jugendlichen befinden.

Tabelle 1: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) bei Kindern und Jugendlichen nach Altersgruppe in den Jahren 2022 und 2023

Auswertung 2022–2023	12–17 Jahre	2–11 Jahre	0–23 Monate	alle Kinder*
Fälle (gesamt)	370 (100 %)	527 (100 %)	1.140 (100 %)	2.312 (100 %)
schwerwiegend (%)	138 (37,3 %)	172 (32,6 %)	455 (39,9 %)	897 (38,8 %)
nicht schwerwiegend (%)	232 (62,7 %)	355 (67,4 %)	685 (60,1 %)	1.415 (61,2 %)
Auswertung nach Geschlecht				
weiblich (%)	226 (61,1 %)	268 (50,9 %)	524 (46 %)	1.134 (49 %)
männlich (%)	137 (37 %)	245 (46,5 %)	586 (51,4 %)	1.121 (48,5 %)
keine Angaben (%)	7 (1,9 %)	14 (2,7 %)	30 (2,6 %)	57 (2,5 %)
Auswertung nach Ausgang der Reaktion auf Fallebene				
wiederhergestellt (%)	47 (12,7 %)	92 (17,5 %)	260 (22,8 %)	483 (20,9 %)
nicht wiederhergestellt (%)	116 (31,4 %)	132 (25 %)	313 (27,5 %)	642 (27,8 %)
Besserung (%)	24 (6,5 %)	30 (5,7 %)	58 (5,1 %)	119 (5,1 %)
bleibender Schaden (%)	26 (7 %)	27 (5,1 %)	50 (4,4 %)	114 (4,9 %)
Todesfall (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (0,4 %)	7 (0,3 %)
unbekannt (%)	157 (42,4 %)	246 (46,7 %)	454 (39,8 %)	947 (41 %)
Auswertung nach Meldequelle				
betroffene Person, Angehörige, Bürger (%)	134 (36,2 %)	197 (37,4 %)	413 (36,2 %)	833 (36 %)
Ärzte, Apotheker-/Arznei- mittelkommissionen (%)	196 (53 %)	275 (52,2 %)	633 (55,5 %)	1274 (55,1 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter (%)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	4 (0,4 %)	6 (0,3 %)
Zulassungsinhaber (%)	39 (10,5 %)	55 (10,4 %)	90 (7,9 %)	199 (8,6 %)

* inkl. der Meldungen ohne exakte Altersangabe, aber mit dem Hinweis, dass es sich um ein Kind handelt

Tabelle 2: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) nach Alter und Geschlecht in den Jahren 2022 und 2023 bei Erwachsenen

Auswertung 2022–2023	65 Jahre und älter	18–64 Jahre	alle Erwachsenen	keine Altersangabe
Fälle (gesamt)	2.120 (100 %)	3.396 (100 %)	5.516 (100 %)	831 (100 %)
schwerwiegend (%)	752 (35,5 %)	1.108 (32,6 %)	1.860 (33,7 %)	298 (35,9 %)
nicht schwerwiegend (%)	1368 (64,5 %)	2.288 (67,4 %)	3.656 (66,3 %)	533 (64,1 %)
Auswertung nach Geschlecht				
weiblich (%)	1325 (62,5 %)	2.226 (65,5 %)	3.551 (64,4 %)	508 (61,1 %)
männlich (%)	778 (36,7 %)	1.110 (32,7 %)	1.888 (34,2 %)	250 (30,1 %)
keine Angaben (%)	17 (0,8 %)	60 (1,8 %)	77 (1,4 %)	73 (8,8 %)
Auswertung nach Ausgang der Reaktion auf Fallebene				
wiederhergestellt (%)	642 (30,3 %)	739 (21,8 %)	1.381 (25 %)	132 (15,9 %)
nicht wiederhergestellt (%)	635 (30 %)	1.047 (30,8 %)	1.682 (30,5 %)	96 (11,6 %)
Besserung (%)	129 (6,1 %)	197 (5,8 %)	326 (5,9 %)	27 (3,2 %)
bleibender Schaden (%)	29 (1,4 %)	138 (4,1 %)	167 (3 %)	11 (1,3 %)
Todesfall (%)	42 (2 %)	14 (0,4 %)	56 (1 %)	11 (1,3 %)
unbekannt (%)	643 (30,3 %)	1.261 (37,1 %)	1.904 (34,5 %)	554 (66,7 %)
Auswertung nach Meldequelle				
betroffene Person, Angehörige, Bürger (%)	294 (13,9 %)	968 (28,5 %)	1.262 (22,9 %)	111 (13,4 %)
Ärzte, Apotheker-/Arzneimittelkommissionen (%)	843 (39,8 %)	1.487 (43,8 %)	2.330 (42,2 %)	2 (0,2 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter (%)	201 (9,5 %)	142 (4,2 %)	343 (6,2 %)	163 (19,6 %)
Zulassungsinhaber (%)	782 (36,9 %)	799 (23,5 %)	1.581 (28,7 %)	555 (66,8 %)

Wie bereits in den Vorjahren fällt weiterhin auf, dass prozentual mehr Meldungen erwachsene Frauen als Männer betreffen. Dieses Ungleichgewicht im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen wurde bereits bei COVID-19-Impfstoffen gesehen (Bulletin 4/2022⁴). Der vermeintliche Unterschied fällt bei schwerwiegenden Verdachtsfällen, die dem Paul-Ehrlich-Institut von Angehörigen der Gesundheitsberufe (Ärzte/Apotheker) berichtet wurden, geringer aus. Es ist weiterhin unklar, ob Frauen ggf. berichtsfreudiger sind oder tatsächlich im Vergleich zu Männern mehr unerwünschte (zumeist nicht schwerwiegende) Reaktionen nach Impfung entwickeln.

Bei Kindern und Jugendlichen ist eine geschlechtsspezifische Analyse der Meldungen aufgrund der zumeist bei Mädchen erfolgten HPV-Impfung schwierig.

Die meisten Verdachtsfälle bei Kindern wurden nach Impfung mit Bexsero (Impfstoff gegen Meningokokken B) (n=306), dem HPV-Impfstoff Gardasil 9 (n=281) sowie nach Impfung mit dem Mumps-Masern-Röteln-Impfstoff Priorix (n=254) berichtet. Bei Erwachsenen (einschließlich Personen ohne Altersangabe) war in ca. 52 Prozent der Verdachtsfallmeldungen der rekombinante, adjuvantierte Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie verimpft worden.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die 20 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen. Verdachtsfälle zu der Nebenwirkung Herpes zoster wurden überwiegend nach einer Impfung gegen Herpes zoster gemeldet. Das Paul-Ehrlich-Institut hat im Rahmen einer Studie (Fallserie) Verdachtsfallmeldungen von Herpes zoster nach Impfung mit Shingrix untersucht.^{5,6} Die Ergebnisse deuten nicht auf einen kausalen, sondern lediglich einen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung hin.

Tabelle 3: Die 20 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen (alle Impfstoffe außer COVID-19-Impfstoffe, alle Altersgruppen)

Nebenwirkung	Anzahl	Prozent aller Nebenwirkungen
Fieber	1096	4,08
Herpes zoster*	1012	3,77
Kopfschmerzen	783	2,92
Ausschlag	769	2,86
Ermüdung	543	2,02
Schmerzen in einer Extremität	489	1,82
Schmerz	405	1,51
Schüttelfrost	404	1,50
Pruritus	393	1,46
Erythem	373	1,39
Übelkeit	336	1,25
Schwindelgefühl	319	1,19
grippeähnliche Erkrankung	315	1,17
Asthenie	298	1,11
Arthralgie	289	1,08
Myalgie	281	1,05
Schmerzen an der Impfstelle	275	1,02
Erbrechen	275	1,02
Erythem an der Impfstelle	269	1,00
Unwohlsein	265	0,99
Reaktionen insgesamt	2.6845	

*berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden

REFERENZEN

1. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AE-SI-update-23Dec2020-review_final.pdf; Dezember 2020
2. WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update, 16.04.2021; www.who.int/publications/i/item/9789241516990
3. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014;1:31-34
4. Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2022;29-34
5. Orru' S et al.: Verdachtsfälle von Herpes zoster sowie ausgeprägten Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei mit Shingrix geimpften Personen in Deutschland. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2024;16-21
6. Orru' S et al.: Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill. 2023;28(50)
7. Friedman M J, Shariëff GQ: Seizures in children. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(2):257-277
8. Craiu D et al.: Vaccination and childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;36:57-68

AUSGANG DER GEMELDETEN VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN

In 28,5 Prozent aller Einzelfallberichte waren die betroffenen Personen zum Zeitpunkt der Meldung vollständig genesen bzw. wurde über eine Besserung der gemeldeten Symptomatik berichtet. 27,9 Prozent waren noch nicht wiederhergestellt und bei 39,3 Prozent war der Ausgang der unerwünschten Reaktionen unbekannt.

In 3,4 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle wurde ein bleibender Schaden nach Impfung berichtet. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt 74 Meldungen mit einem tödlichen Ausgang (0,9 % der Meldungen), davon sieben bei Kindern und Jugendlichen, 14 bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und 42 bei Personen über 65 Jahren. In weiteren elf Einzelfallberichten gab es keine Angabe bzgl. des Alters.

In keinem einzigen Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache als „konsistent“ bewertet, da andere Ursachen, z. B. Komplikationen der Grunderkrankungen, wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand nach Impfung nicht plausibel waren oder relevante klinische Informationen für eine Bewertung fehlten, sodass der kausale Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschten Reaktionen nicht beurteilt werden konnte.

VERDACHTSFÄLLE UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Impfstoff und unerwünschtem Ereignis durch das Paul-Ehrlich-Institut wurden Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ausgewertet (Tabelle 4, Seite 11).

Die jeweilige Anzahl der Einzelfallberichte über bestimmte Symptome/Erkrankungen ist vor dem Hintergrund von mehr als 105 Millionen Impfungen im Beobachtungszeitraum zu betrachten (Kalkulation der Impfdosen auf der Basis von IQVIA-Daten). Am häufigsten wurden Synkopen (Präsynkopen, Verlust des Bewusstseins) bei Erwachsenen gemeldet. Diese Reaktionen sind nicht impfstoffspezifisch und als psychogene Reaktion bei Injektionen bekannt. Die am häufigsten gemeldeten AESIs bei Kindern betrafen Krampfanfälle sowohl mit als auch ohne Fieber (Fieberkrampf). Krampfanfälle sind die häufigste pädiatrische neurologische Störung und können bei vier bis zehn Prozent der Kinder in den ersten 16 Lebensjahren auftreten. Bei Kindern unter drei Jahren ist die Häufigkeit am höchsten, während sie bei älteren Kindern abnimmt.⁷ Es ist bekannt, dass einige Impfstoffe bei jungen Kindern zu Fieberkrämpfen führen können. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass Impfstoffe bei Kindern eine Epilepsie auslösen können.⁸

Tabelle 4: Vom Paul-Ehrlich-Institut definierte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) nach Impfung

AESI	Anzahl
Synkope/Präsynkope (Verlust des Bewusstseins)	183
Fieberkrampf	154
Krampfanfall	145
Dyspnoe	144
Guillain-Barré-Syndrom	106
Gesichtslähmung	42
Atemstörung	35
Arrhythmie	34
Lungenembolie	33
anaphylaktische Reaktion	33
chronisches Ermüdungssyndrom	30
apoplektischer Insult	29
Immunthrombozytopenie	28
Enzephalitis	27
Immunthyreoiditis	23
Myokarditis	22
Narkolepsie	19
anaphylaktischer Schock	17
Vaskulitis	15
Thrombozytopenie	15
Multiple Sklerose	14
rheumatoide Arthritis	14
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	13
Fibromyalgie	11
Erythema multiforme	11
Thrombose	10
Henoch-Schoenlein Purpura	9
Hirnblutung	9
akute disseminierte Enzephalomyelitis	9
Optikusneuritis	9
Hörsturz	8
Myelitis	7
akuter Myokardinfarkt	7
Kawasaki Syndrom	4

// Nebenwirkungen verhindern: Beitrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft //

U. KÖBERLE¹

S. DICHEVA-RADEV¹

B. VOGT²

W. PÜHLER¹

P. THÜRMAN^{3, 4}

U. GUNDERT-REMY^{3, 5}

¹ Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

² Bundesärztekammer, Wissenschaftliches Sekretariat Aktionsplan AMTS bei der AkdÄ und Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

³ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

⁴ Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Philipp-Klee-Institut für klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke, Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie

⁵ Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Zum Zeitpunkt der Zulassung sind nicht alle Risiken eines Arzneimittels bekannt. Dies liegt daran, dass in klinischen Prüfungen vor der Zulassung die Zahl der Teilnehmenden und die Beobachtungsdauer begrenzt sind. Ferner finden Studien in einem streng definierten „Setting“ statt, das nicht mit den Bedingungen der täglichen klinischen Versorgung verglichen werden kann. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen, die unter Alltagsbedingungen oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer auftreten, werden daher in Zulassungsstudien häufig nicht entdeckt. Die Sicherheit von Arzneimitteln muss daher auch nach der Zulassung kontinuierlich weiter überwacht werden. Einen besonderen Stellenwert haben dabei die sogenannten Spontanmeldungen, also Meldungen von vermuteten Nebenwirkungen außerhalb von klinischen Studien („spontan“). Nicht nur Angehörige der Gesundheitsberufe können Nebenwirkungen melden, sondern auch Betroffene, deren Angehörige und Bezugspersonen.¹ Ärztinnen und Ärzte sind gemäß der ärztlichen (Muster-)Berufsordnung verpflichtet, Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden.² Auch andere Stellen (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], Paul-Ehrlich-Institut [PEI], pharmazeutische Unternehmer) nehmen Fallmeldungen entgegen. Spontanmeldungen tragen dazu bei, frühzeitig neue Risiken zu erkennen, und sind somit essenziell für eine verbesserte Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit.

DIE ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT (AKDÄ)

Die AkdÄ ist gemäß ihrem Statut als ständiger Fachausschuss der Bundesärztekammer errichtet. Zu ihren Aufgaben gehört neben der Erfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen unter anderem die Information der Ärzteschaft über eine rationale Arzneimitteltherapie und zu Arzneimittelrisiken.³ Die Informationen der AkdÄ sind kostenfrei auf deren Website abrufbar (www.akdae.de).

Bei der Bearbeitung und wissenschaftlichen Bewertung der Fallmeldungen werden die ehrenamtlichen Mitglieder der AkdÄ von Mitarbeitenden der Bundesärztekammer unterstützt. In verschiedenen Besprechungen werden ausgewählte Berichte und mögliche risikomindernde Maßnahmen diskutiert. Die AkdÄ arbeitet dabei eng mit den zuständigen Bundesoberbehörden, dem BfArM und dem PEI, zusammen. Individuelle Fallberichte können so Anlass für Informationen über ein Arzneimittelrisiko durch die AkdÄ sein, z. B. für eine Publikation im Deutschen Ärzteblatt. Durch die enge Zusammenarbeit mit BfArM und PEI können unter Umständen auch regulatorische Konsequenzen angestoßen werden. Zahlreiche Fallberichte an die AkdÄ hatten in der Vergangenheit risikomindernde Konsequenzen.¹

Im vorliegenden Artikel wird anhand von drei beispielhaften Themenkomplexen beleuchtet, wie Nebenwirkungen verhindert bzw. mögliche Folgen vermindert werden können und wie meldende Ärzte gemeinsam mit der AkdÄ hier zu einer verbesserten Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit beitragen.

NEBENWIRKUNGEN VERHINDERN DURCH AUSWERTUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN

Seit einer Änderung europäischer Regularien werden auch Nebenwirkungen, die durch Medikationsfehler verursacht werden, in den nationalen Pharmakovigilanzsystemen erfasst. Unter einem Medikationsfehler versteht man ein (unbeabsichtigtes) Abweichen vom optimalen Medikationsprozess, die zu einer Schädigung des Patienten führen können. Medikationsfehler können auf allen Ebenen des Medikationsprozesses auftreten – von der Verordnung bis zur Anwendung – und gelten als prinzipiell vermeidbar.⁴ Die Vermeidung von Medikationsfehlern ist wesentliches Ziel des vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlichten „Aktionsplan[es] zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“. Mit dem gebündelten Maßnahmenpaket soll auf gesundheitspolitischer Ebene für Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei den unterschiedlichen Akteuren sensibilisiert werden.⁵ Als Maßnahme aus dem Aktionsplan führte die AkdÄ ein Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern durch, das vom BMG gefördert wurde. Es zeigte sich, dass die Analyse einzelner Fallberichte dazu beiträgt, systematische Fehlerursachen aufzudecken. Die Meldung von Medikationsfehlern ist somit von besonderem Interesse, da unter Umständen risikomindernde Konsequenzen aus einem Bericht abgeleitet werden können, durch die zukünftige Patienten vor dem gleichen Fehler geschützt werden sollen.⁶

Unter anderem kommen häufig Fehler bei der Verordnung von Arzneimitteln vor, zum Beispiel Dosierungsfehler oder Fehler aufgrund mangelnder Kenntnis von Begleiterkrankungen oder Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln. Ebenfalls häufig sind Diskrepanzen zwischen Medikationsplänen von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten.⁷ Das folgende Beispiel zeigt auf, dass mangelnde Information über unterschiedliche Dosierungsschemata bei unterschiedlichen Erkrankungen zu einem Medikationsfehler führen kann.

Fallbeispiel

Eine 90-jährige Patientin wurde wegen Diarrhö, Stomatitis und Fieber stationär aufgenommen. Im Blutbild zeigte sich eine Panzytopenie mit Agranulozytose (Leukozyten minimal 0,2 Gpt/l). Als Ursache der Agranulozytose wurde eine versehentliche tägliche anstatt wöchentliche Anwendung von Methotrexat seit einer Woche angenommen. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin in ein Seniorenheim umgezogen. Es erfolgte eine Umkehrisolation, Gabe von Calciumfolinat, Antibiotika und Antimykotika. Hierunter stabilisierte sich der Zustand der Patientin.⁸

Methotrexat wird in verschiedenen Indikationen angewendet. Während zur Behandlung maligner Erkrankungen eine tägliche Anwendung erforderlich sein kann, darf Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Morbus Crohn nur einmal wöchentlich angewendet werden.⁹ Das Risiko der akzidentellen täglichen anstatt wöchentlichen Anwendung von Methotrexat bei entzündlichen Erkrankungen ist seit Langem bekannt.^{10, 11} Nach einem europäischen Risikobewertungsverfahren wurden zusätzliche risikomindernde Maßnahmen festgelegt: Nur Ärzte mit Erfahrung im Umgang mit Methotrexat sollten dieses verschreiben und Betroffene sowie deren Bezugspersonen müssen nachdrücklich und wiederholt über das ungewöhnliche Dosierungsschema aufgeklärt werden. Darüber hinaus wurde ein Warnhinweis auf der Verpackung methotrexathaltiger Arzneimittel und die Einführung von Schulungsmaterial beschlossen. Zudem informierte ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2019 über die beschlossenen Änderungen.^{9, 12} Zur Evaluierung des Effekts der neu eingeführten Maß-

nahmen wurde eine Querschnittsstudie mittels Online-Befragung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass weder den Angehörigen der Gesundheitsberufe noch den Betroffenen das Risiko bzw. die neuen Sicherheitsmaßnahmen ausreichend bekannt sind.¹³ Es müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um das Bewusstsein aller Beteiligten für dieses Risiko zu erhöhen. Die AkdÄ informierte daher die Ärzteschaft in verschiedenen Informationsformaten (z. B. Newsletter, Artikel), auch über das besondere Risiko an sogenannten Schnittstellen (z. B. Umzug ins Seniorenheim, Aufnahme ins oder Entlassung aus dem Krankenhaus).⁸

NEBENWIRKUNGEN VERHINDERN DURCH BEACHTUNG DER ZUGELASSENEN ANWENDUNGSGBIETE

Nebenwirkungen lassen sich nicht in jedem Fall vermeiden, da sie zu einem erheblichen Teil wirkstoffimmanent sind und auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung auftreten können. Für die zugelassenen Anwendungsgebiete eines Arzneimittels gilt das Nutzen-Risiko-Profil als positiv, das heißt, der zu erwartende Nutzen übersteigt die möglichen Risiken.¹⁴ Diese Einschätzung gilt allerdings in der Betrachtung der Gesamtpatientenpopulation, die in den Zulassungsstudien eingeschlossen war. Eine individuelle Person kann dennoch von einer schwerwiegenden Nebenwirkung betroffen sein, auch wenn diese selten oder sehr selten auftritt. Seltene Nebenwirkungen betreffen bis zu eine von 1.000 Personen, die ein Arzneimittel anwenden, sehr seltene Nebenwirkungen bis zu eine von 10.000 Personen. Je nachdem, wie häufig ein Arzneimittel angewendet wird, treten auch seltene und sehr seltene Nebenwirkungen bei mehr oder weniger Personen auf. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung kann somit bei strenger Indikationsstellung reduziert werden.

Die Anwendungsbeschränkung von systemisch oder inhalativ angewendeten Fluorchinolonen veranschaulicht dies: Diese Antibiotika können sehr selten schwerwiegende und möglicherweise irreversible muskuloskelettale und neuropsychiatrische Nebenwirkungen auslösen (z. B. Tendinitis, Sehnenruptur, Schmerzen in den Extremitäten, Neuropathien, Depressionen, Psychosen, Beeinträchtigung der Sinne). Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität von Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Das Risiko wurde wiederholt auf europäischer Ebene überprüft und die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen wurden eingeschränkt.¹⁵ Dadurch sollen weniger Patienten exponiert und so die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen reduziert werden. Über die Anwendungsbeschränkungen informierten zwei Rote-Hand-Briefe in den Jahren 2019 und 2023.^{16, 17} Das Thema ist jedoch komplex und die Rote-Hand-Briefe informieren komprimiert nur über die wichtigsten Fakten. Die AkdÄ möchte ergänzend mit einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt die Ärzteschaft darin unterstützen, die Anwendungsbeschränkungen im klinischen Alltag zu berücksichtigen, unter anderem durch eine tabellarische Übersicht über die Indikationen von Fluorchinolonen (siehe Tabelle). Zusammenfassend gilt, dass Fluorchinolone nur bei bestimmten schweren Infektionen angewendet werden sollten oder wenn alternative Antibiotika nicht angewendet werden können.¹⁸ Für die Indikationen, die durch die Anwendungsbeschränkungen entfallen, gilt das Nutzen-Risiko-Profil nicht mehr als positiv.¹⁹ Durch die Beschränkung der Anwendung werden derartige schwerwiegende Nebenwirkungen nicht gänzlich verhindert. Aufgrund der strengen Indikationsstellung werden aber weniger Patienten exponiert, sodass die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen vermindert wird.

REFERENZEN

1. Köberle U et al.: Rolle der AkdÄ im nationalen Pharmakovigilanz-System. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2024;51(1):98-104

2. Bundesärztekammer: (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 128. Deutschen Ärztetages vom 9. Mai 2024 in Mainz. Verfügbar unter: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Recht/Musterberufsordnung-AE_09.05.2024.pdf

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Statut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (in der Fassung der Beschlüsse des Vorstands der Bundesärztekammer vom 19.11.1993, 08.05.1994, 28.03.2003, 18.03.2005, 28.04.2017, 20.08.2020 und 16.09.2021). Verfügbar unter: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Kommission/Organisation/Statuten/Statut.pdf

4. Aly A-F: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2015;42(3):99-104

5. Schubert I et al.: AMTS für und mit Patienten, digital und interprofessionell. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(9):1059-61. doi: 10.1007/s00103-018-2799-7

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern: Abschlussbericht – Teil 1: Sachbericht. Berlin; 29.6.2018. Verfügbar unter: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/Medikationsfehler/20181217.pdf

7. Assiri GA et al.: What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019101. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101

8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Tägliche statt wöchentlicher Gabe von Methotrexat. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2024;51(1):35-6. Verfügbar unter: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-1/035.pdf

Tabelle: Übersicht über die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen (Details siehe jeweilige Fachinformation)Quelle: nach ¹⁸

Keine Anwendung (für diese Indikationen nicht mehr zugelassen)	Anwendung als Mittel der letzten Wahl (wenn andere Antibiotika ungeeignet sind)	Anwendung ohne Einschränkung
nicht schwere oder selbst-limitierende Infektionen (z. B. Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis, akute Bronchitis) nichtbakterielle Infektionen (z. B. nichtbakterielle [chronische] Prostatitis) Prävention von Reisediarrhö Prävention von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege Prophylaxe bei Operationen/ Eingriffen am Urogenitaltrakt schwerwiegende Nebenwirkung nach früherer Anwendung eines Chinolons oder Fluorchinolons	überwiegend leichte bis mittelschwere Infektionen (z. B. unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, ambulant erworbene Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, akute bakterielle Rhinosinusitis, akute Otitis media)	bestimmte schwere Infektionen

Ein weiteres Beispiel, bei dem durch sorgfältige Auswahl des geeigneten Arzneimittels schwerwiegende Nebenwirkungen verringert werden können, sind kombinierte hormonale Kontrazeptiva. Diese weisen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse auf. Das Risiko ist jedoch unter anderem in Abhängigkeit von der verwendeten Gestagenkomponente unterschiedlich hoch.²⁰ Das niedrigste Risiko weisen Präparate auf, die neben einem Östrogen Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten. Solche Kontrazeptiva sollten daher bevorzugt verordnet und die individuellen Risikofaktoren der Patientin berücksichtigt werden. Dazu zählen Rauchen, Übergewicht, Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition.²¹ Meldungen von Verdachtsfällen venöser Thromboembolien an die AkdÄ deuten darauf hin, dass nicht immer primär kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit niedrigem Risiko verordnet werden – möglicherweise, weil das unterschiedlich hohe Risiko dieser Kontrazeptiva nicht ausreichend bekannt ist. Deswegen informierte die AkdÄ die Ärzteschaft wiederholt über dieses Risiko (beispielsweise²²).

FOLGEN VON NEBENWIRKUNGEN VERMINDERN

Nebenwirkungen lassen sich nicht gänzlich vermeiden. Daher ist es essenziell, diese frühzeitig zu erkennen, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind. Dies bedeutet, dass nicht nur die Angehörigen der Gesundheitsberufe, sondern auch Patienten mögliche Risiken kennen müssen, um adäquat reagie-

9. Diesinger C et al.: Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;(4):4-13

10. Cairns R et al.: A decade of Australian methotrexate dosing errors. Med J Aust. 2016; 205(10):486. doi: 10.5694/mja16.00759

11. Vial T et al.: Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. Joint Bone Spine. 2019; 86(3):351-355. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.006

12. Zulassungsinhaber Methotrexat-haltiger Arzneimittel. Methotrexat: Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen; Rote Hand Brief; 25.11.2019

13. Lysen T et al.: 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. doi: 10.1002/pds.5692

14. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 27. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 109) geändert worden ist. Verfügbar unter: www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Fluorchinolonehaltige Antibiotika: Erinnerung an Maßnahmen zur Verringerung des Risikos für schwerwiegende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potentiell dauerhafte Nebenwirkungen; 7.6.2023 (Stand: 26.08.2024). Verfügbar unter: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/meeting-Highlights/fluorchinolone.html

16. Zulassungsinhaber Fluorchinolonehaltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolone-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen – Anwendungsbeschränkungen; Rote Hand Brief; 8.4.2019

ren zu können. Für die Aufklärung von Patienten kann neben der Fach- und Gebrauchsinformation in vielen Fällen auch Schulungsmaterial herangezogen werden. Im Fall der oben erwähnten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva informiert eine Informationskarte die Anwenderin beispielsweise über Symptome, die auf ein venöses oder arterielles thromboembolisches Ereignis hindeuten, und darüber, dass ggf. unverzüglich ärztlicher Rat gesucht werden soll.²³ Schulungsmaterial kann unter anderem auf den Websites des [BfArM](#) und des [PEI](#) abgerufen werden.

Immer wieder erhält die AkdÄ Meldungen von Agranulozytosen in vermutetem Zusammenhang mit Metamizol. Auch dieses Risiko wird sich nicht gänzlich vermeiden lassen, da der Wirkstoff Metamizol – sehr selten – diese schwerwiegende Blutbildveränderung verursachen kann. Aus den Meldungen an die AkdÄ geht jedoch auch hervor, dass Agranulozytosen trotz typischer klinischer Symptome manchmal erst verspätet diagnostiziert und somit die Behandlung verzögert eingeleitet wird. Auch hier gilt, dass alle Beteiligten typische Symptome kennen müssen, um adäquat reagieren zu können (siehe Kasten unten).^{24, 25}

Der PRAC empfiehlt im Rahmen seiner jüngst abgeschlossenen Überprüfung die Aktualisierung der Produktinformationen, um das Bewusstsein für das bekannte Risiko für Agranulozytose zu schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern.²⁶ Aus Sicht der AkdÄ ist Metamizol insbesondere bei der Behandlung starker Schmerzen unentbehrlich. Bei der Verordnung sollten die zugelassenen Indikationen bedacht werden, um nicht durch zu niederschwellige Anwendung unnötig viele Agranulozytosefälle zu generieren (siehe Kasten). Es sei daran erinnert, dass nicht schwere Kopf-, Zahn-, Bauch- oder Rückenschmerzen nicht von der Zulassung abgedeckt sind.²⁵ Neben der strengen Indikationsstellung und der Beachtung der Anwendungsgebiete sollten sowohl die Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch Patienten durch geeignete Informationsmaßnahmen an das Risiko erinnert werden.

Zugelassene Anwendungsgebiete von Metamizol und typische Symptome metamizolinduzierter Agranulozytosen (nach²⁵)

Zugelassene Anwendungsgebiete von Metamizol:

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere Maßnahmen nicht indiziert sind
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht

Typische Symptomtrias metamizolinduzierter Agranulozytosen:

- Fieber
- Halsschmerzen
- entzündliche Schleimhautläsionen (z. B. Stomatitis aphthosa, Pharyngitis, Tonsillitis, Proktitis)

17. Zulassungsinhaber Fluorchinolone-haltiger Arzneimittel. Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone-haltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen; Rote Hand Brief; 7.6.2023

18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: UAW-News International: Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen. Deutsches Ärzteblatt. 2023; 120(41):A-1700-1701

19. European Medicines Agency: Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use; EMA/818158/2018. London; 16.10.2018. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf

20. Dragoman MV et al.: A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 141(3):287-294. doi: 10.1002/ijgo.12455

21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Verordnung solcher mit dem niedrigsten Risiko für venöse Thromboembolien, Nutzung des behördlich beauftragten Schulungsmaterial; Rote-Hand-Brief; 30.9.2021

22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nebenwirkungen aktuell: Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. Arzneiverordnung in der Praxis. 2022; 50(2):110

23. Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel: Informationskarte für die Anwenderin; Version 3; September 2021. Verfügbar unter: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-patienten.pdf

24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol; Drug Safety Mail 2017-37; 15.11.2017. Verfügbar unter: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2017-37

FAZIT

Medikationsfehler gelten als vermeidbar. Daher müssen Anstrengungen unternommen werden, systematische Fehlerursachen zu erkennen und zu beheben. Nebenwirkungen lassen sich jedoch nicht gänzlich vermeiden, da sie zu einem erheblichen Teil nicht durch Fehler verursacht werden, sondern wirkstoffimmanent sind. Durch Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete und strenge Indikationsstellung kann die Zahl der Exponierten und somit die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen verringert werden. Um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und ggf. eine geeignete Behandlung einleiten zu können, ist es notwendig, dass nicht nur Ärzte, sondern auch Patienten die Risiken der angewendeten Arzneimittel kennen. Spontanmeldungen von Medikationsfehlern und anderen Nebenwirkungen sind häufig Anlass für risikomindernde Maßnahmen und tragen somit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit bei. Ärzte, die gemäß der ärztlichen Berufsordnung vermutete Nebenwirkungen an die AkdÄ melden müssen, können hierzu das [Meldeformular der AkdÄ](#) nutzen. Die AkdÄ informiert die Ärzteschaft u. a. auf der Basis von wissenschaftlichen Auswertungen dieser Meldungen regelmäßig über relevante Arzneimittelrisiken, zum Beispiel in Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt oder in der Zeitschrift Arzneiverordnung in der Praxis. Die unabhängigen Informationen können kostenfrei auf der [AkdÄ-Website](#) abgerufen werden. Dort kann auch der Newsletter Drug Safety Mail abonniert werden, mit dem zum Beispiel über Rote-Hand-Briefe informiert wird.

Eine besondere Gelegenheit, sich im Bereich AMTS und Pharmakovigilanz zu informieren und zu vernetzen, bietet der „6. Deutsche Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“, der vom 24. bis 25. Oktober 2024 im Langenbeck-Virchow-Haus in Berlin stattfindet. Dies ist der interprofessionelle Kongress für AMTS im deutschsprachigen Raum, auf dem sich Ärzte, Apotheker, Pflegefachpersonen, Patientenvertretungen, Forschende und Entscheidungsträger vernetzen und die AMTS gemeinsam voranbringen. In diesem Rahmen haben beispielsweise Experten der AkdÄ, der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), von BfArM und PEI sowie der Schweizer Arzneimittelbehörde Swissmedic einen Workshop zu „Medikationsfehler und Pharmakovigilanz“ vorbereitet, der Raum für den gemeinsamen Austausch auf diesem Gebiet gibt. Nähere Informationen finden Sie auf der [Veranstaltungswebsite](#).

25. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Deutsches Ärzteblatt. 2023; 120(15):A-685-686

26. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Metamizolhaltige Arzneimittel: Risiko für Agranulozytose – erneute Überprüfung. 06.09.2024 [Stand: 11.09.2024]. Verfügbar unter: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metamizol2.html

// MedSafetyWeek 2024: Die Bedeutung von Nebenwirkungsmeldungen und die Rolle der Apotheker im deutschen Spontanberichtssystem aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) //

A. SCHWARZROCK-
FABIAN

L. FREUDEWALD

O. ILIESCU

A. SAID

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker,
AMK)

Apotheker sind die letzte heilberufliche Instanz auf dem Weg des Arzneimittels vom Hersteller zum Patienten. Durch umfassende Beratung hinsichtlich einer wirksamen und sicheren Arzneimittelanwendung haben sie eine zentrale Funktion zur Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und damit der Patientensicherheit. Die Berufsordnungen der Landesapothekerkammern verpflichten Apotheker konsequenterweise, ihnen bekannt gewordene Arzneimittelrisiken, einschließlich Nebenwirkungen (NW), und Qualitätsmängel von Arzneimitteln an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) zu melden. Hierzu stellt die AMK entsprechende Berichtsbogenformulare zur Verfügung.¹

Die AMK ist seit 1975 der Fachausschuss der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. im Bereich der Pharmakovigilanz. Mitglieder sind Experten aus verschiedenen Bereichen der (Krankenhaus-)Apotheke, Medizin, Forschung und Lehre sowie Bundeswehr.² Die AMK-Geschäftsstelle bearbeitet und bewertet die ihr gemeldeten Arzneimittelrisiken mit dem Ziel, Risiken in der praktischen Arzneimitteltherapie aufzudecken und hieraus kontinuierlich Maßnahmen zum Schutz der Patienten abzuleiten. Die AMK-Geschäftsstelle steht hierzu u. a. mit den zuständigen (behördlichen) Stellen, den pharmazeutischen Unternehmen sowie den Kommissionen anderer Heilberufe in engem Austausch und wird vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. (ZL), dem ABDATA Pharma-Daten-Service, dem Deutschen Arzneiprüfungsinstitut e. V. (DAPI) und dem DAC/ NRF in ihrer Tätigkeit unterstützt.

Eine wichtige Aufgabe der AMK ist daher auch die Information aller Apotheker über bekanntgewordene Arzneimittelrisiken sowie über entsprechende Risikoabwehrmaßnahmen. Apotheken sind dazu verpflichtet, AMK-Nachrichten, einschließlich der Bekanntgabe chargenbezogener Rückrufe von Arzneimitteln, zu prüfen und eingeleitete Maßnahmen zu dokumentieren.

Nachfolgend werden die Spontanberichte aus Apotheken qualitativ und quantitativ betrachtet und es wird kurz auf die besondere Rolle der Apotheker im „Spannungsfeld“ der verschiedenen Einflüsse auf die Arzneimittel(therapie)sicherheit Bezug genommen.

BEDEUTUNG DER SPONTANBERICHTE AUS APOTHEKEN

Es wird angenommen, dass maximal fünf Prozent der auftretenden NW tatsächlich berichtet werden. Gleichzeitig verzeichnet die AMK über mehrere Jahrzehnte ansteigende Berichtszahlen aus Apotheken.^{3,4} Im Jahr 2019 wurde mit 10.782 Meldungen aus 5.274 verschiedenen (Krankenhaus-)Apotheken ein vorläufiger Höchststand erzielt. Einzig während der SARS-CoV-2-Pandemie nahmen die Meldezahlen ab und seit 2023 wieder zu.⁵

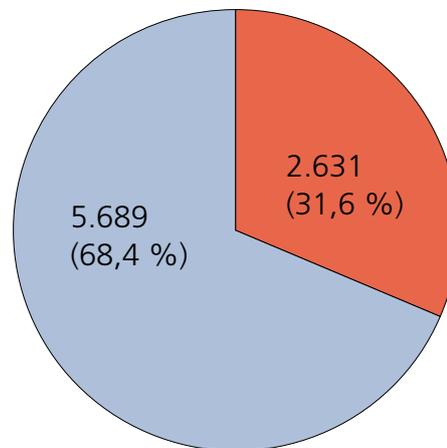


Abbildung:
Verteilung der Verdachts-
meldungen an die AMK
im Jahr 2023

Quelle: ⁴

 Qualitätsmängel  Nebenwirkungen

Dabei betreffen die Spontanberichte zu NW, einschließlich Medikationsfehlermeldungen und Missbrauchsverdachtsfällen, rund 30 Prozent der Gesamtzahl an eingegangenen Meldungen (siehe Abbildung). Unerwartete, schwer verlaufende NW sowie NW bei vulnerablen Gruppen, wie Patienten mit Multimedikation, Schwangeren, Stillenden und Kindern bzw. NW bei Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung (gekennzeichnet mit dem schwarzen Dreieck ▼) oder auch bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sind hier von besonderem Interesse.

Demgegenüber bezieht sich der überwiegende Anteil an Spontanberichten (~ 70 %) aus Apotheken auf den Verdacht eines Qualitätsmangels eines Arzneimittels wie galenische Mängel, mechanische Defekte oder Kennzeichnungs- und Verpackungsfehler – bis hin zum Fälschungsverdacht. Dieser quantitative Unterschied der Meldungen an die AMK ist auch auf die nach § 12 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) festgelegte Verpflichtung einer Prüfung von Fertigarzneimitteln in Apotheken in Verbindung mit der anerkannten Expertise des Apothekers hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln zurückzuführen. Das niederschwellige Kontaktangebot etabliert insbesondere die Apotheke vor Ort als primäre Anlaufstelle für Patienten bei Auftreten möglicher Qualitätsfragen zu ihren Arzneimitteln.

Hervorzuheben ist, dass auch bei der Ermittlung, Erkennung und Erfassung qualitätsbedingter Arzneimittelrisiken die betroffenen Patienten im Mittelpunkt der heilberuflichen Betrachtung stehen. Betroffene Patienten sind somit gezielt nach gesundheitlichen Folgen zu befragen, z. B. aufgrund einer Therapieunterbrechung infolge eines Qualitätsmangels. Das dafür erforderliche Patientengespräch wird von der AMK durch ein gezieltes Follow-up an die meldende Apotheke unterstützt. Jede aufgetretene NW kann so um Hinweise zur pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln vervollständigt und gegenüber (potenziellen) Medikationsfehlern (z. B. Anwendungsfehlern) abgegrenzt werden.

In der Zusammenschau überblickt die AMK aufgrund dieses komplementierenden Ansatzes eine wachsende Zahl an Faktoren, welche die Arzneimittelsicherheit negativ beeinflussen können und bei Auftreten von NW bei Patienten als mögliche Begleitumstände und/oder (mit)bedingende Ursache abzuklären sind:

- (herstellerbedingte) Qualitätsmängel,⁶
- (potenzielle) Medikationsfehler, z. B. Dosierungsfehler (auf Rezept), Anwendungsfehler, Look- oder Soundalikes,⁷⁻⁹

- Liefer- und Versorgungsengpässe,¹⁰
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch (Off-Label-Use)¹¹ sowie
- Missbrauch, Fehlgebrauch und Abhängigkeit.¹²

Apothekern kommt dabei eine bedeutende Rolle bei der Umsetzung und Kommunikation von Maßnahmen zur Risikoabwehr zu, wie die nachfolgenden drei Fallbeispiele (siehe Kästen 1 bis 3) exemplarisch darlegen sollen.

Fallbeispiel 1: Risiko für Anwendungsfehler und lokale NW bei (Erst-)Anwendung von Pentasa Zäpfchen¹⁴

Der AMK lagen seit Mitte 2019 vermehrt Meldungen aus Apotheken zu Arzneimittelrisiken im Zusammenhang mit mesalazinhaltigen Pentasa 1.000 mg Zäpfchen (Indikation Colitis ulcerosa) vor. In insgesamt 30 Meldungen wurde beanstandet, dass die Zäpfchen eher Tabletten glichen. In einigen Fällen wurde ein Anhaften des Zäpfchens im Analkanal berichtet, in dessen Folge ein vermehrter Defäkationsreiz auftrat, in Verbindung mit lokalem Brennen bis hin zu Mazerationen der Schleimhaut mit Blutbeimengungen. In Einzelfällen wurde das Zäpfchen vom Patienten wieder entfernt, um die Lokalreaktionen zu lindern. In allen Fällen besserten sich die NW nach Absetzen. Häufig wurde berichtet, dass sich das Zäpfchen nicht (wie üblich) „auflöse“.

Die bei Pentasa Zäpfchen verwendete Grundlage besteht nicht wie üblich aus Hartfett, sondern unter anderem aus wasserunlöslichem Talkum und Magnesiumstearat. Die spezielle Galenik der Zäpfchen kann eine besondere Handhabung zum Einführen in das Rektum erforderlich machen.

Das an eine Oblongtablette erinnernde Zäpfchen zerfällt daher lediglich im Rektum und bildet dort eine Suspension. Dies kann zum Eindruck des „Nichtauflösens“ führen. Die Oberfläche der Presslinge ist nicht wachsartig, zudem rau und kann scharfe Kanten aufweisen. Daher kann ein allseitiges Befeuchten mit Wasser zur Erleichterung der Applikation nötig werden. Wird diese Besonderheit nicht berücksichtigt, steigt das Risiko des Anhaftens des Zäpfchens im Analkanal in Verbindung mit den genannten NW.

Die AMK kritisierte, dass weder die Bezeichnung des Arzneimittels noch die Umverpackung auf diese Besonderheiten hinweisen, weshalb erst bei Entnahme aus dem Blister zu erkennen ist, dass es sich nicht um Hartfettzäpfchen handelt.

Fallbeispiel 2: Magnesiumhaltige Parenteralia: Risiko von Dosierungsfehlern aufgrund unterschiedlicher Darstellung der jeweiligen Wirkstoffmenge¹⁵

Aus einer Krankenhausapotheke erhielt die AMK eine Meldung zu einem Medikationsfehler bei der parenteralen Applikation von Magnesium. Dabei wurde einer 62-jährigen Patientin anstelle einer Ampulle Magnesium Diasporal 2 mmol eine Ampulle Magnesiumsulfat 50 % Inresa appliziert, in dessen Folge sie reanimiert werden musste. Die Patientin erhielt eine zehnfach überdosierte Menge an Magnesium.

Als fehlerbegleitende Faktoren wurden eine uneindeutige Verordnung bezüglich der Menge („1 Ampulle Magnesium“) sowie die unterschiedlichen Angaben der Wirkstoffstärke beider Präparate identifiziert. Das verordnete Magnesium Diasporal enthält in einer Ampulle 5 ml Lösung

mit 48,61 mg Magnesium-Ionen, entsprechend 2 mmol Magnesium. Das applizierte Magnesiumsulfat 50 % Inresa hingegen wird erst nach Verdünnung langsam intravenös verabreicht. Eine Ampulle mit 10 ml Konzentrat enthält 493 mg Magnesium-Ionen, entsprechend 20,25 mmol Magnesium. Die Bezeichnung „50 %“ bezieht sich auf die Konzentration einer Ampulle, die 5 g Magnesiumsulfat-Heptahydrat in 10 ml Lösungsmittel enthält.

Eine einheitliche Angabe der Menge des wirksamen Bestandteils bei vergleichbaren Präparaten ist ein wichtiges Instrument zur Stärkung der AMTS. Die Arbeitsgruppe „Working Group on Quality Review of Documents“ (QRD) der EMA entwickelt entsprechende Vorlagen für die Produktinformationen von Arzneimitteln. Bei parenteralen Zubereitungen zur Einmaldosis ist neben der Angabe der Konzentration beziehungsweise der Gesamtmenge auch das Gesamtvolumen beziehungsweise die Gesamtmenge der Einzeldosis anzugeben. Die AMK fordert eine Harmonisierung der Stärkenbezeichnung betroffener Präparate, sowohl auf den Primär- als auch auf Sekundärverpackungen. Weiterhin müssen Möglichkeiten zur Umrechnung berücksichtigt werden.

Fallbeispiel 3: Unerwartet hohes Risiko von Ringbrüchen bei generischen Vaginalringen¹⁶

Seit der Erstzulassung Etonogestrel-Ethinylestradiol-haltiger Vaginalringe zur Kontrazeption überblickte die AMK bis Mitte 2019 insgesamt 332 Spontanberichte aus Apotheken, wobei die Hälfte dieser Meldungen im Zusammenhang mit einem Ringbruch stand; 83 Prozent dieser Berichte betrafen die erst seit 2017 in Deutschland eingeführten Generika. Unter Berücksichtigung des entsprechenden Marktanteils (ca. 30 %) erschien die Ringbruchrate generischer Vaginalringe unerwartet hoch.

Als Folge der Ringbrüche wurden 36 (5 zu Originalen, 31 zu Generika) NW-Berichte an die AMK gemeldet. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde ein Drücken bis hin zu starken Schmerzen geschildert; teilweise auch mit begleitenden Blutungen aufgrund von vermuteten lokalen Schleimhautverletzungen. Da ein Verlust der kontrazeptiven Wirkung durch die vorzeitige Entnahme des gebrochenen Rings befürchtet wurde, wandten Frauen in zwei Fällen zusätzliche Verhütungsmethoden an.

Die AMK sieht als mögliche Ursache des erhöhten Bruchrisikos Unterschiede in der Art der verwendeten Hormon-Trägermaterialien sowie im Herstellungsprozess. Generische Ringe enthalten ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer und zusätzlich Polyurethan, was im Vergleich zu den Originalia möglicherweise die Stabilität beeinträchtigt.

Im Verlauf der anhaltend hohen Melderate aus Apotheken gab die AMK mehrere chargenbezogene Rückrufe diverser Generikapräparate bekannt und kritisierte diesbezüglich ausdrücklich die unzureichende pharmazeutische Qualität betroffener Präparate aufgrund einer akzeptierten Ringbruchrate von bis zu einem Prozent.

Ergänzend bat die AMK die Apotheker, Anwenderinnen darüber zu informieren, dass (Unterleibs-)Schmerzen auf einen gebrochenen Vaginalring hinweisen könnten. Zudem sollte ein Ersatzring im häuslichen Umfeld vorgehalten bzw. erforderlichenfalls eine weitere Barriere-methode zur Verhütung angewandt werden.

REFERENZEN

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Berichtsbo-gen-Formulare. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittel-kommission/berichtsbo-gen-formulare/ (Zugriff am 18. August 2024)
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Vorsitzender und Mitglieder der AMK. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/wir-ueber-uns/vorstand-amk/ (Zugriff am 18. August 2024)
3. Hazell L et al.: Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety*. 2006;29(5):385-396
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Zahlen und Fakten. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/zahlen-und-fakten/ (Zugriff am 18. August 2024)
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Warum weniger gemeldet wurde. *Pharmazeu-tische Zeitung*. 2023;168(8):24-25
6. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Resolution: Patientensicherheit vor ökonomischen Interessen. *Pharmazeutische Zeitung*. 2019;164(15):91
7. Schwarzrock-Fabian A et al.: AMK-Referenzapotheken-Umfrage: Dosierungsanweisung auf Rezept – Erhöhung der AMTS? *Pharmazeutische Zeitung*. 2024;169(17):65-68
8. Said A et al.: Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2019;2:24-36
9. Parrau N et al.: Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2021;2:25-35
10. Said A et al.: Drug shortages may compromise patient safety: results of a survey of the reference pharmacies of the Drug Commission of German Pharmacists. *Health Policy*. 2018;122:1302-1309
11. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): BfArM: Fälschung von Ozempic® (▼Semag-lutid): Notwendige Prüfung der Pens/

MELDEAUFRUF ANLÄSSLICH DER „MEDSAFETYWEEK“ 2024

Abschließend möchte die AMK nochmals die Bedeutung hervorheben, die das nationale Spontanberichtswesen zur Ableitung von Maßnahmen zur Risikominimierung besitzt. Die Erhöhung des Bewusstseins und der Sensibilität gegenüber Arzneimittelrisiken setzt deren konsequentes Berichten voraus.¹³

Die AMK nimmt die Kampagne „MedSafetyWeek“ von weltweit 84 Arzneimittelbehörden zur Verstärkung des Meldens von Nebenwirkungen zum Anlass, insbesondere Apotheker dazu aufzufordern, das vertrauensvolle, offene Verhältnis zu ihren Patienten zu nutzen und diese im Rahmen des Beratungsgesprächs angemessen zur Verträglichkeit ihrer Arzneimitteltherapie zu befragen. Zudem sollten Patienten motiviert werden, sich bei Auftreten möglicher NW im (zeitlichen) Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung an die Apotheke vor Ort zu wenden. Idealerweise etabliert die Apotheke hierfür strukturierte interne Prozesse zur effektiven Dokumentation von erkannten Arzneimittelrisiken und macht ihr gesamtes pharmazeutisches Personal mit dem niederschweligen Meldesystem der AMK bekannt.

Die AMK-Berichtsformulare finden sich online unter www.arzneimittelkommission.de. Weitere Informationen können den AMK-Flyern sowie dem Lernvideo „Arzneimittel sicherer machen!“ (siehe QR-Code) entnommen werden, die auf der Website der AMK abrufbar sind. Bei Fragen zum Thema Arzneimittelsicherheit kann das Kontaktformular der AMK genutzt oder die Geschäftsstelle unter amk@arzneimittelkommission.de bzw. telefonisch unter 030 40004 552 erreicht werden.

Die AMK dankt allen Apothekern an dieser Stelle für ihren aktiven Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit.



Primärverpackung durch Öffnen jeder Packung. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(42):75

12. Freudewald L et al.: Medicinal Cannabis and Related Products – Analyses of Quality Defects and Adverse Drug Reactions Reported by German Community Pharmacists. Poster 21st ISoP Annual Meeting. *Drug Safety*. 2022;45(10):1456

13. Freudewald L et al.: AMK-Repe-titorium: Arzneimittelrisiken richtig melden. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(8):50-54

14. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Pentasa® 1000 mg Zäpfchen: Erhöhtes Risiko für Anwendungsfehler und lokale Nebenwirkungen bei Erstanwendern. *Pharmazeutische Zeitung*. 2020;165(5):117

15. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Magne-sium-haltige Parenteralia: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund unterschiedlicher Darstellung der jeweiligen Wirkstoffmenge. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(37):77

16. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Unerwartet hohes Risiko von Ringbrüchen bei generischen Vaginalringen. *Pharmazeutische Zeitung*. 2019;164(43):91

// #MedSafetyWeek: Nebenwirkungen verhindern //

M. HUBER

T. GRÜGER

C. BEHLES

(BfArM)

L. KOPP

(PEI)

Arzneimittelnebenwirkungen können eine erhebliche Belastung im Gesundheitswesen darstellen. Sie sind weltweit eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität und treten sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten auf. Sie können häufig zu vermeidbaren Krankenhauseinweisungen führen und erhebliche Kosten für die Gesellschaft zur Folge haben.

Maßnahmen zur Reduzierung von Arzneimittelnebenwirkungen müssen daher auf allen Ebenen ansetzen: von der Entwicklung des Arzneimittels über die Zulassung einschließlich der Festlegung des Risikomanagementplans, der Meldung von Nebenwirkungen durch die am Medikationsprozess Beteiligten, der Auswertung sowie Bewertung dieser Meldungen hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bis hin zur Festlegung weiterer risikomindernder Maßnahmen. Die so gewonnenen Informationen müssen dann in den Medikationsprozess integriert werden, indem sie an Apotheker, Ärzte und Patienten kommuniziert werden.

Die jährliche internationale Kampagne #MedSafetyWeek zielt darauf ab, das Bewusstsein für Nebenwirkungen in der Bevölkerung und bei den Angehörigen der Heilberufe zu schärfen und die Menschen zu ermutigen, vermutete Nebenwirkungen zu melden.

Eine Nebenwirkung ist gemäß Arzneimittelgesetz* jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel. Die Nebenwirkungen, die potenziell auftreten können, sind hierbei nicht auf die in der Produktinformation gelisteten Reaktionen beschränkt, da nur die durch klinische Studien und das Spontanmeldesystem bekannten Reaktionen gelistet werden. Als Nebenwirkungen gelten zudem auch schädliche Reaktionen beim Patienten, die im Zusammenhang mit Medikationsfehlern, Missbrauch des Arzneimittels oder Off-Label-Use** auftreten oder auf einen sonstigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch zurückzuführen sind.

Unter Medikationsfehlern versteht man im Allgemeinen Fehler bei der Anwendung von Arzneimitteln, die auf dem gesamten Weg von der Bereitstellung des Arzneimittels, der Verordnung bis zur letztendlichen Anwendung entstehen können. Dazu gehören z. B. fehlerhafte Dosierungen, Anwendung inkorrektor Arzneimittel, oft verursacht durch Kommunikationsfehler oder unzutreffende Bezeichnung des Arzneimittels bei der Verordnung, oder eine fehlerhafte Form des Verabreichungswegs.

INFORMATIONEN ZU ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels beschränkt sich das Wissen über Nebenwirkungen auf die Ergebnisse klinischer Prüfungen mit einer begrenzten Anzahl von Personen (Patienten und gegebenenfalls gesunden Studienteilnehmern) sowie auf Ergebnisse präklinischer Untersuchungen. Teilnehmer in Studien sind nach bestimmten Kriterien für die Teilnahme an der jeweiligen klinischen Prüfung ausgewählt worden, wobei vulnerable Patientengruppen in der Regel ausgeschlossen werden.

* § 4 Abs. 13 AMG

** Anwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen im Sinne der ärztlichen Therapiefreiheit

Diese Auswahl ist notwendig, um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen, da die Beurteilung der Effektivität und Sicherheit eines neuen Arzneimittels in vulnerablen Gruppen aufgrund bestehender Vorerkrankungen häufig erschwert ist. Zudem richtet sich die Auswahl der eingeschlossenen Personengruppen in klinischen Studien auf diejenigen, die in der angestrebten Zulassung adressiert werden sollen.

In den letzten Jahrzehnten hat das Spontanmeldesystem von Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen wesentlich dazu beigetragen, Risiken von Arzneimitteln, die sich erst in der breiten Anwendung nach der Zulassung zeigen, zu erkennen und geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten.¹

Spontanmeldungen sind Meldungen über Arzneimittelnebenwirkungen, die „spontan“, d. h. außerhalb von systematischen Untersuchungen, dokumentiert und berichtet werden. Die Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen stellen einen wesentlichen Bestandteil bei der Überwachung von Arzneimitteln nach Zulassung dar. In Deutschland werden Spontanmeldungen über Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen von Angehörigen der Heilberufe (Ärzte, Zahn- und Tierärzte, Apotheker) gemeldet, aber auch von anderen im Gesundheitswesen und Gesundheitsämtern tätigen Personen und von Patienten sowie ihren Angehörigen. Die Bedeutung der Spontanmeldungen liegt insbesondere darin, dass sie im Rahmen der breiten Anwendung von Arzneimitteln im Alltag gewonnen werden. Dies ermöglicht die Identifizierung von sehr selten auftretenden Nebenwirkungen, die durch die begrenzte Anzahl von Patienten in klinischen Studien zum Teil nur schwer erkannt werden können. Anders als unter den kontrollierten Bedingungen einer klinischen Prüfung sind zudem keine vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Anwendung festgelegt. Dadurch können Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln in Zusammenhängen gewonnen werden, die in klinischen Prüfungen nicht untersucht wurden, wie zum Beispiel bei der Anwendung in zuvor ausgeschlossenen Patientengruppen. Dazu gehört häufig die Anwendung von Arzneimitteln bei Schwangeren, Menschen mit schweren Vorerkrankungen oder älteren Menschen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, durch Spontanmeldungen Informationen über den Off-Label-Use sowie zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln zu gewinnen. Die Spontanerfassung ist daher ein essenzielles System, um ergänzend zu den Daten aus klinischen und nicht klinischen Studien Hinweise und Informationen zu möglichen Arzneimittelnebenwirkungen in der breiten Anwendung eines Arzneimittels nach der Zulassung zu gewinnen. Insbesondere schwerwiegende und/oder bisher unbekannte Arzneimittelnebenwirkungen sind von besonderer Bedeutung.

Im Rahmen des Spontanmeldesystems sollen Fälle gemeldet werden, bei denen ein Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Reaktion und der Verabreichung eines Arzneimittels vermutet wird. Auch Verdachtsfälle im Zusammenhang mit der Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln oder Arzneimitteln aus dem Bereich der alternativen Heilmethoden sowie von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sollen gemeldet werden. Für Teilbereiche des Arzneimittelmarktes wie Impfstoffe, Blutprodukte, gentechnisch hergestellte Plasmaproteine und Gewebezubereitungen sind besondere Meldeverpflichtungen in Bezug auf unerwünschte Reaktionen gesetzlich verankert. Die Schwelle für eine Meldung ist bewusst niedrig gehalten. Ein Beweis für einen direkten Zusammenhang ist nicht notwendig, sondern bereits die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen der beobachteten Reaktion und der Behandlung mit einem Arzneimittel reicht als Grund für eine Verdachtsmeldung aus. Ein zeitlicher Zusammenhang oder die Tatsache, dass keine andere offensichtliche Ursache für die beobachtete Reaktion vorliegt, können aber wichtige Hinweise sein, um einen kausalen Zusammenhang zu vermuten.¹

PHARMAKOVIGILANZAKTIVITÄTEN DER NATIONALEN UND EUROPÄISCHEN REGULIERUNGSBEHÖRDEN

Die beiden Bundesoberbehörden Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben nach dem deutschen Arzneimittelgesetz die Aufgabe, alle in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle einer Nebenwirkung, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten, zentral zu erfassen und notwendige Maßnahmen zur Risikominimierung in Deutschland zu initiieren und zu koordinieren.

Die Analyse der potenziellen Arzneimittelrisiken werden im Rahmen der Zusammenarbeit des europäischen Netzwerks der Arzneimittelbehörden zusammen mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wahrgenommen.

Zentrales Gremium für Aspekte der Arzneimittelsicherheit nach Zulassung ist der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA, in dem auch Wissenschaftler des BfArM und des PEI vertreten sind.

Die Aktivitäten der Pharmakovigilanz erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln. Dazu gehören die Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen. Aus dem gesetzlichen Mandat ergibt sich die Zuständigkeit für ganz konkrete Verfahren in der Pharmakovigilanz, beispielsweise für die Bewertung von Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsmaßnahmen im Rahmen von Zulassungen und Indikationserweiterungen, Risikobewertungsverfahren (Referrals), Signalen (neue oder veränderte Arzneimittelrisiken) sowie die Bewertung von periodischen Sicherheitsberichten (PSUR) im Rahmen des Single Assessments (PSUSA).

Um darüber hinaus Informationen zur Sicherheit von Arzneimitteln zu gewinnen, werden häufig Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation safety studies, PASS) durchgeführt, die im Rahmen der Aufgaben der Pharmakovigilanz genehmigt und bewertet werden müssen.

Die Umsetzung der sich aus den Bewertungen und zentralen Beschlüssen ergebenden Maßnahmen obliegt in Deutschland wieder dem PEI sowie dem BfArM.

MedSafetyWeek

Ziel der jährlich stattfindenden internationalen Kampagne #MedSafetyWeek ist die Sensibilisierung der Bevölkerung für Nebenwirkungen und die Förderung der Meldung von Verdachtsfällen durch eine breite Streuung der Botschaft. Auch Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Arzneimitteltherapie beteiligt sind, werden an die Problematik des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen erinnert und sollen zur Meldung motiviert werden.

Die diesjährige, mittlerweile neunte Kampagne vom 4. bis 10. November steht unter dem Motto: Preventing side effects. Der Fokus liegt auf Medikationsfehlern und vermeidbaren Nebenwirkungen.

Patienten sollen daran erinnert werden, ihre Medikamente wie vorgeschrieben einzunehmen. Fachkräfte im Gesundheitswesen sollten sicherstellen, dass die Arzneimitteltherapie richtig verordnet wurde. Und wie jedes Jahr werden alle dazu aufgerufen, Nebenwirkungen zu melden.

Die Kampagne ist vom Uppsala Monitoring Centre (UMC) mit Sitz in Uppsala, Schweden, initiiert. Das UMC ist eine unabhängige Non-Profit-Organisation, die sich weltweit intensiv mit der Erfassung und Analyse von Nebenwirkungen im Rahmen des Spontanmeldesystem beschäftigt. Seit mehr als 40 Jahren betreut sie das Programm der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für

internationale Arzneimittelüberwachung (WHO Programme for International Drug Monitoring, PIDM). Seit 2017 koordiniert das UMC die jährliche Kampagne #MedSafetyWeek, um die Öffentlichkeit und die medizinischen Fachkreise für die nationalen Pharmakovigilanzsysteme zu sensibilisieren und die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen zu fördern.

Jedes Jahr wird ein anderer Aspekt in den Vordergrund der Kampagne gestellt. Die vergangenen Themenschwerpunkte waren

- rezeptfreie Arzneimittel,
- Kinder und Schwangerschaft,
- Polypharmazie,
- neue und experimentelle Behandlungen,
- Impfstoffe,
- Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Patienten,
- Angehörige der Gesundheitsberufe, wer kann melden.

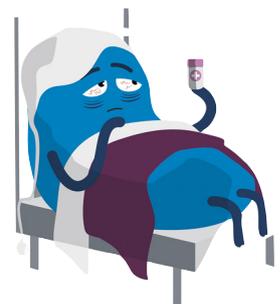
Während der Aktionswoche verbreiten die teilnehmenden Arzneimittelbehörden und andere Institutionen weltweit zeitgleich das von der UMC zur Verfügung gestellte Kampagnenmaterial auf ihren Websites und Social-Media-Kanälen. Die Veröffentlichungen werden mit dem Hashtag #MedSafetyWeek verlinkt.



Abbildung 1:
#MedSafetyWeek
Kampagne 2024

Vor allem die Animationen mit unterhaltsamen Zeichentrickfiguren, deren unglücklicher Umgang mit Arzneimitteln zum Teil komische Katastrophen zur Folge hat, sind wie immer das Herzstück der Kampagne. Humor und einprägsame Figuren sind wirkungsvolle Elemente der Kommunikation und sprechen ein breites Publikum an, weshalb sie als zentrales Stilelement der Kampagne gewählt wurden. Die vereinfachte Darstellung spricht insbesondere Patienten und Angehörige an, die bisher wenig mit dem Thema befasst waren. Aber auch Angehörige der Gesundheitsberufe sollen durch die Kampagne für das Thema sensibilisiert werden.

Im Jahr 2023 nahmen 100 nationale Arzneimittelbehörden und Nichtregierungsorganisationen (NGO) aus 88 Ländern der ganzen Welt an dieser internationalen Kampagne teil.² Die zentralen Animationen wurden dafür in 49 Sprachen übersetzt und während der #MedSafetyWeek



Abbildungen 2–5:
Charaktere der
#MedSafetyWeek



auf den verschiedenen Kanälen der beteiligten Organisationen veröffentlicht. Zusätzlich zu den Key Visuals haben viele Organisationen auch eigens für die Kampagne erstellte Beiträge geteilt oder Veranstaltungen vor Ort organisiert. Allein durch die Beiträge in den sozialen Medien konnten in den vergangenen Jahren mehrere Millionen Menschen während der Aktionswoche erreicht werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind auch dieses Jahr wieder gemeinsam an der Kampagne #MedSafetyWeek beteiligt. Neben Pressemitteilungen werden sie die abgestimmten Animationen in den sozialen Medien beider Institute veröffentlichen.

FAZIT

Das Spontanmeldesystem für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen ist ein wichtiges System im Bereich der Arzneimittelsicherheit. Voraussetzung für die Leistungsfähigkeit der Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen ist ein hohes Meldeaufkommen von qualitativ hochwertigen Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen, das nur durch die aktive, kontinuierliche Mitwirkung der Angehörigen der Heilberufe in Klinik und Praxis sowie von Patienten und gegebenenfalls ihren Angehörigen sichergestellt werden kann.

Die jährlich stattfindende internationale Kampagne #MedSafetyWeek soll die Bevölkerung für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Notwendigkeit ihrer Meldung durch eine breite Streuung der Botschaft sensibilisieren. Auch Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Arzneimitteltherapie beteiligt sind, werden an diese Problematik erinnert und sollen zur Meldung von Nebenwirkungs-Verdachtsfällen motiviert werden.

REFERENZEN

1. Stammschulte T et al.: Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil II): Spontanmeldesystem zur Erfassung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;4:18-26

2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): MedSafety Week 2023; www.basg.gv.at/marktbeobachtung/medsafety-week

// Eine Machbarkeitsstudie zur Risikoevaluation der COVID-19-Impfstoffe (RiCO) auf Populationsebene in Deutschland – Nutzbarmachung verschiedener Sekundärdatenkörper für die Pharmakovigilanz und weitere Forschung //

N. TIMMESFELD¹

P. IHLE²

R. DENZ¹

K. MEISZL¹

K. SCHOLZ²

D. OBERLE³

U. DRECHSEL-BÄUERLE³

B. KELLER-
STANISLAWSKI³

HH. DIEBNER¹

I. MEYER²

Um die Forschung zur Sicherheit und Wirkungsweise der COVID-19-Impfstoffe in Deutschland weiter zu vertiefen, müssen noch einige datentechnische und methodische Hürden überwunden werden. Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie von Uniklinik Köln, Ruhr-Universität Bochum und Paul-Ehrlich-Institut werden die Zusammenführung sowie die prinzipielle Auswertbarkeit der benötigten Gesundheitsdaten getestet. Der Artikel beschreibt den hierfür verwendeten methodischen Ansatz und Datenfluss ebenso wie die verschiedenen Möglichkeiten, wie diese Daten genutzt werden können.

HINTERGRUND

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) rief am 11. März 2020 die COVID-19-Pandemie aus. Verursacht wird COVID-19 durch eine Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus, das seinen Ursprung in China hatte und sich von dort sehr schnell global ausbreitete. Das klinische Bild umfasst ein breites Spektrum an Symptomen und Erkrankungen. Zu den am häufigsten beobachteten Symptomen zählen Husten, Fieber, Schnupfen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust. Der Krankheitsverlauf variiert stark in Symptomatik und Schwere, es können symptomlose Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod auftreten. COVID-19 kann sich in vielfältiger Weise und nicht nur in der Lunge, sondern auch in anderen Organsystemen manifestieren. Die Manifestationsorte sind u. a. von der Dichte der ACE-2-Rezeptoren in den Geweben abhängig, die dem Virus den Eintritt in die Zelle ermöglichen. Neben direkten zytopathischen (zellverändernden) Effekten werden überschießende Immunreaktionen sowie Durchblutungsstörungen in Folge einer Hyperkoagulabilität (gesteigerte Blutgerinnung) beobachtet.

Unter enormem Zeitdruck wurden überall auf der Welt 2020 Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 entwickelt und im Rahmen von präklinischen und klinischen Studien getestet. Dabei wurden mit adeno-virusbasierten und mRNA-Impfstoffen auch neue Wege beschritten.

Alle zugelassenen COVID-19-Impfstoffe haben eine hohe Wirksamkeit gegenüber Infektionen mit SARS-CoV-2 in klinischen Prüfungen der Phase I–III gezeigt.^{1–3} Aufgrund der Limitierungen von klinischen Prüfungen (zahlenmäßig begrenzte Stichprobe, sehr homogene Studienpopulation aufgrund strikter Ein- und Ausschlusskriterien) bedurfte und bedarf es einer besonders intensiven Überwachung der Sicherheit der neuartigen Impfstoffe auch nach der Zulassung. Parallel zu den Impfkampagnen wurden daher in vielen Ländern pharmakoepidemiologische Studien, teils auf Populationsebene, durchgeführt, um die Sicherheit der verschiedenen Impfstoffe zu untersuchen.^{4–7}

¹ Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

² Universitätsklinikum Köln, PMV forschungsgruppe

³ Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

IMPFKAMPAGNE IN DEUTSCHLAND

Die COVID-19-Impfkampagne in Deutschland, die am 27.12.2020 begann, war so konzipiert, dass die Bevölkerung zunächst überwiegend in den neu gegründeten Impfzentren immunisiert wurde. Hinzu kamen Impfungen in Senioren- und Pflegeheimen (durch mobile Impfteams), Krankenhäusern, Betrieben, Gesundheitsämtern und Apotheken. Alle durchgeführten Impfungen wurden elektronisch an das Digitale-Impfmonitoring (DIM)-System des Robert Koch-Instituts gemeldet, wobei die personenbezogenen Daten über einen von der Bundesdruckerei eigens entwickelten Algorithmus pseudonymisiert wurden. Ab April 2021 fanden COVID-19-Impfungen auch im niedergelassenen Bereich statt. Die Fallzahlen wurden zeitnah von den impfenden Praxen an die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und zeitlich versetzt in individualisierter Form an die für das jeweilige Bundesland zuständige Kassenärztliche Vereinigung (KV) gemeldet, wurden jedoch nicht wie andere Impfleistungen an die Krankenkassen weitergeleitet. Die Daten aus den KVen werden aktuell im Rahmen der Impfsurveillance des RKI durch die Bundesdruckerei (gleicher Algorithmus wie beim DIM) pseudonymisiert und können zusammen mit den DIM-Daten durch RKI und Paul-Ehrlich-Institut genutzt werden. Seit April 2023 ist auch die Durchführung der COVID-19-Impfungen Teil der Regelversorgung und wird über die gesetzlichen Krankenversicherungen abgerechnet, siehe hierzu beispielsweise Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2024).⁸

Die gesamte Datenverarbeitung rund um die Erfassung und Meldung der Impfung in den ersten Pandemie-jahren musste für die Impfkampagne neu konzeptioniert und implementiert werden. Dies umfasste den gesamten Datenfluss von den verschiedenen meldenden Stellen, über die Bundesdruckerei zur Pseudonymisierung bis hin zur Bereitstellung der Daten beim RKI und dem Paul-Ehrlich-Institut. Auch der von der Bundesdruckerei verwendete Algorithmus zur Pseudonymisierung wurde neu entwickelt. Diese umfangreichen Neuentwicklungen und die starke Aufteilung der verschiedenen, für eine populationsbezogene Pharmakovigilanz nötigen Daten haben in Deutschland ein mit anderen Ländern vergleichbares Impfmonitoring für die neuen COVID-19-Impfstoffe stark erschwert. Denn neben den Impfdaten selbst müssen Daten zur Abbildung impfbezogener Outcomes (insb. unerwünschte Ereignisse, adverse events) zur Verfügung stehen. Dies ist im deutschen System am ehesten mit den Routinedaten der knapp 100 gesetzlichen und ca. 40 privaten Krankenversicherungen leistbar, in denen relevante Krankenhausaufenthalte, Notfallversorgungen etc. abgebildet werden. Eine weitere Herausforderung ist das Fehlen eines eindeutigen Identifikationsmerkmals für alle Bürger (Unique Identifier), wie er beispielsweise in den nordischen Ländern Europas mit der Sozialversicherungsnummer zur Verfügung steht. In Deutschland steht mit der lebenslang eindeutigen Krankenversicherungsnummer ein solcher Unique Identifier für die ca. 90 Prozent GKV-Versicherten zur Verfügung.

POPULATIONSBASIERTE PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHE STUDIE

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und die PMV forschungsgruppe am Universitätsklinikum Köln in Kooperation mit der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum und dem Robert Koch-Institut (RKI) initiierten 2020 eine populationsbasierte pharmakoepidemiologische Studie zu identifizierten und potenziellen Risiken von COVID-19-Impfstoffen anhand von Impfdaten (DIM, Impfungen der niedergelassenen Ärzte) und GKV-Routinedaten. Im Rahmen dieser sekundärdatenbasierten Beobachtungsstudie sollen die Individualdaten geimpfter und ungeimpfter Personen analysiert werden. Dabei sollen, neben der Untersuchung zu Todesfällen im zeitlichen Abstand zu Impfungen, schwerpunktmäßig Erkrankungen bzw. unerwünschte Ereignisse untersucht werden, für

die es entweder in den klinischen Studien der Phasen I–III oder im Verlauf der nationalen und internationalen Impfkampagne(n) Risikohinweise gab und gibt. Untersucht werden sollen zudem Langzeitverläufe möglicher Nebenwirkungen/Komplikationen der Impfungen. Die Sicherheit der Impfstoffe soll außerdem an Personengruppen untersucht werden, die in klinische Prüfungen vor der Zulassung nicht eingeschlossen worden sind bzw. die in diesen Studien unterrepräsentiert waren, wie z. B. Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen.

In der Umsetzungsplanung dieser Studie wurde deutlich, dass die oben skizzierten Herausforderungen bei der Nutzbarmachung der Daten potenziell starke Auswirkungen auf die Ergebnisqualität haben können. Dies betrifft einerseits die praktische Nutzung des Datenflusses, andererseits die Qualität und Zuverlässigkeit der verwendeten Identifikatoren für die Verknüpfung der Daten.

Daher soll zunächst im Rahmen einer Machbarkeitsstudie die Qualität einer Verknüpfung (Daten-Linkage) der verschiedenen benötigten Daten untersucht werden. Deren Herangehensweise wird im weiteren Verlauf beschrieben.

ZIELE DER RICO-MACHBARKEITSSTUDIE

Ziele der Machbarkeitsstudie sind die Untersuchung der Machbarkeit des Datenflusses und die Ermittlung verschiedener Qualitätskennzahlen für die gemeinsame Verwendung von COVID-19-Impfdaten und GKV-Routinedaten zur Erforschung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe und weiterer Fragestellungen, wie beispielsweise der Erforschung von Long COVID.

Die Machbarkeitsstudie wird dafür einen bereits entwickelten Datenfluss zur Zusammenführung und Verknüpfung von DIM-Impfdaten, Impfdaten des ambulanten Sektors (beide aus den ersten Pandemiejahren vor April 2023) und GKV-Routinedaten implementieren. Unter Verwendung einer im Vergleich zur Gesamtbevölkerung reduzierten Studienpopulation wird dabei zunächst die technische Machbarkeit der Datenzusammenführung getestet. Des Weiteren werden die Qualität der verfügbaren Daten beschrieben und der Anteil verschiedener Arten von Fehlern im Daten-Linkage (bedingt durch die verwendeten Pseudonymisierungsverfahren) geschätzt. Abschließend werden Empfehlungen für verschiedene Vorgehensweisen zum Daten-Linkage auch in Abhängigkeit der geplanten Analysen erarbeitet.

METHODIK

Die Studie basiert auf zwei methodischen Kernkomponenten, die im Folgenden weiter beschrieben werden. Dies ist zum einen der schon angesprochene Datenfluss, der zur Nutzbarmachung der Daten benötigt wird, und zum anderen die statistische Vorgehensweise zur Analyse der Daten- und Linkagequalität.

RICO-DATENFLUSS

Wie eingangs beschrieben, werden für eine Pharmakovigilanzstudie zu den COVID-19-Impfungen drei Datensätze benötigt. Dabei handelt es sich um zwei Datensätze (in der Abbildung auf Seite 31 bezeichnet als Datensatz 2a und Datensatz 2b) mit den Daten des Impfgeschehens aus den ersten Pandemiejahren. Diese Daten stammen einmal aus der initialen Impfkampagne in Impfzentren, Pflegeeinrichtungen etc. und wurden über das Digitale Impfmonitoring gesammelt (Datensatz 2a). Sie stammen außerdem aus den anfänglichen Impfungen im ambulanten Sektor, bevor eine Vergütung im Rahmen des SGBV durch die Gesetzlichen Krankenversicherungen erfolgte und wurden über die Kassenärztlichen Vereinigungen gesammelt (Datensatz 2b). In beiden Datensätzen sind Informationen

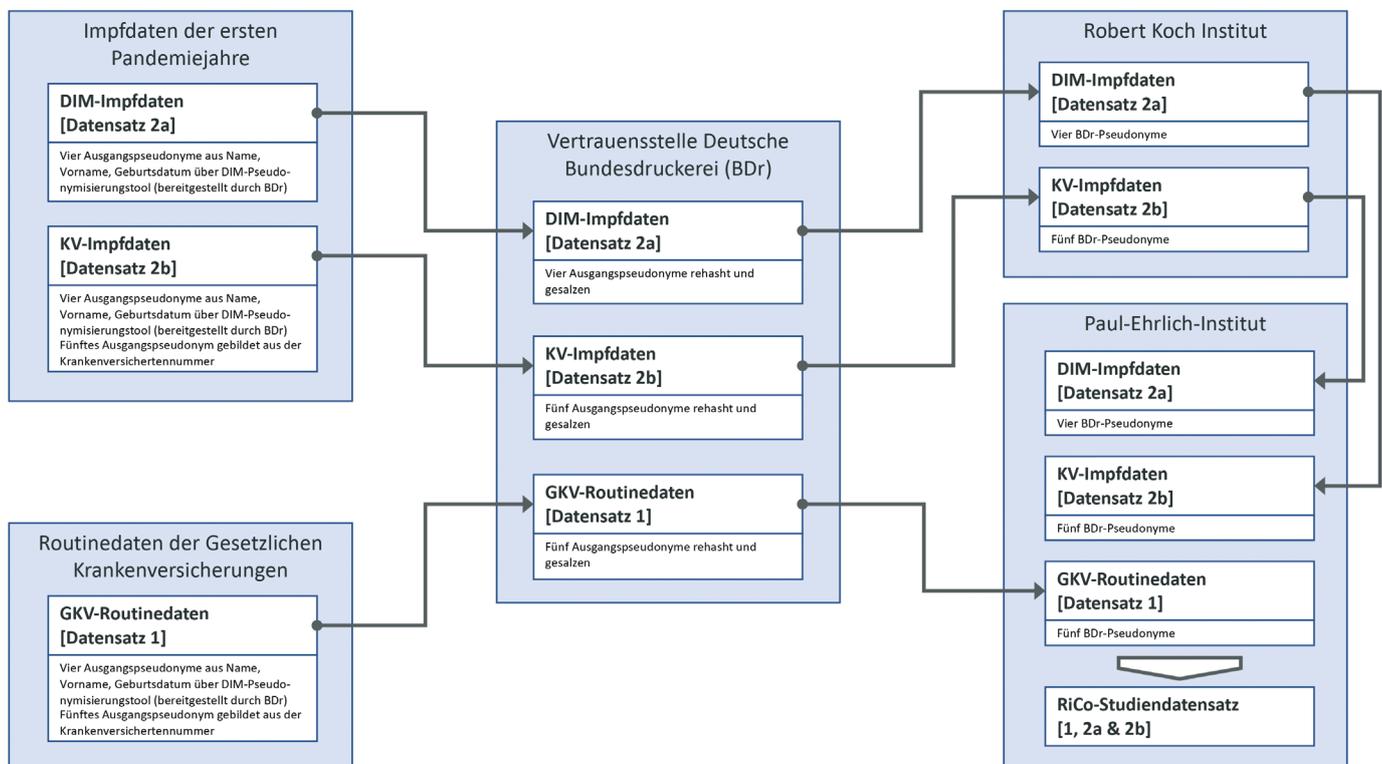


Abbildung:
RiCO-Datenfluss – vereinfachte Darstellung

zum Impfzeitpunkt, dem verwendeten Wirkstoff, der Impfserie (wievielte Impfung der Person), dem Impfgrund und weitere Informationen, wie z. B. die PLZ des Wohnortes enthalten, ebenso wie mehrere pseudonymisierte Identifikatoren. Zusätzlich werden Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Datensatz 1) benötigt, um einerseits die zu beobachtenden Endpunkte zur Pharmakovigilanz (wie beispielsweise Krankenhauseinweisungen) und andererseits relevante Einflussgrößen (wie Morbiditätslast, Medikation) zu operationalisieren.

Die Abbildung zeigt eine vereinfachte Version des Datenflusses, der benötigt wird, um die Zusammenführung dieser Daten zu erreichen. Die entscheidende Rolle spielen dabei die unterschiedlichen Identifikatoren (Name, Geburtsdatum, Versicherungsnummer) in den Datensätzen, die es überhaupt erst ermöglichen, die Daten auf der Ebene einzelner Versicherter zusammenzuführen. Zur Wahrung der Datensicherheit durchliefen diese Identifikatoren ein mehrstufiges Pseudonymisierungsverfahren.

Ausgangspunkt und schwächstes Glied in der Kette sind die Identifikatoren in den DIM-Impfdaten (Datensatz 2a). Diese basieren auf dem Vor- und Nachnamen und dem Geburtsdatum der geimpften Person, wie sie im Impfzentrum erfasst wurden. Insbesondere in den ersten Wochen und Monaten der Impfkampagne konnten diese auf handgeschriebenen Listen beruhen, in denen die Mitarbeiter in den Zentren die Informationen nach mündlicher Mitteilung durch die zu impfende Person aufschrieben. Ebenso kamen elektronische Erfassung und das Auslesen der Krankenversicherungskarte zum Einsatz. Die Art der Erfassung ist aus den generierten Daten nicht ersichtlich. Aus diesen drei Identifikatoren wurde durch Konkatenation und Hashwertbildung ein Pseudonym generiert. Dieser Vorgang wurde viermal durchgeführt: zum einen auf Basis der Originalangaben, zum anderen nach Normierung der Schreibweise sowie Anwendung zweier phonetischer Aufbereitungen mit dem Ziel, Fehler in den Ausgangsangaben abzufangen. Die so entstandenen vier Pseudonyme wurden an die Bundesdruckerei übermittelt

und dort mit einem nur der Bundesdruckerei bekannten Salzwert (als Schlüssel) erneut gehasht und als Pseudonyme an Robert Koch-Institut/Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet.

In den Impfdaten der KVen kommen dieselben Identifikatoren und Pseudonyme zum Einsatz. Nach den verfügbaren Informationen erfolgte die Erfassung von Vorname, Nachname und Geburtsdatum hier – wie im System der GKV üblich – überwiegend über das Einlesen der Krankenversichertenkarte und nur in Einzelfällen über das sogenannte Ersatzverfahren mit manueller Erfassung der Personenangaben. Somit ist von einer gerade gegenüber der handschriftlichen Erfassung deutlich reduzierten Rate von Schreibfehlern auszugehen. Im KV-System wird ein fünftes Pseudonym (ebenfalls als Hashwert) auf Basis der Krankenversicherungsnummer (KVNR) gebildet. Da die KVNR ein Unique Identifier ist, ist auch das hieraus gebildete Pseudonym als eindeutig anzusehen.

Aus den GKV-Routinedaten können ebenfalls alle fünf beschriebenen Identifikatoren bzw. Pseudonyme gebildet werden, in dem diese durch das Verfahren der Bundesdruckerei geleitet werden.

Die Impfdaten (2a und 2b) wurden von der Bundesdruckerei zunächst an das Robert Koch-Institut und von diesem dann an das Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet. Dies entspricht dem im Rahmen der Impfkampagne und der gesetzlichen Grundlage für das Impfmonitoring festgelegten Vorgehensweise. Die für die Zwecke der RiCO-Studie hinzukommenden Routinedaten (Datensatz 1) werden von der Bundesdruckerei direkt an das Paul-Ehrlich-Institut weitergeleitet. Dort werden alle drei Datensätze zusammengeführt und können in einer gesicherten Serverumgebung ausgewertet werden.

ANALYSE DER DATEN- UND LINKAGEQUALITÄT

Da die Verknüpfung der Impfdaten und der Daten aus den Krankenkassen nicht ausschließlich über einen pro Person einzigartigen Identifikator durchgeführt werden kann, ist es möglich, dass bei der Verknüpfung Fehler auftreten. In dieser Studie sind zwei Arten solcher Linkage-Fehler möglich: falsche Matches und fehlende Matches, wobei bei fehlenden Matches noch zu unterscheiden ist zwischen komplett fehlenden Matches und teilweise fehlenden Matches.

Falsche Matches treten auf, wenn die Informationen aus den Krankenkassendaten aufgrund eines identischen Pseudonyms zur falschen Person aus den Impfdaten zugeordnet werden. Dies kann nur passieren, wenn die Informationen, die zur Bildung des Pseudonyms verwendet werden, bei beiden Personen identisch sind oder wenn durch einen oder mehrere Eingabefehler die Informationen in den Daten als identisch erscheinen.

Fehlende Matches treten hingegen auf, wenn eine Person mindestens eine COVID-19-Impfung erhalten hat, es aber nicht möglich war, diese Information den Krankenkassendaten der Person zuzuordnen. Dies kann z. B. passieren, wenn der Name oder das Geburtsdatum einer Person in mindestens einem der beiden Impfdatensätze nicht korrekt erfasst wurde oder die Person zwischen Impfung und Abzug der GKV-Daten ihren Namen geändert hat. Von komplett fehlenden Matches wird gesprochen, wenn die Informationen zu allen tatsächlich erhaltenen COVID-19-Impfungen der Person fehlen. Bei nur teilweise fehlenden Matches ist es möglich, dass z. B. die Informationen zur zweiten Impfung verknüpft werden konnten, die Informationen zur ersten Impfung aber fehlen.

Es ist davon auszugehen, dass fehlende Matches deutlich häufiger auftreten als falsche Matches. Das genaue Ausmaß beider Probleme ist aber unklar. Eines der Hauptziele der Machbarkeitsstudie ist daher, abzuschätzen, wie oft derartige Linkage-Fehler in der Praxis auftreten. Anhand der KV-Impfdaten und der dort generierten Pseudonyme aus Namen und Geburtsdatum kann z. B. eine Abschätzung des Anteils der falschen Matches erfolgen, da in diesem Datensatz Personen anhand des Pseudonyms

der KV-Nummer unterschieden werden können. Der Anteil fehlender Matches kann nicht so einfach geschätzt werden. Hierzu sollen verschiedene Auswertungen erfolgen, um diesen Anteil zu schätzen. Außerdem sind verschiedene Vorgehensweisen zum Linkage möglich, so kann z. B. die PLZ beim Linkage mitberücksichtigt werden, wodurch der Anteil falscher Matches reduziert werden kann. Allerdings für den Preis eines höheren Anteils fehlender Matches. Für die zukünftige Nutzung der Daten sollen daher Vorschläge erarbeitet werden, welche Form des Linkage (mit vs. ohne PLZ, welches Pseudonym) für welche Form der Analysen am besten geeignet ist.

In einer Simulationsstudie hat die Arbeitsgruppe zusätzlich untersucht, welchen Einfluss verschiedene Ausmaße der Linkage-Fehler auf die Analyseergebnisse haben. Dabei zeigte sich, dass bei realistisch zu erwartenden Anteilen von fehlenden Matches (bis zu 20 %) keine nennenswerten systematischen Fehler bei der Analyse der Impfnutzenwirkungen zu erwarten sind, wenn zur Auswertung die Self-Controlled-Case-Series-Methode verwendet wird.

DISKUSSION

Während in anderen Ländern, wie z. B. Dänemark oder Schweden, pharmakoepidemiologische Studien zu den neuen COVID-19-Impfstoffen sehr zeitnah erfolgten und dadurch auch verschiedene Risiken, wie z. B. ein erhöhtes Risiko für eine Myokarditis bei männlichen Jugendlichen nach Impfung mit dem Pfizer-BioNTech-mRNA-Impfstoff,⁹ entdeckt werden konnten, sind in Deutschland eine Vielzahl an Schritten notwendig, um Daten aus verschiedensten Quellen zusammenzuführen. Erstmals wird dies im Rahmen der RiCO-Machbarkeitsstudie erfolgen.

Dass andere europäische Länder so schnell die Daten auswerten konnten, liegt unter anderem daran, dass dort schon seit Jahrzehnten sekundärdatenbasierte Studien zu potenziellen Sicherheitssignalen von Impfungen durchgeführt werden.¹⁰ Ermöglicht wird dies unter anderem durch das Vorhandensein eines Unique Identifiers, den eine Person mit der ersten Registrierung nach der Geburt bzw. nach Einwanderung aus dem Ausland erhält und der lebenslang beibehalten und in allen Datenbanken verwendet wird. In Deutschland gibt es keinen derartigen Primärschlüssel, der für alle Bürger und über alle Einsatzbereiche hinweg zum Einsatz kommt. Jede einzelne Datenquelle besitzt eigene Identifier, was ein Linkage von Datenbanken deutlich erschwert. Zudem hat Deutschland unter anderem aus historischen Gründen vergleichsweise strenge Datenschutzgesetze, die ein Zusammenführen von Daten aus verschiedenen Quellen nur nach eingehender Prüfung und unter strikten Auflagen gestatten. Zu Beginn der Pandemie gab es außerdem keine bestehende zentrale Forschungsdateninfrastruktur, die man zu wissenschaftlichen Zwecken hätte einsetzen können. Stattdessen musste unter den schwierigen Bedingungen der COVID-19-Pandemie eigens für mögliche pharmakoepidemiologische Untersuchungen eine gänzlich neue Infrastruktur mit unterschiedlichen Datenflüssen etabliert werden. Dies gestaltete sich als sehr langwieriger und mühsamer Prozess. Vor diesem Hintergrund ist das geplante Forschungsdatenzentrum am BfArM ein Schritt in die richtige Richtung. Das RiCO-Projekt lehrt uns, dass zeitnahe sekundärdatenbasierte Analysen zu potenziellen Sicherheitssignalen nach Impfungen nur auf Basis einer vorbestehenden Forschungsdateninfrastruktur möglich sind.

Basierend auf den im Rahmen der Machbarkeitsstudie etablierten Datenflüssen und den Ergebnissen zur Qualität des Linkages von DIM-, KV- und GKV-Daten können neue Projekte geplant und initiiert werden und somit eine Weiternutzung der Daten erfolgen. Wie die Simulationsstudie unserer Arbeitsgruppe ergeben hat, ist, sofern sinnvoll möglich, eine Auswertung mittels Self-Controlled-Case-Series-Design zu bevorzugen. Auch die ursprünglich geplanten Analysen sind möglich.

REFERENZEN

1. Baden LR et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416
2. Falsey AR et al.: Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348-2360
3. Polack FP et al.: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615
4. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-1090
5. Dag Berild J et al.: Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2217375
6. Harris DA et al.: Comparative Risks of Potential Adverse Events Following COVID-19 mRNA Vaccination Among Older US Adults. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2326852. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.26852
7. Øystein K et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-612
8. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2024): COVID-19-Impfungen nun in der Regelversorgung – höhere Vergütung der Impfung gegen Influenza. Verfügbar unter: www.kvwl.de/aktuelles/detail/nachricht-covid-19-impfungen-nun-in-der-regelversorgung-hoehere-verguetung-der-impfung-gegen-influenza (zuletzt aktualisiert am 05.09.2024, zuletzt geprüft am 05.09.2024)
9. Nygaard U et al.: Population-based Incidence of Myopericarditis After COVID-19 Vaccination in Danish Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41(1): e25-e28
10. Laugesen K et al.: Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. *Clin Epidemiol.* 2021;13:533-554

Dennoch zeigt die durchgeführte Simulationsstudie, dass die Datenverknüpfung, wie oben beschrieben, hohen wissenschaftlichen Ansprüchen genügt und die angestrebten Analysen prinzipiell durchführbar sind, vorausgesetzt es kann auf eine genügend große Stichprobe an GKV-Daten zurückgegriffen werden.

Long COVID ist nach wie vor weltweit ein großes Problem, wie auch andere Folgeerkrankungen einer SARS-CoV2-Infektion, beispielsweise die Myokarditis. Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie von Long COVID sind zurzeit Gegenstand intensiver Forschung. Es wird davon ausgegangen, dass die COVID-19-Impfung hierbei eine protektive Rolle innehat, wobei beispielsweise die Dauer der protektiven Wirkung noch unklar ist.

FAZIT

Durch die im Rahmen der Machbarkeitsstudie gewonnenen Ergebnisse besteht zukünftig die Möglichkeit, auch in Deutschland sekundärdatenbasierte Auswertungen zu Risikofaktoren und dem Verlauf von Long COVID und anderen mit einer SARS-CoV-2-Infektion assoziierten Erkrankungen vorzunehmen und dabei die Impfung als einen potenziellen protektiven Faktor mit zu berücksichtigen.

NEUES IN KÜRZE

KOMBINATION ESTRADIOL/DYDROGESTERON: AUFNAHME EINER NEUEN KONTRAINDIKATION BEI BEREITS BESTEHENDEM MENINGEOM ODER EINEM MENINGEOM IN DER VORGESCHICHTE

Der PRAC kam auf der Grundlage der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten über das Risiko für das Auftreten eines Meningeoms bei der Anwendung von estradiol-/dydrogesteronhaltigen Arzneimitteln zu dem Schluss, dass die Produktinformationen dieser Arzneimittel dahingehend geändert werden sollten, dass eine Kontraindikation für ein bestehendes Meningeom oder ein Meningeom in der Vorgeschichte aufgenommen wird. Außerdem soll ein ergänzender Warnhinweis darüber informieren, dass Patientinnen auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen gemäß der klinischen Praxis überwacht werden sollen und die Behandlung bei einem diagnostizierten Meningeom abgebrochen werden muss.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Vergrößerung von Meningeomen und der Einnahme von Dydrogesteron als Monosubstanz sowie in Kombination mit Estradiol wird schon länger angenommen und ist daher bereits entsprechend in der Fach- und Gebrauchsinformation als Nebenwirkung gelistet. Die in einem kürzlich abgeschlossenen europäischen Verfahren¹ bewerteten und analysierten spontanen Fallberichte liefern ebenfalls entsprechende Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang. In zwei Fällen wurde nach dem Absetzen des Medikaments eine Schrumpfung oder Stabilisierung des Meningeoms beobachtet. Ein weiterer,

jedoch unzureichend dokumentierter Fall weist darauf hin, dass bei der Patientin ein vorausgegangenes Meningeom nach einer mehr als zwölfjährigen Behandlung mit Estradiol/Dydrogesteron erneut aufgetreten ist.

In dem oben genannten Bewertungsverfahren wurden außerdem zwei aktuelle Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Risiko für Meningeome und der Anwendung von Gestagenen untersuchen, diskutiert.^{2,3}

In der Fall-Kontroll-Studie von Pourhadi et al. konnten die Autorinnen und Autoren zeigen, dass im Vergleich zur Nichtverwendung die Anwendung von Arzneimitteln sowohl mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen als auch mit reinen Gestagenen mit einem leicht erhöhten Risiko für Meningeome assoziiert ist (Hazard Ratio [HR]: 1,21; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,06, 1,37; $p=0,005$ gegenüber HR: 1,28; 95%-KI: 1,05, 1,54; $p=0,012$). Die in dieser Studie untersuchten Gestagene waren hauptsächlich Norethisteron und Medroxyprogesteron. Es wurden jedoch keine spezifischen Ergebnisse für Dydrogesteron allein oder in Kombination angegeben. Dahingegen zeigte die Fall-Kontroll-Studie von Roland et al., dass die Exposition gegenüber Dydrogesteron nicht mit einem erhöhten Risiko für ein zu operierendes Meningeom in Verbindung steht. Auf der anderen Seite wurde ein erhöhtes Meningeomrisiko für mehrere andere Gestagene beobachtet

(Cyproteron, Nomegestrol, Chlormadinon, Medroxyprogesteron und Medrogeston) bzw. vorausgegangene Ergebnisse zu Chlormadinon, Nomegestrol und Cyproteron bestätigt^{4,5} und gezeigt, dass die Höhe des Risikos stark von der Art des Gestagens abhängt. Obwohl zwischen der Einnahme von Dydrogesteron und dem Meningeomrisiko kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden konnte, kann dies aufgrund der Limitationen der Studie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Auch wenn insbesondere die aktuellen Studiendaten keine eindeutigen Ergebnisse über das Risiko von Meningeomen unter der Anwendung von Estradiol/Dydrogesteron liefern, so enthalten die Fachinformationen von dydrogesteronhaltigen Monopräparaten (als 10 mg Stärke zugelassen), die bei verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen eingesetzt werden, bereits eine entsprechende Kontraindikation bei bekannten gestagenabhängigen Tumoren bzw. einem entsprechenden Verdacht auf ein Meningeom. Die enthaltene Menge an Dydrogesteron ist in der Kombination mit Estradiol vergleichbar (2,5 bis 10 mg) und ist für die Langzeitanwendung als Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause indiziert, d. h. bei einer Bevölkerungsgruppe von Frauen, die aufgrund ihres Alters ein höheres Meningeomrisiko aufweisen.

1. EMA: Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. 6.3.4. Dydrogesterone, estradiol (NAP) – PSUSA/00001276/202312. 23 August 2024, EMA/PRAC/337971/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf
2. Pourhadi N et al.: Menopausal hormone therapy and central nervous system tumors: Danish nested case-control study. PLOS Med. 2023;20:e1004321
3. Roland N et al.: Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ. 2024;384:e078078
4. EMA: New measures to minimise risk of meningioma with medicines containing nomegestrol or chlormadinone. 28 November 2022, MA/874908/2022; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/new-measures-minimise-risk-meningioma-medicines-containing-nomegestrol-or-chlormadinone_en.pdf
5. EMA: Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk. 27 March 2020 EMA/147755/2020; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cyproterone-article-31-referral-restrictions-use-cyproterone-due-meningioma-risk_en.pdf-0

NEUES IN KÜRZE

HYDROXYCARBAMID: FALSCH ERHÖHTE GLUKOSEWERTE BEI ANWENDUNG VON SYSTEMEN ZUR KONTINUIERLICHEN GLUKOSEÜBERWACHUNG

Unter Therapie mit Hydroxycarbamid können bestimmte Systeme zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung (CGM) fälschlicherweise hohe Glukosewerte anzeigen. Dadurch kann es zu einer Hypoglykämie kommen, wenn die falsch hohen Messwerte zur Insulindosierung herangezogen werden. Wenn Patienten, deren Glukosewerte mit CGM-Systemen überwacht werden, Hydroxycarbamid erhalten sollen, ist mit dem verschreibenden Arzt des CGM-Systems zu besprechen, ob alternative Methoden zur Glukoseüberwachung in Betracht gezogen werden müssen.

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten über Interferenzen von Hydroxycarbamid mit CGM-Systemen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, und unter Berücksichtigung eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Hydroxycarbamid und falsch hohen Glukosemesswerten der CGM-Sensoren, die zu Hypoglykämien führen können, zumindest für eine realistische Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Hydroxycarbamid enthalten,

um einen entsprechenden Warnhinweis ergänzt werden sollten.

Drei Publikationen – zwei Fallberichte und eine Studie – berichten über erhöhte Glukosemesswerte nach Anwendung von Hydroxycarbamid, wenn diese mit einem CGM-System der ersten Generation bestimmt wurden. In einem Fall kam es zu einer schwerwiegenden Hypoglykämie vermutlich aufgrund einer anhand der falsch hohen Glukosemesswerte berechneten Insulindosis. Die entsprechenden Sicherheitshinweise sind bereits in den Bedienungsanleitungen der betroffenen CGM-Systeme enthalten (z. B. Dexcom, Medtronic).

Systeme zur CGM sind tragbare Sensoren, die die Glukose in der Zwischenzellflüssigkeit auf der Grundlage einer selektiven Oxidation an der Sensorelektrode messen. Der Mechanismus, durch den Hydroxycarbamid diese Geräte stört, ist nicht nachgewiesen, aber es wird angenommen, dass Hydroxycarbamid direkt an der Elektrode oxidiert, was die Messergebnisse fälschlicherweise erhöht. Hydroxycarbamid wird zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen und der Sichelzellanämie eingesetzt. Der genaue Wirkmecha-

nismus ist nicht vollständig bekannt; es wird jedoch angenommen, dass Hydroxycarbamid eine Hemmung der DNA-Synthese bewirkt, indem es die Ribonukleotidreduktase inhibiert. Ein weiterer Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid ist die Erhöhung der Konzentration von fetalem Hämoglobin bei Sichelzellanämie. Dieses stört die Polymerisation von Sichelzellanämie-Hämoglobin und verhindert so die Sichelbildung der roten Blutkörperchen.

Die Bewertung erfolgte im Rahmen eines PSUR (Periodic Safety Update Report)-Verfahrens für hydroxycarbamidhaltige Arzneimittel. Zentral zugelassene Arzneimittel (Siklos, Xromi) waren von diesem Verfahren ausgenommen. Für Siklos wurde die Interferenz mit CGM-Systemen im Juli 2024 in die Produktinformation aufgenommen.

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2024 //

(STAND 13.09.2024)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 27 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2–5 September 2024. 12 July 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

PRAC empfiehlt Maßnahmen zur Minimierung schwerwiegender Folgen bekannter Nebenwirkungen des Schmerzmittels Metamizol

Der PRAC empfiehlt die Aktualisierung der Produktinformationen des Schmerzmittels Metamizol, um das Bewusstsein für das bekannte Risiko für Agranulozytose zu schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten zugelassen. In Deutschland sind dies akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Agranulozytose ist eine bekannte Nebenwirkung von metamizolhaltigen Arzneimitteln, die jederzeit während der Behandlung oder kurz nach dem Absetzen des Arzneimittels auftreten kann, auch bei Personen, die Metamizol zuvor ohne Probleme angewendet haben. Diese schwerwiegende Nebenwirkung steht in keinem Zusammenhang mit der verwendeten Metamizoldosis. Die bestehenden Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos sind von Land zu Land unterschiedlich. Die Überprüfung wurde auf Ersuchen der finnischen Arzneimittelbehörde eingeleitet, da trotz der jüngsten Verschärfung der Risikominimierungsmaßnahmen in Finnland immer noch Fälle von Agranulozytose unter Metamizol gemeldet wurden.

Nach Überprüfung der Daten zum Risiko einer Agranulozytose unter Metamizol kam der PRAC zu dem Schluss, dass die bestehenden Warnhinweise in der Produktinformation aktualisiert werden müssen. Die Änderungen sollen das Bewusstsein für diese schwerwiegende Nebenwirkung bei Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose erleichtern. Der Ausschuss empfiehlt, dass Angehörige der Gesundheitsberufe die Patienten darüber informieren müssen, dass sie die Einnahme dieser Arzneimittel abbrechen und sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie Symptome einer Agranulozytose entwickeln. Dazu gehören Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte Wunden an den Schleimhäuten, insbesondere in Mund, Nase und Rachen oder im Genital- oder Analbereich. Die Patienten müssen sowohl während als auch kurz nach Absetzen der Behandlung auf diese Symptome achten.

Wenn Metamizol gegen Fieber eingenommen wird, können einige frühe Symptome der Agranulozytose unbemerkt bleiben. Auch wenn Metamizol zusammen mit Antibiotika angewendet wird, können diese Symptome verschleiert werden. Wenn Patienten Symptome einer Agranulozytose entwickeln, muss sofort eine Untersuchung der Konzentration der Blutzellen, einschließlich der Konzentration der verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, bis die Ergebnisse vorliegen.

Der PRAC empfiehlt außerdem, dass Metamizol nicht bei Patienten angewendet werden darf, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Agranulozytose besteht oder die anfällig dafür sind. Dazu gehören Patienten, bei denen bereits zuvor eine Agranulozytose aufgetreten ist, die durch Metamizol oder

ähnliche Arzneimittel, die als Pyrazolone oder Pyrazolidine bekannt sind (Phenazon und Phenylbutazon), verursacht war, sowie Patienten, die Probleme mit ihrem Knochenmark haben oder an einer Erkrankung leiden, die die Bildung oder Funktion ihrer Blutzellen beeinträchtigt.

Die Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung aller verfügbaren Erkenntnisse, einschließlich Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen und Informationen, die von Interessengruppen wie Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe vorgelegt wurden. Während der Überprüfung holte der PRAC den Rat einer Expertengruppe ein, die sich aus Fachleuten mit Erfahrung in der Schmerzbehandlung, Hämatologen, Allgemeinmedizinern, Apothekern und einem Patientenvertreter zusammensetzte.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass der Nutzen von metamizolhaltigen Arzneimitteln weiterhin die Risiken überwiegt. Die Produktinformationen für alle metamizolhaltigen Arzneimittel werden jedoch mit diesen Empfehlungen aktualisiert.

Es sind bereits Warnhinweise zur Minimierung dieses Risikos vorhanden. Die Produktinformationen werden jedoch aktualisiert, um die bereits enthaltenen Warnhinweise zu verstärken, Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe zu sensibilisieren und die frühzeitige Erkennung und Diagnose einer metamizolinduzierten Agranulozytose zu erleichtern.

Die Angehörigen der Gesundheitsberufe, die diese Arzneimittel verschreiben, abgeben oder verabreichen, werden demnächst durch einen Rote-Hand-Brief über die oben genannten Empfehlungen informiert. Dieser Rote-Hand-Brief wird dann auch auf der BfArM-Homepage veröffentlicht werden.

Metamizolhaltige Arzneimittel sind in einer Reihe von EU-Ländern zugelassen: Neben Deutschland sind dies Österreich, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien und Spanien. In Finnland wird das einzige zugelassene metamizolhaltige Arzneimittel vom Markt genommen. Die Arzneimittel sind unter einer Reihe von Handelsnamen erhältlich, darunter: Analgin, Berlosin, Metamizol, Novalgin und Novaminsulfon.

Weitere Informationen sind der Website der EMA zu entnehmen:

www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole

Am 18. September befürwortete die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren - Human (CMDh) die vom Ausschusses für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) empfohlenen Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen der Agranulozytose.

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metamizol2.html

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)

keine

GESTARTETE ODER FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

keine

SONSTIGE PRAC-BEWERTUNGEN IM ZUSAMMENHANG VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 July 2024 PRAC meeting. 12 August 2024, EMA/PRAC/312286/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2024-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 08. BIS 11. JULI 2024

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2024

Acetazolamid – Lungenödeme (EPITT-Nr. 20050)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus Fallberichten in EudraVigilance und der Literatur sowie dem kumulativen Review eines Zulassungsinhabers acetazolamidhaltiger Arzneimittel, Amdipharm Limited, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von acetazolamidhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für schwere Fälle von nicht kardiogenem Lungenödem nach der Einnahme von Acetazolamid hinzuweisen und diese als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Es wurden schwere Fälle von nichtkardiogenem Lungenödem nach der Einnahme von Acetazolamid berichtet, auch nach einer Einzeldosis. Ein nichtkardiogenes Lungenödem trat in der Regel innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Acetazolamid auf. Zu den Symptomen zählten Dyspnoe, Hypoxie und respiratorische Insuffizienz. Bei Verdacht auf ein nichtkardiogenes Lungenödem sollte Acetazolamid abgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Acetazolamid sollte nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor nach der Gabe von Acetazolamid ein nichtkardiogenes Lungenödem aufgetreten ist.

Bumetanid – toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom (EPITT-Nr. 20033)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht sowie der Tatsache, dass das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse in den Produktinformationen anderer nichtantibiotischer Sulfonamid-Diuretika aufgeführt sind, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber bumetanidhaltiger Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für das Auftreten einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) hinzuweisen, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, und die Nebenwirkung schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), darunter SJS und TEN, jeweils mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Unter Berücksichtigung des bereits bestehenden Wortlauts in einigen national zugelassenen Produkten muss der Text möglicherweise von den Zulassungsinhabern an die einzelnen Produkte angepasst werden.

Es wurde über TEN und SJS, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit nichtantibiotischen sulfonamidhaltigen Arzneimitteln, einschließlich Bumetanid, berichtet. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome von SJS und TEN hingewiesen und darauf engmaschig überwacht werden. Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Bumetanid abgesetzt und eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient

bei der Anwendung von Bumetanid eine schwere Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Bumetanid bei diesem Patienten nicht wiederaufgenommen werden.

Glofitamab – Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (EPITT-Nr. 20058)

Die verfügbare Evidenz in EudraVigilance, die vom Zulassungsinhaber vorgelegte kumulative Übersicht einschließlich der Daten aus klinischen Studien und die Annahme eines Klasseneffekts der BiTEs (bi-specific T-cell engagers) legen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit COLUMVI (Glofitamab) und der Entwicklung eines Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) nahe. Der Zulassungsinhaber (Roche Registration GmbH) von COLUMVI (Glofitamab) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um in der Produktinformation auf das Risiko eines ICANS hinzuweisen und diese Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe für alle Grade „häufig“ und für Grad 3–4 „gelegentlich“ zu ergänzen.

Nach der Behandlung mit COLUMVI sind schwerwiegende Fälle eines ICANS aufgetreten. Ein ICANS kann gleichzeitig mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), nach Abklingen eines CRS oder ohne Vorliegen eines CRS auftreten. Symptome können unter anderem Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen, Desorientiertheit, epileptische Anfälle, Aphasie und Dysgraphie sein. Patienten sollten nach der Gabe von COLUMVI auf Symptome eines ICANS überwacht und unverzüglich behandelt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Zeichen eines ICANS auftreten (Patientenpass). Bei den ersten Hinweisen auf ein ICANS ist gemäß dem ICANS-Behandlungsleitfaden zu handeln. Die Behandlung mit COLUMVI sollte wie empfohlen ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Der verschreibende Arzt muss Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über deren Symptome informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Hinweise auf CRS und ICANS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS und ICANS beschrieben.

Weitere Informationen sind den PRAC recommendations on signals (s. o.) zu entnehmen.

Glucagon-ähnliche Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten: Dulaglutid; Exenatid; Insulin degludec, Liraglutid; Liraglutid; Insulin glargin, Lixisenatid; Lixisenatid; Semaglutid; Tirzepatid – Aspiration und Aspirationspneumonie (EPITT Nr. 19974)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus Fallberichten in EudraVigilance, der Literatur sowie der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Übersicht mit Daten für Semaglutid, Liraglutid, die Kombination Insulin Degludec/Liraglutid, Exenatid, Tirzepatid, Dulaglutid, Lixisenatid und die Kombination Insulin Glargin/Lixisenatid stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber für Ozempic, Rybelsus, Wegovy, Victoza, Saxenda, Xultophy (Novo Nordisk A/S), Byetta, Bydureon (AstraZeneca AB), Mounjaro, Trulicity (Eli Lilly Nederland B. V.) and Lyxumia, Suliqua (Sanofi Winthrop Industrie) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für das Auftreten von Aspirationspneumonie bei Patienten hinzuweisen, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen.

9-valenter Impfstoff gegen humane Papillomviren (rekombinant, adsorbiert); Impfstoff gegen humane Papillomviren [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert) – Granulom (EPITT-Nr. 20046)

Nach Prüfung der Daten aus der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Übersicht empfiehlt der PRAC, dass der Zulassungsinhaber der Impfstoffe GARDASIL 9 und GARDASIL (Merck Sharp & Dohme B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderung einreichen soll, um die Produktinformation um die Nebenwirkung Knötchen an der Injektionsstelle mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ zu ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Retifanlimab; Tislelizumab; Tremelimumab	20090	thrombotische Mikroangiopathie
Azathioprin	20091	nichtzirrhotische portale Hypertonie/ portosinusoidale Gefäßerkrankung
Dupilumab	20054	Thrombozytopenie
Esketamin	20103	Bradykardie
Montelukast	20100	anhaltende neuropsychiatrische Ereignisse
Stickstoffoxide	20086	Lungenödem bei Patienten mit venöser Verschlusskrankheit
Risperidon (Lösung zur oralen Einnahme)	20085	Medikationsfehler verbunden mit versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit Risperidon 1 mg/ml orale Lösung
Rosuvastatin	20084	tubulo-interstitielle Nephritis
Semaglutid	20092	tubulo-interstitielle Nephritis
Semaglutid	20095	Appendizitis

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11. Juli 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Angiotensin-II-Rezeptorblocker ¹ , andere Angiotensin-II-Rezeptorblocker enthaltende Kombinationsarzneimittel	20104	intestinales Angioödem	Actavis Group PTC Ehf; Bayer AG; Boehringer Ingelheim International GmbH; Cheplapharm Arzneimittel GmbH; Krka, D.D.; Novo Mesto; Menarini International Operations Luxembourg S.A.; Mylan Pharmaceuticals Limited; Novartis Pharma GmbH; Organon; Sanofi Winthrop Industrie; Takeda Pharma A/S; Teva B. V; Viatrix Healthcare Ltd; Zentiva, K.S.: Beantwortung der Fragenliste (Einreichung bis 28. August 2024)
Ceftriaxon	(1964)	Ausfällung bei Verabreichung mit kalziumhaltigen Lösungen bei Säuglingen zwischen 29 Tagen und 1 Jahr	Zulassungsinhaber ceftriaxonhaltiger Arzneimittel: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Glofitamab	20058	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	Roche Registration GmbH: <ul style="list-style-type: none"> s. o. Überwachung dieser und weiterer Aspekte im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Paracetamol (Monosubstanz- und Kombinationsarzneimittel)	20105	metabolische Azidose mit erhöhter Anionengap metabolic acidosis (HAGMA) aufgrund einer Pyroglutamat-Azidose	Haleon; Upsa SAS; Opella Healthcare; Teva; Zentiva; Laboratoires SMB; GlaxoSmithKline; Angelini Pharma; Stada; Johnson & Johnson: Kommentierung der vorgeschlagenen Produktinformationen (Einreichung bis 28. August 2024)

¹ Azilsartan; Irbesartan; Irbesartan, Hydrochlorothiazid; Telmisartan; Telmisartan, Amlodipin; Telmisartan, Hydrochlorothiazid; Valsartan, Sacubitril; Valsartan, Amlodipin; Valsartan, Amlodipin, Hydrochlorothiazid

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10–13 June 2024 PRAC meeting. 8 July 2024, EMA/PRAC/260033/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-june-2024-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 13. JUNI 2024

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Juni 2024

Axicabtagene-Ciloleucel; Brexucabtagene-Autoleucel; Ciltacabtagene-Autoleucel; Idecabtagene-Vicleucel; Lisocabtagene-Maraleucel; Tisagenlecleucel – von T-Zellen ausgehende sekundäre maligne Erkrankungen (EPITT-Nr. 20040)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Übersichten und Antworten empfiehlt der PRAC, dass die Zulassungsinhaber von Abecma (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG), Breyanzi (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG), Carvykti (Janssen-Cilag International NV), Kymriah (Novartis Europharm Limited), Tecartus (Kite Pharma EU B.V.) und Yescarta (Kite Pharma EU B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der Empfehlung des PRAC Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko von T-Zellen ausgehender sekundärer maligner Erkrankungen hinzuweisen und diese als Nebenwirkung zu ergänzen. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung hämatologischer Erkrankungen mit gegen BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapien berichtet – innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung dieser CAR-T-Zell-Therapien. Dabei traten auch Todesfälle auf. Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Juni 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Roxadustat	20079	Thrombozytopenie

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Juni 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Axicabtagene Ciloleucel; Idecabtagene Vicleucel; Lisocabtagene Maraleucel; Ciltacabtagene Autoleucel; Tisagenlecleucel; Brexucabtagene Autoleucel	20040	von T-Zellen ausgehende sekundäre maligne Erkrankungen	s. o. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Janssen Cilag International NV, Novartis Europharm Limited, Kite Pharma EU B.V.: Aktualisierung des Risikomanagementplans, Bereitstellung neuer Informationen in den nächsten PSUR, Verteilung eines gemeinsamen Rote-Hand-Briefs an die Angehörigen der Heilberufe
Medroxyprogesteronacetat	20030	Meningeom	Orion Corporation, Pfizer Limited: Beantwortung des Fragenkatalogs (Einreichung bis zum 03. Juli 2024) (s. Seite 44)
Valaciclovir	20047	akute Hepatitis	Zulassungsinhaber von Valaciclovir enthaltenden Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 02–05 September 2024. 02 September 2024, EMA/PRAC/323875/2024; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-2-5-september-2024_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 02. bis 05.09.2024 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Saxagliptin, Dapagliflozin (EPITT 20111)	Sarkopenie
Lenvatinib (EPITT 20108)	Tumorlysesyndrom
Lisocabtagen Maraleucel (EPITT 20109)	progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Sacubitril, Valsartan (EPITT 20097)	Myoklonie
laufende Signalverfahren	
Medroxyprogesteronacetat (EPITT 20030)	Meningeom
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
Anakinra	systemische Amyloidose

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2–5 September 2024. 12 July 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Medroxyprogesteronacetat: Erhöhtes Risiko von Meningeomen bei Menschen, die über mehrere Jahre hohe Dosen einnehmen

Der PRAC hat Maßnahmen empfohlen, um das Risiko von Meningeomen bei medroxyprogesteronacetathaltigen Arzneimitteln zu minimieren. Diese Medikamente werden für gynäkologische (einschließlich Empfängnisverhütung und Endometriose) und onkologische Indikationen eingesetzt.

Die Empfehlungen des PRAC basieren auf einer Überprüfung von Daten aus epidemiologischen Studien, Fallstudien aus der medizinischen Fachliteratur und Fallberichten aus EudraVigilance. Diese Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für Meningeome bei Menschen, die über mehrere Jahre hohe Dosen von Medroxyprogesteronacetat (Injektionen und Tabletten mit ≥ 100 mg) einnehmen. Obwohl das relative Risiko für Meningeome bei der Einnahme von hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat signifikant erhöht ist, ist das absolute Risiko sehr gering.

Der PRAC empfiehlt, dass bei Patienten, die ein Meningeom haben oder in der Vergangenheit hatten, keine Arzneimittel mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat verwendet werden dürfen, es sei denn, Medroxyprogesteronacetat wird für die Behandlung einer onkologischen Indikation benötigt.

Der PRAC empfahl außerdem, dass Patienten, die hohe Dosen von Medroxyprogesteron einnehmen, auf Symptome eines Meningeoms beobachtet werden sollen, zu denen Sehstörungen, Hörverlust oder Tinnitus, Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle und Schwäche in Armen und

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2–5 September 2024. 12 July 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024

Beinen gehören können. Wird bei einem Patienten, der wegen einer nichtonkologischen Indikation behandelt wird, ein Meningeom diagnostiziert, muss die Behandlung mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat abgebrochen werden. Wird bei einem Patienten, der wegen einer onkologischen Indikation behandelt wird, ein Meningeom diagnostiziert, sollte die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat sorgfältig von Fall zu Fall unter Berücksichtigung der individuellen Vorteile und Risiken geprüft werden.

Die Produktinformationen für Arzneimittel, die hochdosiertes Medroxyprogesteronacetat enthalten, werden aktualisiert und Meningeome als mögliche Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit aufgenommen.

Der PRAC hat einen Rote-Hand-Brief (DHPC) zur direkten Kommunikation mit den Angehörigen der Heilberufe mit entsprechenden Informationen vereinbart. Weitere Informationen finden Sie in den Meeting highlights (s. o.).

5-Fluorouracil: Interpretationsprobleme bei Phänotypisierung auf Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung

Chemotherapeutika, die 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten, sind Teil der Standardtherapie bei verschiedenen Krebsarten, darunter kolorektales Karzinom, Bauchspeicheldrüsen-, Magen-, Brust- sowie Kopf- und Halskrebs.

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) wird in der Leber gebildet und hilft dem Körper, Thymin und Uracil abzubauen. Bei Patienten mit eingeschränkter DPD-Enzymfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität, wenn sie mit 5-FU oder einem seiner Prodrugs behandelt werden. Um diese Patienten zu identifizieren, wird empfohlen, vor der Behandlung einen Test auf DPD-Mangel durchzuführen, auch wenn es Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethode gibt.

Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit 5-FU oder anderen Arzneimitteln derselben Klasse (Fluoropyrimidine) behandelt werden.

Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel besteht ein erhöhtes Risiko für schwere und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Um das Risiko schwerer Toxizität zu begrenzen, sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Nachfolgende Dosen können bei Abwesenheit schwerer Toxizität erhöht werden, da die Wirksamkeit einer reduzierten Dosis nicht nachgewiesen wurde.

Der PRAC hat einen Rote-Hand-Brief (DHPC) vereinbart, um Angehörige der Heilberufe darüber zu informieren, dass bei der Verwendung von Bluturacilwerten zur Bestimmung des DPD-Phänotyps das Phänotypisierungsergebnis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht interpretiert werden muss, da eine Nierenfunktionsstörung zu erhöhten Bluturacilwerten führen kann. Dies könnte zu einer falschen Diagnose eines DPD-Mangels und folglich zu einer Unterdosierung von 5-FU oder anderen Fluoropyrimidinen bei diesen Patienten führen.

Die genannten DHPC werden nach ihrer Annahme von den Zulassungsinhabern gemäß den vereinbarten Kommunikationsplänen an die Angehörigen der Heilberufe verteilt und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht:

www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/direct-healthcare-professional-communications

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 July 2024. 12 July 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 July 2024. 12 July 2024; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024

Neue Empfehlungen für GLP-1-Rezeptoragonisten zur Minimierung des Risikos von Aspiration und Aspirationspneumonie während einer Vollnarkose oder tiefen Sedierung

Patienten, die mit GLP-1-Medikamenten behandelt werden, sollten den behandelnden Arzt informieren, wenn bei ihnen eine Operation geplant ist.

Der PRAC empfiehlt neue Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Aspiration und Pneumonie-Aspiration bei Patienten, die Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) einnehmen und sich einer Operation unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung unterziehen. GLP-1-RA sind Medikamente zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas.

Aspiration und Aspirationspneumonie können durch versehentliches Einatmen von Nahrung oder Flüssigkeit in die Atemwege verursacht werden, anstatt sie durch die Speiseröhre zu schlucken. Sie kann auch auftreten, wenn Mageninhalt in den Rachen zurückfließt. Aspiration und Aspirationspneumonie treten je nach Risikofaktoren bei einer von 900 bis einer von 10.000 Vollnarkosen auf.

Als Teil ihrer Wirkung verlangsamen GLP-1-RA die Magenentleerung und es besteht ein physiologisch plausibles erhöhtes Aspirationsrisiko in Verbindung mit Anästhesie oder tiefer Sedierung bei Einnahme dieser Medikamente. Die verzögerte Magenentleerung ist bereits in den Produktinformationen für die verschiedenen GLP-1-RA aufgeführt: Dulaglutid, Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Semaglutid und Tirzepatid.

Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten, einschließlich der Fallberichte in EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur sowie der von den Zulassungsinhabern für diese Arzneimittel eingereichten klinischen und nichtklinischen Daten.

Der Ausschuss konnte keinen kausalen Zusammenhang zwischen GLP-1-Analoga und Aspiration feststellen, aber aufgrund der bekannten Wirkung einer verzögerten Magenentleerung und des Vorliegens von Fällen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung war der PRAC der Ansicht, dass Angehörige der Heilberufe und Patienten über diese mögliche Folge einer verzögerten Magenentleerung informiert werden sollten.

Daher hat der PRAC empfohlen, das Risiko von Restmageninhalt aufgrund verzögerter Magenentleerung zu berücksichtigen, bevor Eingriffe unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt werden. Die Produktinformationen von GLP-1-RA werden entsprechend aktualisiert, einschließlich einer Warnung an Patienten, dass sie den behandelnden Arzt informieren sollten, wenn sie diese Medikamente einnehmen und sich einer Operation unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung unterziehen müssen.

Weitere Informationen siehe Seite 40.

Glatirameracetat: Anaphylaktische Reaktionen können Monate bis Jahre nach Behandlungsbeginn auftreten

Nach einer EU-weiten Überprüfung aller verfügbaren Daten zu anaphylaktischen Reaktionen nach Therapie mit Glatirameracetat, kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Medikament mit anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung gebracht wird, die sowohl kurz nach der Verabreichung von Glatirameracetat als auch noch Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung auftreten können. Es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang gemeldet. Die ersten Symptome anaphylaktischer Reaktionen können sich mit den Symptomen einer Reaktion nach der Injektion überschneiden und möglicherweise zu einer Verzögerung bei der Erkennung einer anaphylaktischen Reaktion führen.

Der PRAC hat einen Rote-Hand-Brief (DHPC) vereinbart, um die Angehörigen der Heilberufe über dieses Risiko zu informieren und zu empfehlen, dass Patienten und/oder Pflegepersonen über die Anzeichen

und Symptome aufgeklärt werden und im Falle einer anaphylaktischen Reaktion einen Notarzt aufsuchen. Bei Auftreten einer solchen Reaktion muss die Behandlung mit Glatirameracetat abgebrochen werden.

Nach der Annahme wird der Rote-Hand-Brief von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe verteilt und auf der Seite „[Direct healthcare professional communications](#)“ sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 10. bis 13. Juni, 8. bis 11. Juli und 2. bis 5. September 2024 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

11.09.2024 VINCRISTIN: NEUE WECHSELWIRKUNG MIT AZOL-ANTIMYKOTIKA

Angesichts der verfügbaren Daten zur Arzneimittelwechselwirkung aus einem Signal, einer kumulativen Überprüfung, einschließlich Literatur, Spontanberichten, eines engen zeitlichen Zusammenhangs und einer positiven Dechallenge, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang für eine Wechselwirkung zwischen Vincristin und Azol-Antimykotika zumindest eine plausible Möglichkeit ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika mit Vincristin kann zu Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, darunter Krampfanfälle, periphere Neuropathie, das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und paralytischer Ileus.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

11.09.2024 RIZATRIPTAN: AKTUALISIERTE EMPFEHLUNG FÜR DIE ANWENDUNG WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die verfügbaren Erkenntnisse aus mehr als 700 prospektiven Schwangerschaften, die in pharmakoepidemiologische Studien einbezogen wurden, 34 Spontanfällen von Interesse nach der Markteinführung mit erwarteter Exposition im ersten Trimester und Tierstudien rechtfertigen eine Aktualisierung der Informationen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation. Daten aus verschiedenen Quellen deuten bisher nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko bei der Anwendung von Rizatriptan im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Über das zweite und dritte Schwangerschaftstrimenon liegen nur begrenzte Informationen vor. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Migräneerkrankung insbesondere in diesem Trimenon auch ein Risiko für das ungeborene Kind darstellt.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.09.2024 WIRKSTOFFKOMBINATION BUPRENORPHIN/NALOXON: NEUE WECHSELWIRKUNG MIT GABAPENTINOIDEN UND NEBENWIRKUNGEN KARIES SOWIE INTOXIKATIONEN UND TÖDLICHE VERLÄUFE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoide und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Produkte hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und einer Wechselwirkung mit Gabapentinoide zumindest für möglich.

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten über Karies und der Spontanberichte, einschließlich eines in einigen Fällen bestehenden engen zeitlichen Zusammenhangs, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und Karies zumindest für denkbar.

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten und der Spontanberichte über Intoxikationen und tödliche Verläufe bei Kindern und Jugendlichen sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Buprenorphin/Naloxon und Intoxikationen und tödlichen Verläufen bei Kindern und Jugendlichen zumindest für denkbar.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.09.2024 POSACONAZOL: ABNAHME DER PLASMAKONZENTRATIONEN VON POSACONAZOL DURCH WECHSELWIRKUNG MIT FLUCLOXACILLIN SOWIE NEUE NEBENWIRKUNG LICHTEMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten bezüglich einer Wechselwirkung mit Flucloxacillin und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass eine Abnahme der Plasmakonzentrationen von Posaconazol aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Posaconazol und Flucloxacillin sowie ein kausaler Zusammenhang zwischen Posaconazol und Lichtempfindlichkeitsreaktionen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb