



Arzneimittelsicherheit – Aktuelle Themen und Fallbeispiele

Dr. Stanislava Dicheva-Radev

**Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik**

58. Ärztekongress der Bezirksärztekammer Nordwürttemberg

Stuttgart, den 27. Januar 2024

Interessenkonflikte

▪ **Finanzielle Interessenkonflikte**

- *Honorare*: keine
- *Drittmittel*: keine
- *sonstige Unterstützung*: nein
- *Aktien, Patente, Geschäftsanteile*: keine
- *Autorschaft (z.B. „Ghostwriter“)*: nein

▪ **Intellektuelle Interessenkonflikte**

- *Arbeitsverhältnis*: Referentin für Pharmakovigilanz & Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) bei der BÄK
- *Mitgliedschaften*: Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA), Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG)

Agenda



- **Bempedoinsäure**
- **Fluorchinolone**
- **Rote-Hand-Briefe**
- **„Post-Vac-Syndrom“ nach COVID-19-Impfstoffen**
- **Shingrix**
- **Medikationsfehler**

Disclaimer: Soweit Berufs-, Gruppen- und/ oder Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist stets auch die jeweils weibliche Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Bempedoinsäure (Nilemdo)

Bempedoinsäure

→ Meldung an die AkdÄ

Männlicher Patient, 67 Jahre, BMI 25,1

Anamnese: Fettstoffwechselstörung, art. Hypertonie, Achillessehnenruptur vor Jahren

Medikation: Bempedoinsäure (seit 4 Mo.), Candesartan

Nebenwirkung: spontane Achillessehnenruptur beim Gehen

Bempedoinsäure

→ Meldung an die AkdÄ

Männlicher Patient, 67 Jahre, BMI 25,1

Anamnese: Fettstoffwechselstörung, art. Hypertonie, Achillessehnenruptur vor Jahren

Medikation: Bempedoinsäure (seit 4 Mo.), Candesartan

Nebenwirkung: spontane Achillessehnenruptur beim Gehen

→ Meldender Arzt vermutet kausalen Zusammenhang mit Bempedoinsäure.

Bempedoinsäure

- **Zulassung:** April 2020
- **Indikation:** primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie
- **Blick in die FI:**

*Quelle: FI Nilemdo 180 mg,
Stand: Oktober 2021*

Bempedoinsäure

- **Zulassung:** April 2020
- **Indikation:** primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie
- **Blick in die FI:**

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Hämoglobin erniedrigt	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
	Hyperurikämie ^a	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Gelegentlich
	Erhöhte Werte im Leberfunktionstest	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich
	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Gelegentlich

^a Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure im Blut erhöht

*Quelle: FI Nilemdo 180 mg,
Stand: Oktober 2021*

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Fachinformation FDA



5.2 Tendon Rupture

NEXLETOL is associated with an increased risk of tendon rupture or injury. In clinical trials, tendon rupture occurred in 0.5% of patients treated with NEXLETOL versus 0% of placebo-treated patients and involved the rotator cuff (the shoulder), biceps tendon, or Achilles tendon. Tendon rupture occurred within weeks to months of starting NEXLETOL. Tendon rupture may occur more frequently in patients over 60 years of age, in those taking corticosteroid or fluoroquinolone drugs, in patients with renal failure, and in patients with previous tendon disorders.

Discontinue NEXLETOL immediately if the patient experiences rupture of a tendon. Consider discontinuing NEXLETOL if the patient experiences joint pain, swelling, or inflammation. Advise patients to rest at the first sign of tendinitis or tendon rupture and to contact their healthcare provider if tendinitis or tendon rupture symptoms occur. Consider alternative therapy in patients with a history of tendon disorders or tendon rupture.

*Quelle: FDA: Prescribing information
for NEXLETOL. Stand Feb. 2020*

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Fachinformation Schweiz



Sehnenruptur

Nilemdo ist mit einem erhöhten Risiko für Sehnenruptur oder -verletzung assoziiert. In klinischen Studien traten Sehnenrupturen bei 0,2 % der mit Nilemdo behandelten Patienten auf, verglichen mit 0 % der Patienten, die Placebo erhielten. Betroffene Lokalisationen waren die Rotatorenmanschette (Schultergelenk), Bizepssehne und Achillessehne. Die Sehnenrupturen traten in den ersten Wochen bis Monaten der Behandlung mit Nilemdo auf. Sehnenrupturen können mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten auftreten, die über 60 Jahre alt sind, Kortikosteroide oder Fluorchinolone einnehmen, eine Niereninsuffizienz haben oder bei denen bereits Sehnenerkrankungen in der Vorgeschichte vorliegen

Wenn bei einem Patienten eine Sehnenruptur auftritt, ist die Nilemdo unverzüglich abzusetzen. Wenn bei einem Patienten Gelenkschmerzen, -schwellungen oder -entzündungen auftreten, ist die Absetzung von Nilemdo zu erwägen. Die Patienten sind anzuweisen, beim ersten Anzeichen einer Sehnenerkrankung oder -ruptur zu ruhen und sich bei Symptomen einer Sehnenerkrankung oder -ruptur an ihren Arzt zu wenden. Bei Patienten mit Sehnenerkrankungen oder Sehnenrupturen in der Vorgeschichte ist eine therapeutische Alternative zu erwägen.

*Quelle: Schweizer Fachinformation zu
Nilemdo 180 mg, Stand Dez. 2020*

Bempedoinsäure: Warum ist die Nebenwirkung nicht in der FI?

- **Zum Zeitpunkt der Zulassung nicht alle Risiken bekannt, z. B.**
 - Sicherheit im klinischen Alltag
 - Sicherheit in besonderen Patientengruppen
 - Unbekannte / (sehr) seltene Nebenwirkungen
 - Langzeitsicherheit
- **Überwachung nach Zulassung essentiell für die fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung**

Bempedoinsäure: Zulassungsstudien



Quelle: EPAR zu Nilemdo 180 mg
www.ema.europa.eu

System Organ Class Preferred Term	High Risk/Long-Term Pool 1 (Pool 1)		No- or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 414 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Any SAE	322 (16.0)	152 (15.2)	19 (4.6)	7 (3.5)	341 (14.1)	159 (13.3)
Angina unstable	27 (1.3)	18 (1.8)	3 (0.7)	0	30 (1.2)	18 (1.5)
Angina pectoris	23 (1.1)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	24 (1.0)	7 (0.6)
Coronary artery disease	16 (0.8)	12 (1.2)	3 (0.7)	0	19 (0.8)	12 (1.0)
Acute myocardial infarction	13 (0.6)	8 (0.8)	0	0	13 (0.5)	8 (0.7)
Atrial fibrillation	11 (0.5)	2 (0.2)	0	0	11 (0.5)	2 (0.2)
Myocardial infarction	10 (0.5)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	11 (0.5)	7 (0.6)
Non-cardiac chest pain	8 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.2)	0	9 (0.4)	6 (0.5)
Pneumonia	8 (0.4)	2 (0.2)	0	0	8 (0.3)	2 (0.2)
Syncope	7 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	8 (0.3)	3 (0.3)
Cardiac failure congestive	6 (0.3)	1 (0.1)	0	0	6 (0.2)	1 (< 0.1)
Ischaemic stroke	5 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	2 (0.2)
Myocardial ischaemia	6 (0.3)	5 (0.5)	0	0	6 (0.2)	5 (0.4)
Osteoarthritis	5 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	5 (0.4)
Urinary tract infection	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	1 (< 0.1)
Cardiac failure	5 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.2)	5 (0.4)
Cholelithiasis	5 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.2)	2 (0.2)
Diverticulitis	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	5 (0.2)	1 (< 0.1)
Benign prostatic hyperplasia	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (< 0.1)
Cardiac failure chronic	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (< 0.1)
Cerebrovascular accident	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.2)	2 (0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (0.2)	3 (0.3)	0	0	4 (0.2)	3 (0.3)
Peripheral arterial occlusive disease	4 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.2)	4 (0.3)
Tendon rupture	4 (0.2)	0	0	0	4 (0.2)	0

Bempedoinsäure: Zulassungsstudien

Phase 3 main studies

The phase 3 main studies included two studies on top of maximum tolerated statins and two studies in statin intolerant patients (none or low dose statin)

An integrated presentation of the four phase 3 studies is presented below as they present several common features. Individual study features will be presented where needed.



Quelle: EPAR zu Nilemdo 180 mg
www.ema.europa.eu

System Organ Class Preferred Term	High Risk/Long-Term Pool 1 (Pool 1)		No- or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 414 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Any SAE	322 (16.0)	152 (15.2)	19 (4.6)	7 (3.5)	341 (14.1)	159 (13.3)
Angina unstable	27 (1.3)	18 (1.8)	3 (0.7)	0	30 (1.2)	18 (1.5)
Angina pectoris	23 (1.1)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	24 (1.0)	7 (0.6)
Coronary artery disease	16 (0.8)	12 (1.2)	3 (0.7)	0	19 (0.8)	12 (1.0)
Acute myocardial infarction	13 (0.6)	8 (0.8)	0	0	13 (0.5)	8 (0.7)
Myocardial infarction	11 (0.5)	2 (0.2)	0	0	11 (0.5)	2 (0.2)
Myocardial ischaemia	10 (0.5)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	11 (0.5)	7 (0.6)
Myocardial infarction non ST-elevation	8 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.2)	0	9 (0.4)	6 (0.5)
Myocardial infarction ST-elevation	8 (0.4)	2 (0.2)	0	0	8 (0.3)	2 (0.2)
Myocardial ischaemia non Q-wave	7 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	8 (0.3)	3 (0.3)
Myocardial ischaemia Q-wave	6 (0.3)	1 (0.1)	0	0	6 (0.2)	1 (< 0.1)
Myocardial ischaemia unspecified	5 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	2 (0.2)
Myocardial ischaemia unspecified	6 (0.3)	5 (0.5)	0	0	6 (0.2)	5 (0.4)
Osteoarthritis	5 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	5 (0.4)
Urinary tract infection	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	1 (< 0.1)
Cardiac failure	5 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.2)	5 (0.4)
Cholelithiasis	5 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.2)	2 (0.2)
Diverticulitis	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	5 (0.2)	1 (< 0.1)
Benign prostatic hyperplasia	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (< 0.1)
Cardiac failure chronic	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (< 0.1)
Cerebrovascular accident	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.2)	2 (0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (0.2)	3 (0.3)	0	0	4 (0.2)	3 (0.3)
Peripheral arterial occlusive disease	4 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.2)	4 (0.3)
Tendon rupture	4 (0.2)	0	0	0	4 (0.2)	0

Bempedoinsäure: Wissenschaftliche Literatur



Nissen et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med 2023; 388(15): 1353-1364

- CLEAR Outcomes-Studie
- Doppelblinde RCT
- Bempedoinsäure vs. Placebo
- Ca. 14.000 Patienten

Bempedoinsäure: Empfehlungen

- **Betroffene Lokalisationen:** *Rotatorenmanschette, Bizepssehne, Achillessehne;*
- **Latenz:** *innerhalb der ersten Wochen bis Monate der Behandlung*
- **Risikofaktoren:** > 60 Jahre, Komedikation mit Fluorchinolonen oder Kortikosteroiden, Niereninsuffizienz, Sehnenerkrankungen in der Vorgeschichte.

Bei Auftreten einer Sehnenruptur → Bempedoinsäure absetzen.

Bei Gelenkschmerzen, -schwellungen, -entzündungen → Absetzen erwägen.

Bei Sehnenerkrankungen in der Vorgeschichte → Alternativen erwägen.

CAVE: unter Statinen auch bekannte NW

*Quelle: Swiss Public Assessment Report Nilemdo
Stand: Feb. 2021*

Bempedoinsäure: Drug Safety Mail 2023-47



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelsicherheit ▾ Arzneimitteltherapie ▾ Stellungnahmen ▾ Fortbildung ▾ Die AkdÄ ▾ Service ▾

Home ▾ Arzneimittel-sicherheit ▾ Drug Safety Mail ▾ Bempedoinsäure: Fallbericht einer Achillessehnenruptur

Bempedoinsäure: Fallbericht einer Achillessehnenruptur

Drug Safety Mail 2023-47

10.10.2023

Der AkdÄ wurde der Fall eines 67-jährigen Patienten gemeldet (BMI 25,1), der beim Gehen eine spontane Achillessehnenruptur erlitten hat. Die meldenden Ärzte vermuten einen Zusammenhang mit Bempedoinsäure, die der Patient wegen einer Fettstoffwechselstörung einnahm. Vor Jahrzehnten war bereits eine Achillessehnenruptur der Gegenseite aufgetreten, deren Umstände nicht berichtet wurden. Als weitere Vorerkrankung bestanden eine koronare Herzkrankheit und arterielle Hypertonie, die mit Candesartan behandelt wurde.

In der deutschen Fachinformation zu Bempedoinsäure werden Sehnenrupturen oder andere Sehnenkrankungen nicht als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (1). Allerdings werden in den Zulassungsunterlagen vier Fälle von Sehnenruptur unter Bempedoinsäure gegenüber keinen Fällen unter Placebo berichtet. Alle vier Betroffenen hatten ein hohes kardiovaskuläres Risiko und nahmen zusätzlich Statine in maximal verträglicher Dosis ein (2). Eine Studie mit Teilnehmenden mit hohem kardiovaskulärem Risiko und keiner oder allenfalls gering dosierter Statintherapie ergab einen nicht signifikanten Unterschied zwischen Bempedoinsäure und Placebo (3). In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (EudraVigilance) wurde bei insgesamt über 1300 Meldungen zu Bempedoinsäure sieben Mal über Sehnenriss (tendon rupture, MedDRA preferred term) berichtet. Nach Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird das Risiko von Sehnenrissen im Zusammenhang mit Bempedoinsäure auf europäischer Ebene fortlaufend evaluiert und im kommenden regelmäßigen Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) erneut diskutiert.



Drug Safety Mail: Information zu Arzneimittelrisiken



- E-Mail-basierter Newsletter
- Kurze Information über relevante Risiken von Arzneimitteln
- Grundlage z. B. Rote-Hand-Briefe, Informationen von Behörden/Institutionen, Fallberichte
- Link zu weiterführenden Informationen
- Kostenfreie Anmeldung unter www.akdae.de



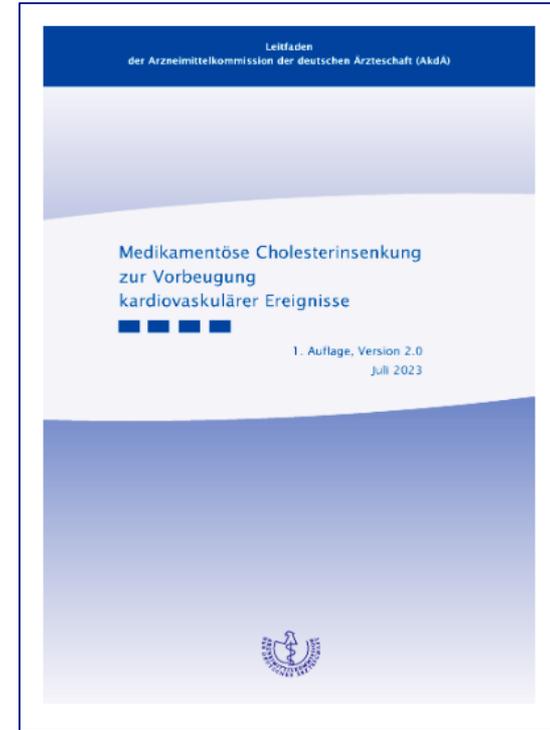
Bempedoinsäure



Leitfaden der AkdÄ

„Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

1. Auflage, Version 2.0 (Juli 2023)



Fluorchinolone

Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen



07.06.2023

Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonhaltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen

Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin

Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen

Risikobewertungsverfahren zu Chinolon- und Fluorchinolon-haltigen Antibiotika (systemisch/inhalativ) (2018)

- Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen, die das muskuloskeletale oder Nervensystem sowie die Sinnesorgane betreffen, und für psychiatrische Nebenwirkungen*
- Sehr selten
- Möglicherweise lang anhaltend
- Möglicherweise verzögertes Auftreten

* z. B. *Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Gelenkschwellung, Gangstörung, Parästhesien, Müdigkeit, Depression, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen, Seh-, Hör-, Geruchs-, Geschmacksstörungen*

Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen

Fluorchinolone nicht zur Behandlung:

- *nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis);*
- *zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege;*
- für nicht-bakterielle Infektionen, z.B. nicht-bakterielle (chronische) Prostatitis
- bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich *unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media*), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.
- Patienten, die *zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen* mit einem Fluorchinolon hatten.

Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen

Fluorchinolone nicht zur Behandlung:

- *nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis);*
- *zur Prävention von Infektionen über die Atemwege;*
- *für nicht-bakterielle Infektionen;*
- *bei leichter bis mittelschwerer akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis;*
- *Rhinosinusitis akuter bakterieller Infektionen sowie für diese Infektionen;*
- *Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.*

→ Rote-Hand-Brief vom 8. April 2019

→ Drug Utilisation Study in Auftrag gegeben

Fluorchinolone: Drug Utilisation Study

- Retrospektive Kohortenstudie anhand von elektronischen Patientendaten
- Sechs europäische Länder (B, D, E, F, NL, UK)
- Ambulante Verordnungsdaten (2016 – 2021)

- 16-21 Mio. Patienten pro Monat
- Inzidenz: 0,7-8,0/1000 Personen pro Monat
- Verordnung am höchsten bei Patienten ≥ 75 Jahren
- Häufigste Indikation: Infektionen des Respirationstrakts, unkomplizierte Harnwegsinfektionen, Ohrinfektionen (z.T. nicht eruierbar)

Fluorchinolone: zulassungskonformer Einsatz



BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„UAW-News International“

Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen

Chinolone- und Fluorchinolone-haltige Antibiotika werden seit vielen Jahren zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Während die früher angewendeten Chinolone ein enges Wirkspektrum gegen Gram-negative Erreger besaßen, sind die neueren Fluorchinolone breiter wirksam (1). In Deutschland sind aktuell die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin zugelassen (2), wobei Delafloxacin noch nicht auf dem Markt erhältlich ist. Das am häufigsten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnete Fluorchinolone ist Ciprofloxacin mit über 7 Millionen definierten Tagesdosen im Jahr 2021 (3).

Auf Initiative des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) überprüfte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) 2017-2018 im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens in der gesamten EU das Risiko für sehr seltene, jedoch langanhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen im Zusammenhang mit systemisch wirkenden (systemische und inhalative Anwendung) Fluorchinolonen (2). Adressiert wurden hauptsächlich muskuloskeletale und neuropsychiatrische Reaktionen (wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Gangstörung, Neuropathie, Depression, Fatigue, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigungen von Hören, Sehen, Riechen und Schmecken). Diese können bereits während der Anwendung, aber auch mit einer Zeitverzögerung von einigen Monaten auftreten (4, 5). Für das Verfahren wertete der PRAC nicht nur klinische und nichtklinische Studiendaten aus, sondern auch Spontanmeldungen und wissenschaftliche Literatur (1). Im Ergebnis wurde die Anwendung von Fluorchinolone-haltigen Arzneimitteln deutlich eingeschränkt (siehe *Kasten 1*): Einige Indikationen, für die das Nutzen-Risiko-Verhältnis nun als negativ bewertet wird, wurden komplett gestrichen. Dazu gehören beispielsweise Pharyngitis und Tonsillitis, da diese nicht schweren Erkrankungen zumeist viral bedingt sind und für bakterielle Formen besser geeignete Antibiotika zur Verfügung stehen. Bei einigen anderen bakteriellen Infektionen sollten Fluorchinolone nur angewendet werden, wenn die üblicherweise verwendeten Antibiotika nicht geeignet sind. Hierzu zählen unter anderem unkomplizierte Zystitis und akute bakterielle Rhinosinusitis. Ohne Einschränkungen des Anwendungsbereichs blieben bestimmte schwere Infektionen oder Infektionen mit möglicherweise schwerwiegenden Komplikationen wie komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis bestehen (siehe *Tabelle 1*) (1). Im April 2019 wurden die Angehörigen der Heilberufe in einem ersten Rote-Hand-Brief hierüber informiert (4).

Kasten 1: Anwendungsbeschränkungen von Fluorchinolonen (1, 4, 5)

Fluorchinolone (systemische und inhalative Anwendung) sollten NICHT angewendet werden

- zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Laryngitis, Tonsillitis, akute Bronchitis);
- zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, üblicherweise für diese Infektionen empfohlene Antibiotika werden als ungeeignet erachtet;
- bei nichtbakteriellen Infektionen (z. B. nichtbakterielle [chronische] Prostatitis);
- zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege;
- zur Prophylaxe bei Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt (z. B. transrektale Prostatabiopsie)
- wenn zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Chinolon- oder Fluorchinolone-Antibiotikum aufgetreten sind.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Älteren, eingeschränkter Nierenfunktion, nach Organtransplantation sowie bei gleichzeitiger Kortikosteroidbehandlung, da bei diesen Patienten das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und Fluorchinolonen sollte vermieden werden. Bei ersten Anzeichen von schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die Behandlung beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Seither wurde eine von der EMA finanzierte Arzneimittelwandelstudie (study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends) zu systemisch wirkenden Fluorchinolonen durchgeführt (6). Dazu wurden ambulante Verordnungen von Fluorchinolonen aus den Jahren 2016 bis 2021 aus Belgien, Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Spanien und dem Vereinigten Königreich ausgewertet. Die Häufigkeit der Verschreibung schwankte in allen Kalenderjahren und lag zwischen 0,7 (minimaler Wert in Großbritannien) und 8,0 Verordnungen (maximaler Wert in Spanien) pro 1000 Personen pro Monat. Am häufigsten wurden Fluorchinolone bei Menschen über 75 Jahren verordnet. Die Indikation für die Fluorchinolone-Behandlung war in den Daten häufig nicht ersichtlich. Wenn jedoch die Indikation abgeleitet werden konnte, dann waren die häufigsten Indikationen Atemwegs-, unkomplizierte Harnwegs- sowie Ohreninfektionen. Auch in Großbritannien war der Anteil der Off-label-Verordnungen höher als der Anteil der In-label-Verordnungen. Während des Studienzeitraums wurde eine Abnahme der Fluorchinolone-Verordnungen in Deutschland beobachtet. Da dieser Trend allerdings schon vor der Änderung der Fachinformation und dem Rote-



Fluorchinolone: zulassungskonformer Einsatz



TABELLE 1

Orientierende Übersicht über die Anwendungsgebiete von Fluorchinolonen* (1, 5)

KEINE Anwendung von Fluorchinolonen	Anwendung NUR, WENN die üblicherweise empfohlenen Antibiotika ungeeignet sind	Anwendung ohne Einschränkung
<p>Nicht schwere oder selbstlimitierende Infektionen wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharyngitis • Laryngitis • Tonsillitis • akute Bronchitis <p>Nichtbakterielle Infektionen, z. B. nichtbakterielle (chronische) Prostatitis</p>	<p>Überwiegend leichte bis mittelschwere Infektionen wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • unkomplizierte Zystitis • akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung 	<p>Bestimmte schwere Infektionen</p> <p>Nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung</p>

KEINE Anwendung von Fluorchinolonen	Anwendung NUR, WENN die üblicherweise empfohlenen Antibiotika ungeeignet sind	Anwendung ohne Einschränkung
<p>Prävention von Reisediarrhoe oder von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege</p> <p>Prophylaxe bei Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt (z.B. transrektale Prostatabiopsie)</p> <p>Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen nach einem Chinolon oder Fluorchinolone hatten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ambulant erworbene Pneumonie • komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen • akute bakterielle Rhinosinusitis • akute Otitis media 	

Fluorchinolone



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 2024-03 | 22.01.2024

Information zu Fluorchinolonen: suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Die Britische Arzneimittelbehörde (MHRA) erinnert an das Risiko psychiatrischer Reaktionen unter Fluorchinolon-haltigen Antibiotika. Diese schließen Depressionen und psychotische Reaktionen ein, die Suizidgedanken und -versuche zur Folge haben können. Die Exazerbation bestehender psychiatrischer Symptome ist möglich (1). Die AkdÄ informierte bereits 2004 zu diesem Thema und beschrieb vier Fälle von Suizidalität im Zusammenhang mit Fluorchinolonen bei Personen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte (2).

In den Fachinformationen verschiedener in Deutschland verfügbarer Fluorchinolone ist das Risiko psychiatrischer Symptome einschließlich Depression, Psychose und Suizidalität aufgeführt. Psychiatrische Symptome können bereits nach der ersten Anwendung auftreten. Wenn solche Symptome auftreten, sollte das Fluorchinolon abgesetzt und ärztlicher Rat gesucht werden (3–6). Bei Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte ist Vorsicht angezeigt (4–6).

- Bekanntes Risiko psychiatrischer Reaktionen wie *Depressionen und psychotische Reaktionen mit Suizidgedanken und -Handlungen* als NW
- Exazerbation bestehender psychiatrischer Symptome
- Bei Symptomen → Fluorchinolon absetzen
- Bei psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte → Vorsicht angezeigt
- Patienten sensibilisieren
- Freunde und Familie einbeziehen



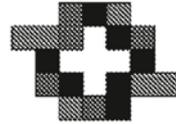
Rote-Hand-Briefe

Rote-Hand-Briefe

- **Basis:** Risiken, die anhand von Studien, **Spontanmeldungen** und Registerdaten identifiziert werden.
- Information über bedeutende, (neu identifizierte) Arzneimittelrisiken, die eine direkte Handlungskonsequenz zur Folge haben.
- **Risikomindernde Maßnahmen:** z. B. Widerruf der Zulassung, neue Kontraindikation, Änderung der empfohlenen Dosierung.
- **Text:** Abstimmung auf europäischer Ebene, Übersetzung durch den pU in Abstimmung mit den BOB;
- **AkdÄ ist nicht in die Erstellung von Rote-Hand-Briefen einbezogen.**
- **AkdÄ unterstützt die Verbreitung von Rote-Hand-Briefen durch die Drug Safety Mail.**

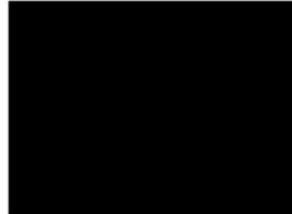


Rote-Hand-Briefe



MBV
Medizinischer
Behandlungsverbund

Kontakt



Datum
1. Dezember 2023

A U F R U F

An alle ärztlichen
Kolleginnen und Kollegen

BITTE SOFORT VORLEGEN

**Haftungsrisiko für Ärzte wegen DNA-Verunreinigungen
in mRNA-basierten Covid19-Impfstoffen**

Rückstellproben für Chargen-Prüfungen



- **Falschmeldung vom 1.12.23**
- **KEIN RHB**
- **Keine Genehmigung der Nutzung des RHB-Logos**
- **Richtige Fakten verknüpft mit nicht belegten Kausalzusammenhängen**
- **Gezielte Desinformation, um Ängste zu schüren**

Rote-Hand-Briefe



Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut



Langen, den 05.12.2023

Information für Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker

AKTUELLE FALSCHMELDUNG IN DER AUFMACHUNG EINES ROTE-HAND-BRIEFS IM UMLAUF

Angebliche (Haftungs)-Risiken bei der Verwendung von mRNA-Impfstoffen

Das Paul-Ehrlich-Institut hat Kenntnis davon erhalten, dass die Medizinische Behandlungsverbund GmbH (MBV) am 01.12.2023 einen Aufruf zu angeblichen Haftungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte wegen DNA-Verunreinigungen in mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen in der medizinischen Fachcommunity verteilt hat. Das Schreiben ebenso wie die dort abgeleiteten Schlussfolgerungen sind falsch. Der Aufruf stellt keine behördlich geprüfte und autorisierte Information dar, sondern dient der Verunsicherung durch gezielte Desinformation. Das Paul-Ehrlich-Institut bittet darum, dem falschen Aufruf nicht Folge zu leisten. Das Rote-Hand-Brief-Zeichen (RHB) wurde ohne Autorisierung des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) verwendet. Das Paul-Ehrlich-Institut betont ausdrücklich, dass – auch in internationaler Übereinstimmung – der Nutzen von COVID-19-mRNA-Impfstoffen gegenüber möglichen Risiken deutlich überwiegt. Die COVID-19-mRNA-Impfstoffe werden von den nationalen Impfkommissionen, in Deutschland von der Ständigen Impfkommission (STIKO), empfohlen.

Information des Paul-Ehrlich-Institut: Aktuelle Falschmeldung in der Aufmachung eines Rote-Hand-Briefs im Umlauf

Ein Schreiben des Medizinischen Behandlungsverbunds GmbH (MBV) vom 01.12.2023, welches das Rote-Hand-Brief-Zeichen trägt, ist, ebenso wie die dort abgeleiteten Schlussfolgerungen falsch. Darauf weist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in einem [Statement](#) hin.

Angehörige der Gesundheitsberufe erhielten in den letzten Tagen ein Schreiben des MBV mit Hinweisen zu vermeintlichen Haftungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte wegen DNA-Verunreinigungen in mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen. Das Schreiben ähnelt durch die Verwendung des Rote-Hand-Symbols einem Rote-Hand-Brief. Das PEI weist darauf hin, dass das Schreiben keine behördlich geprüfte und autorisierte Information darstellt und zur Verunsicherung durch gezielte Desinformation führt.

Das Rote-Hand-Brief-Zeichen wurde ohne Autorisierung des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) verwendet, der über die Markenrechte für dieses Zeichen verfügt. Die Verwendung erfolgte auch nicht in Absprache mit dem PEI.

Das PEI weist explizit darauf hin, dass alle in Deutschland vertriebenen Chargen des mRNA-COVID-19-Impfstoffs Comirnaty® geprüft sind. Der Rest-DNA-Gehalt pro Dosis überschreitet nicht den in der Zulassung festgelegten Grenzwert. Die staatliche Chargenfreigabe wurde nach erfolgreicher Prüfung erteilt.

Das PEI bittet daher Ärztinnen und Ärzte, dem falschen Aufruf nicht Folge zu leisten und keinesfalls Impfstoffe, die noch verimpft werden könnten, an die in dem Schreiben angegebene Adresse, zu versenden.

► [Information des Paul-Ehrlich-Institut vom 05.12.2023](#)



Rote-Hand-Briefe



Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut 

Langen, den 22.12.2023

Information für medizinische Fachkreise

PRÜFUNGEN VON COVID-19-mRNA-IMPFSTOFFEN

Methodik der Prüfung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen bei angeblichen Verunreinigungen

Das Paul-Ehrlich-Institut informiert aufgrund der Vielzahl an Anfragen aus medizinischen Fachkreisen zum aktuellen Wissenstand zu angeblichen Verunreinigungen in Impfstoffen. Diese Informationen sollen auch dazu



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelsicherheit ▾ Arzneimitteltherapie ▾ Stellungnahmen ▾ Fortbildung ▾ Die AkdÄ ▾ Service ▾

Information des Paul-Ehrlich-Instituts zur Prüfung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen

Drug Safety Mail 2023-64

22.12.2023

Anfang Dezember war ein Schreiben des Medizinischen Behandlungsverbands GmbH an Ärztinnen und Ärzte versendet worden, welches wie ein Rote-Hand-Brief aufgemacht war und in dem über eine vermeintliche Verunreinigung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen mit DNA berichtet wurde. Ärztinnen und Ärzte wurden darin vor angeblichen Haftungsrisiken bei der Verwendung von COVID-19-mRNA-Impfstoffen gewarnt. Bereits damals hatte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) klargestellt, dass es sich nicht um einen Rote-Hand-Brief handelt und die Information wissenschaftlich falsch ist (siehe [Drug Safety Mail 2023-59](#)).

Wegen zahlreicher Nachfragen aus medizinischen Fachkreisen informiert das PEI nun über den aktuellen Wissensstand zu angeblichen Verunreinigungen in Impfstoffen sowie über die Methodik der Prüfung bei vermuteten Verunreinigungen.

Produktionsbedingte sind kleine, als unbedenklich geltende Restmengen von DNA in den COVID-19-mRNA-Impfstoffen enthalten. Bislang gibt es keine Hinweise darauf, dass Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen DNA-Resten stehen könnten. Da jedoch regulatorisch das Prinzip gilt, dass so wenig Verunreinigungen wie möglich in Impfstoffen enthalten sein und auch theoretische Risiken so weit wie möglich ausgeschlossen werden sollen, wurden sehr konservative Grenzwerte für die DNA-Reste in COVID-19-mRNA-Impfstoffen festgelegt.

Im Rahmen der Chargenfreigabe prüfen amtliche Prüflabore experimentell wissenschaftlich begründete und evidenzbasierte Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter. Ferner wird anhand der Herstellungsdokumentation geprüft, ob alle in der Zulassung festgelegten kritischen Parameter und deren Grenzwerte, einschließlich des Anteils von DNA-Resten, eingehalten wurden. In Deutschland werden die vom Hersteller mit festgelegter und validierter Methode erhobenen Untersuchungsdaten vom PEI gegengeprüft, bevor die staatliche Chargenfreigabe erfolgt. Details zur Chargenprüfung und -freigabe sind der [Information des PEI](#) zu entnehmen.

Weitere Informationen:

➤ [Information des Paul-Ehrlich-Instituts vom 22.12.2023](#)



Bundesärztekammer

Post-Vaccination-Syndrom

„Post-Vac-Syndrom“

SCIENCE | GLOBAL ISSUES

Post-COVID vaccination syndrome: What do we know?

Julia Vergin | Clare Roth | Zulfikar Abbany
07/06/2023

Every vaccination, including the COVID-19 shot, can cause side effects like fatigue and muscle pain. But it is difficult to diagnose so-called post-vaccination syndrome. What do we know about vaccine damage?

- *Schlafstörung*
- *Ermüdung*
- *Neurokognitives Defizit*
- *Dyspnoe*
- *Blutdruck erhöht*
- *Psychische Störung*
- *Gehirnnebel*
- *Herzrasen*

- **Anhaltende Symptome nach COVID-19-Impfung, ähnlich Long-COVID**
- **Keine medizinisch definierte Bezeichnung einer Erkrankung**
- **Keine eindeutige Falldefinition für die Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung eines Impfstoffs**

mRNA-Impfstoffe: „Post-Vac-Syndrom“

Sehr häufig

- Fatigue
- Dyspnoe (Ruhe –Belastung)
- Leistungs-
/Aktivitätseinschränkung
- Kopfschmerzen
- Muskel- und
Gelenkschmerzen
- Riech- und
Schmeckstörungen

häufig

- Husten
- Schlafstörungen
- Depressive Verstimmung
- Angstsymptomatik
- PTBS Symptome
- Allg. Schmerzen
- Verändertes Atemmuster
- Kognitive Einschränkungen
- Zwangshandlungen
- Haarausfall
- Stress

selten

- Lähmungen und
Sensibilitätsstörungen
- Schwindel
- Übelkeit
- Diarrhoe
- Appetitverlust
- Tinnitus
- Ohrenscherzen
- Stimmverlust
- Palpitationen
- Tachykardie

Quelle: AWMF S1-Leitlinie Long/PostCOVID –
Living Guideline; Stand: 5.3.23

mRNA-Impfstoffe: „Post-Vac-Syndrom“

Medizinische Aspekte:

- Anhaltende Symptome nach COVID-19-Impfung, ähnlich Long-COVID
- Keine international anerkannte Definition
- Häufig Meldung verschiedener anhaltender, unspezifischer Reaktionen

Regulatorische Aspekte / Pharmakovigilanz:

- Erfassung in Datenbank (MedDRA)
- Signaldetektion

Erfassung der gemeldeten Nebenwirkungen

Patient / in		Beobachtete unerwünschte Wirkung		
Initialen	Geburtsdatum			
[REDACTED]	[REDACTED] 1969	Schlafstörungen, Fatigue, neurokognitive Symptome, Dyspnoe, erhöhter Blutdruck, belastete Psyche, Brainfog, Herzrasen		
2	Comirnaty	i.m.	30mcg	20.05.21
3	Comirnaty	i.m.	30mcg	23.12.21

ABER:

- **Meldung von überdurchschnittlich vielen Symptomen**
- **Klinische und diagnostische Angaben fehlen**
- **Zeitpunkt des Auftretens, Dauer, Entwicklung → k.A.**
- **Ko-Inzidenz zu COVID-19-Infektionen unbekannt**

- *Schlafstörung*
- *Ermüdung*
- *Neurokognitives Defizit*
- *Dyspnoe*
- *Blutdruck erhöht*
- *Psychische Störung*
- *Gehirnnebel*
- *Herzrasen*

Dauer

Anwendung bis

Schutz vor SARS-CoV-2
 Schutz vor SARS-CoV-2
 Schutz vor SARS-CoV-2

Auswertung des Paul-Ehrlich-Institut (Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/2023)



- **Recherche am 31.03.2023 zu folgenden MedDRA-Preferred-Terms:**
 - *Chronisches Erschöpfungssyndrom (Chronic fatigue syndrome/Myalgische Enzephalomyelitis)*
 - *Post vaccination syndrome*
 - *Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) (Postural orthostatic tachycardia syndrome)*
 - *Post-acute COVID-19 syndrome*
 - *„Unwohlsein nach Belastung“ (Post-exertional malaise)*

→ **19.05.2023**

Fallberichte: 2.817 (weltweit)

Auswertung des Paul-Ehrlich-Institut (Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/2023)



- **Kein Risikosignal für das Auftreten dieser Beschwerden nach einer Impfung mit einem bestimmten COVID-19-Impfstoff.**

- **Kein medizinisch plausibler Hinweis auf einen direkten, ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Long-/Post-COVID-ähnlichen Beschwerden und einer COVID-19-Impfung.**

Shingrix

Drug Safety Mail 2019-46

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom
23.08.2019

23.08.2019

Fallberichte von Herpes zoster nach Shingrix®-Impfung

Der AkdÄ wurden Fälle gemeldet, in denen Patienten in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Shingrix®-Impfung an Herpes zoster (HZ) erkrankt sind. Zusätzlich liegen im Spontanmeldesystem Berichte über ausgeprägte, z. T. bullöse Hautreaktionen vor, die deutlich über die Injektionsstelle hinausgehen. In manchen der Fälle ist ein HZ in der Vorgeschichte dokumentiert. Teilweise trat der HZ in dem Dermatom auf, in dem die Impfung appliziert wurde bzw. es wurden Schmerzen in einem früher von HZ betroffenen Dermatom berichtet.

Ob in den gemeldeten Fällen tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und HZ bzw. anderen Hautveränderungen besteht, lässt sich derzeit noch nicht abschließend beurteilen. Wenn Sie einen derartigen Fall beobachten, bitten wir um Meldung an die [AkdÄ](#) und gegebenenfalls namentlich an das zuständige [Gesundheitsamt](#). Dies trägt dazu bei, die Sachlage abzuklären. Folgende Angaben wären für die Bewertung der Berichte hilfreich:

→ Studie des PEI mit der Fragestellung:

Sind die zosterähnlichen Hauterscheinungen, die kurz nach der Impfung mit Shingrix auftreten sind, tatsächlich ein Zoster (Gürtelrose)?

Shingrix



- 96 Fälle (80 eingeschlossen; 8 Zoster vor Impfung)
- 27/72 Fälle: VZV positiv
- Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Geschlechts, Alters (< 70 vs. > 70) und Region
- Zusätzlich z.T. positive Ergebnisse für HSV-1 /-2

- VZV-negativ → HSV, Exanthem, Ekzem oder Follikulitis
- Limitationen: Probengewinnung und -Transport, Testung nur für VZV und HSV, Anzahl Patienten

Orru S et al. Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill 2023; 28(50): 2300261.

Shingrix

- Die Mehrheit der Patienten mit Hautmanifestationen nach der Impfung → negativ auf VZV (PCR-Testung); einige waren positiv für HSV.
- Die meisten Hautläsionen bei Patienten mit nachgewiesenem VZV traten in der 1. Woche nach der 1. Dosis bzw. unmittelbar oder kurz nach der zweiten.
- Beim Virus in den Hautläsionen handelte es sich nicht um einen Impfstoffstamm sondern um den Wildtyp.
- Die wenigen PCR-bestätigten Zoster-Fälle aufgrund von VZV-Wildtyp waren nicht unerwartet, da Zoster in der Altersgruppe häufig ist und Shingrix nur bei abgeschlossenem Impfschema einen vollständigen Schutz bietet.
- Die aktuellen Impfempfehlungen sollten weiterhin befolgt werden.
- Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht gerechtfertigt.

Orru S et al. Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill 2023; 28(50): 2300261.

Medikationsfehler

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

- 15 Jahre alter Junge
- V.a. Streptokokkeninfektion und V.a. Penicillinallergie
- Hausärztliche Verordnung: CEC (Cefaclor)

ABER...

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

ABER...

- In der Praxissoftware wird versehentlich nicht CEC (Cefaclor), sondern fälschlicherweise Cecenu (Lomustin) ausgewählt und verordnet.
- In der Apotheke werden Cecenu 40 mg 20 Kapseln N1 ausgehändigt.
- Der Junge nimmt alle Kapseln der Packung in einer Woche (3 x 40 mg tgl.) ein.

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

ABER...

- In der Praxissoftware der Hausärztin wird versehentlich nicht CEC (Cefaclor), sondern fälschlicherweise Cecenu (Lomustin) ausgewählt und verordnet.
- In der Apotheke werden Cecenu 40 mg 20 Kapseln N1 ausgehändigt.
- Der Junge nimmt alle Kapseln der Packung in einer Woche (3 x 40 mg tgl.) ein.

- **Wirkstoff:** Lomustin
- **Indikation:** Hirntumoren und Hirnmetastasen sowie bei anderen Tumoren (Morbus Hodgkin, Melanome, kleinzelliges Bronchialkarzinom).
- **WM:** alkyliert RNA, DNA und Proteine und macht diese für den Zellstoffwechsel unbrauchbar.
- **Dosierung:** 70-100 mg/m² Körperoberfläche (= 1,6 bis 2,3 mg/kg KG) alle 6 Wochen.

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

Falsche Indikation und Überdosierung von Lomustin:

SOLL: 2 mg/kg = 144 mg in 6 Wochen (= 792 mg/33 Wochen)

IST: = 800 mg in 1 Woche

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

- **2 Wochen später:** Wiedervorstellung HA bei Beschwerdepersistenz und beginnenden Schleimhautblutungen.
- Überweisung an die HNO-Klinik → Kinderklinik-Notfallambulanz: V.a. EBV-Infektion.
- **2 Tage später:** Blutentnahme HA → ausgeprägte Leukopenie und Thrombozytopenie
- Bei Aufnahme Kinderklinik: bereits Neutropenie von $460/\mu\text{l}$, nach 2 d absolute Agranulozytose
- Petechien an Fußrücken, Unterschenkeln, Rücken, Nacken sowie zahlreiche Hämatome
- Schleimhautblutungen pharyngeal, große Blutblase auf der Zunge
- Unspezifische Infektionszeichen (Fieber, Husten, Rhinitis)

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

- Influenza A (PCR bei Aufnahme positiv)
- Ausgeprägte Mukositis Grad IV
- Gabe von G-CSF für > 20d, erst danach neutrophile Granulozyten > 100/ μ l.
- Transfusionen: 6 EK, 9 TK
- Aufwändige Diagnostik (PCR) und aufwändige Therapie wg. Fieber und Neutropenie (Antibiotika, Virostatika und Antimykotika)

Medikationsfehler: fatale Verwechslung



- **Verordnungsfehler**
- **Abgabe in der Apotheke**
- **Eltern/ Sprachbarriere**
- **Symptome /Neuvorstellung bei HA**
- **Kinderklinik-Notambulanz**

Medikationsfehler: fatale Verwechslung

Spätfolgen für den Jungen

- Mögliche Einschränkung der Fruchtbarkeit.
 - Erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome.
- Risiko ist bei kumulativ niedriger Gesamtmenge des Alkylans als gering einzuschätzen (keine Organschäden).

Welche Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollen der AkdÄ gemeldet werden?

- Alle (gemäß Berufsordnung)
- Von besonderer Relevanz sind (vermutete) Nebenwirkungen,
 - die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind,
 - die schwerwiegend sind,
 - von Arzneimitteln, die neu auf dem Markt sind (< 5 Jahre),
 - von Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung ▼.
- Auf jeden Fall melden: (Vermutete) schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind.
- Weitere Informationen: Leitfaden „Nebenwirkungen melden“



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

www.accessdata.fda.gov

www.akdae.de

www.bfarm.de

www.compendium.ch

www.ema.europa.eu

www.encepp.eu

www.fachinfo.de

www.pei.de

www.swissmedic.ch



Danke für Unterstützung:

- *Fachmitgliedern der AkdÄ*
- *Kolleginnen und Kollegen im Dez. 6 /BÄK*
- *Allen meldenden Ärztinnen und Ärzten*