



Arzneimittelsicherheit – Aktuelle Themen und Fallbeispiele

Dr. med. Ursula Köberle, MPH & Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev

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

XXXIV. Internationaler Fortbildungskurs in evidenzbasierter Diabetologie

Jena, den 22. März 2024

Agenda

- **Einführung in die Pharmakovigilanz**
- **Relevante Risikoinformationen**
 - Drug Safety Mail
 - Fachinformationen
 - Rote-Hand-Briefe
 - Schulungsmaterial
 - Bekanntgaben
 - Arzneiverordnung in der Praxis
- **Der Fall Ozempic®**
- **Grenzen des Spontanmeldesystems**
- **Fallbeispiele & Fragen**

Einführung in die Pharmakovigilanz

Fallbeispiel: Bempedoinsäure

Patient, 67 Jahre, BMI 25,1

Fettstoffwechselstörung, art. Hypertonie, Achillessehnenruptur vor Jahren

Medikation: Bempedoinsäure, Candesartan

Jetzt: spontane Achillessehnenruptur beim Gehen

Meldende vermuten Zusammenhang mit Bempedoinsäure

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Fachinformation Deutschland



In deutscher Fachinformation (Stand Oktober 2021) nicht als Risiko aufgeführt

Frage: Was würden Sie tun?

a) Fall ablegen, da die Reaktion nicht in der Fachinformation aufgeführt ist und somit keine Nebenwirkung sein kann.

b) Vertieft bearbeiten, da dies ein Hinweis auf ein neues (relevantes) Risiko sein kann.

Warum ist Pharmakovigilanz wichtig?

- Zum Zeitpunkt der Zulassung nicht alle Risiken bekannt, z. B.
 - Sicherheitsprobleme im klinischen Alltag
 - Unbekannte / seltene Nebenwirkungen
 - Probleme bei Langzeitbehandlung
- Überwachung nach Zulassung essentiell für fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung
- Spontanmeldesystem kann – häufig frühzeitig – wichtige Informationen zu Risiken bei breiter Anwendung liefern („Signaldetektion“)
- Risikomindernde Maßnahmen (z. B. Risikoinformation, Änderung der Produktinformation, Marktrücknahme)

Warum ist Pharmakovigilanz wichtig?

- Zum Zeitpunkt der Zulassung nicht alle Risiken bekannt, z. B.
 - Sicherheitsprobleme im klinischen Alltag
 - Unbekannte / seltene Nebenwirkungen

- **Bitte Verdachtsfälle von Nebenwirkungen**
- **an die AkdÄ melden (gemäß Berufsordnung)**



rtung
siken

bei breiter Anwendung helfen („Signal detektion“)

- Risikomindernde Maßnahmen (z. B. Risikoinformation, Änderung der Produktinformation, Marktrücknahme)

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“ (www.akdae.de)



Bewertung von Spontanmeldungen: Drei Kernfragen

- **Ist das beschriebene Ereignis eine unerwünschte Arzneimittelwirkung des verdächtigen Arzneimittels?**

(Kausalitätsbewertung: gesichert / wahrscheinlich / **möglich** / unwahrscheinlich / nicht beurteilbar)

Bei Impfstoffen: konsistent / inkonsistent / nicht klassifizierbar / unbestimmt)

- **Wenn ja, ist es ein relevantes Sicherheitsproblem?**

(Schweregrad? UAW bekannt? Häufigkeit?)

Schwer-
wiegend

In Fach-
information:
nein

???

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Zulassungsstudien

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

Auszug aus Assessment Report Nilemdo (Table 46:
Treatment emergent serious adverse events, placebo-
controlled phase 3 studies (safety analysis set)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Wissenschaftliche Literatur



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

- Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie
- Bempedoinsäure vs. Placebo
- Ca. 14.000 Teilnehmende

- Unter Bempedoinsäure 86 Fälle von Sehnenruptur (1,2 %), unter Placebo 66 Fälle (0,9 %)

Bempedoinsäure und Sehnenruptur: Empfehlungen in Schweizer Fachinformation



- Betroffene Lokalisationen bislang: Rotatorenmanschette, Bizepssehne, Achillessehne
- Rupturen traten innerhalb der ersten Wochen bis Monate der Behandlung mit Bempedoinsäure auf.
- Risikofaktoren: Alter > 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 ersten Symptomen: ärztlichen Rat suchen
- Bei Sehnenerkrankungen in der Vorgeschichte: Alternativen erwägen

Bewertung von Spontanmeldungen: Drei Kernfragen

- **Ist das beschriebene Ereignis eine unerwünschte Arzneimittelwirkung des verdächtigen Arzneimittels?**

(Kausalitätsbewertung: nicht / wahrscheinlich / **möglich** / unwahrscheinlich /

Schwer-
wiegend

urteilbar

Stoffen: kons

In Fach-
information:
nein

stent / nicht

???

ifizierbar / unbestimmt)

- **Wenn ja, ist es ein relevantes Sicherheitsproblem?**

(Schweregrad? UAW bekannt? Häufigkeit?)

- **Sind Maßnahmen zur Risikoabwehr erforderlich und wenn ja, welche?**

(z. B. regulatorische Maßnahmen, Risikokommunikation)

Information der Ärzteschaft über den aktuellen Stand: Drug Safety Mail 2023-47





Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

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

Home > Arzneimittelsicherheit > 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 Sehnenenerkrankungen 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.

Bitte der AkdÄ:
Auch wenn Kausalzusammenhang zwischen Bempedoinsäure und Sehnenruptur (noch?) nicht bestätigt ist, sollten Sehnenrupturen und andere Sehnenenerkrankungen an die AkdÄ gemeldet werden.

Relevante Risikoinformationen

Fallbeispiel

Insulin glargin – unerwartet frühe Hypoglykämie



Fallberichte unerwartet früher Hypoglykämien im Zusammenhang mit Insulin glargin (z. B. von 8 mmol/l auf 2,8 mmol/l 15 Minuten nach Injektion)

Drug Safety Mail: Information zu Arzneimittelrisiken



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

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

Drug Safety Mail 2022-13

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom 02.03.2022

02.03.2022

Frühe Hypoglykämie nach Insulin glargin: Bitte um Fallmeldung

Der AkdÄ liegen Berichte von Hypoglykämien nach Anwendung von Insulin glargin vor, welche sehr früh nach Injektion aufgetreten sind. Die Wirkung von Insulin glargin soll im Mittel erst nach etwa 1,5 Stunden eintreten (1). Die gemeldeten Hypoglykämien traten aber bereits ab 15 Minuten nach der Injektion auf. Einige der Patienten waren auf Fremdhilfe angewiesen. Anhand der vorliegenden Fälle kann nicht abschließend geklärt werden, ob es sich hier um eine Nebenwirkung von Insulin glargin handelt oder ob (auch) alternative Ursachen verantwortlich sind.

Drug Safety Mail der AkdÄ:

- E-Mail-basierter Newsletter
- 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

Frage

(Wie) wird dies in der diabetologischen Community diskutiert?

Kennen Sie solche „Fälle“?

- **Bitte melden, dabei...**
- **...Angabe von alternativen Ursachen (z. B. kurzwirksame Insuline, Nahrungsaufnahme/Alkohol, Sport...)**

Fachinformation

Fachinformation



- **§ 11a AMG**
- **Kein statisches Dokument → kontinuierliche Anpassung**
- **Rechtlich bindend**
- **Haftungsrechtlicher Rahmen für die Pharmakotherapie**

Wie kommen neue Risikoinformationen in die Fachinformation?



Periodic Safety Update Report (PSUR)

- regelmäßig aktualisierte Berichte zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
- Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels zu bestimmten Zeitpunkten nach seiner Zulassung

Neue Risiken ↔ **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

- **Änderungen der Produktinformation**
 - Neue Kontraindikationen
 - Neue Warnhinweise
 - Neue Nebenwirkungen

Wie erfahren Ärztinnen und Ärzte von Änderungen der Fachinformation?

Drug Safety Mail: Information zu Arzneimittelrisiken



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelsicherheit ▾

Arzneimitteltherapie ▾

Stellungnahmen ▾

Fortbildung ▾

Die AkdÄ ▾

Service ▾

Änderung der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund von PSUR Single Assessment-Verfahren

Drug Safety Mail 2024-09

07.03.2024

Die wissenschaftliche Bewertung von regelmäßig aktualisierten Berichten zur Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) kann zur Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen führen. Im Januar 2024 setzte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in diesem Zusammenhang folgende Beschlüsse um:



Morphin, Morphin / Cyclizin

Risiko

- Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch, Abhängigkeit)
- schlafbezogene Atemstörung, einschl. zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie
- akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
- Funktionsstörung und Spasmus des Sphincter oddi mit erhöhtem Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis
- Wechselwirkungen mit anderen, das Zentralnervensystem dämpfenden Stoffen mit Gefahr von Atemdepression, Hypotonie, Koma)

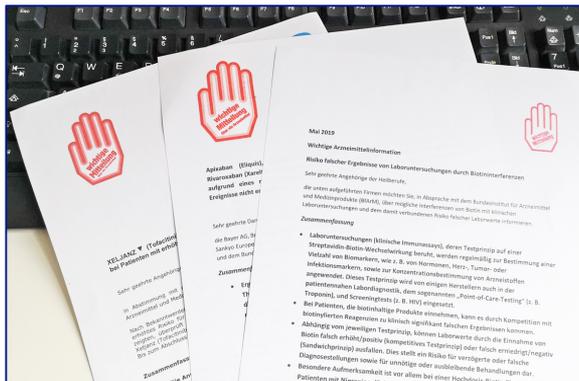
Betroffener Abschnitt in Fachinformation

- 4.2 Dosierung, Art der Anwendung
- 4.4 Warnhinweise
- 4.5 Wechselwirkungen
- 4.8 Nebenwirkungen

[Beschluss der CMDh* vom 22.06.2023 \(in korrigierter deutscher Übersetzung\)](#)

Rote-Hand-Briefe

Rote-Hand-Briefe



Rote-Hand-Briefe: warum werden sie versendet?



Nach der Zulassung werden **neue Aspekte** bekannt:

- Neue Nebenwirkungen
- Geänderte Schwere, Ausprägung und Häufigkeit bekannter Nebenwirkungen
- Neue Wechselwirkungen
- Neue Kontraindikationen

Zudem:

- Fehlgebrauch
- Qualitätsmangel
- Nicht-Einhaltung wichtiger Vorgaben der FI (KI, Warnhinweise)

Rote-Hand-Briefe: Entstehung und Abstimmung



**Neues Risiko bzw.
neue
sicherheitsrelevante
Information zu
Arzneimitteln**

**Bewertung und
regulatorische
Entscheidung**

**Risikominimierungs-
maßnahmen
z. B. Versand eines
RHB**

Rote-Hand-Briefe: Entstehung und Abstimmung

Risiko entdeckt & bewertet (PRAC, CHMP, CMDh): DHPC

Abgestimmte DHPC: engl. Text, Kommunikationsplan mit Verteilerkreis & Zeitschienen

D: (konsolidierte) Übersetzung unter den Zulassungsinhabern → Einreichung, Prüfung und Genehmigung durch die BOB

Übergabe an den Verlag, Druck und postalischer Versand an ausgewählte Fachkreise

Elektronische Bereitstellung in der PVS (ab dem 1.7.2023)

Frage: An wen werden RHB versendet?

- a) Alle Ärztinnen und Ärzte in Deutschland erhalten alle RHB postalisch.
- b) Nur bestimmte Facharztgruppen erhalten einen bestimmten RHB postalisch.**
- c) Nur für den Versand angemeldete Ärztinnen und Ärzte erhalten RHB postalisch.

Rote-Hand-Brief: Bedeutung für die ärztliche Behandlung



AM nur unter best.
Voraussetzungen
verordnen

AM nicht mehr an
best. Patienten
verordnen

AM nicht mehr
verordnen

Weitere
Risikominimierungs-
maßnahmen
beachten

Patienten
kontaktieren und
umstellen

Patienten engmaschig
überwachen

CAVE: Informationsbriefe

Rote-Hand-Briefe

Sicherheitsinformationen zu neu identifizierten, bedeutenden Arzneimittelrisiken und Maßnahmen zur Risikominimierung



Informationsbriefe

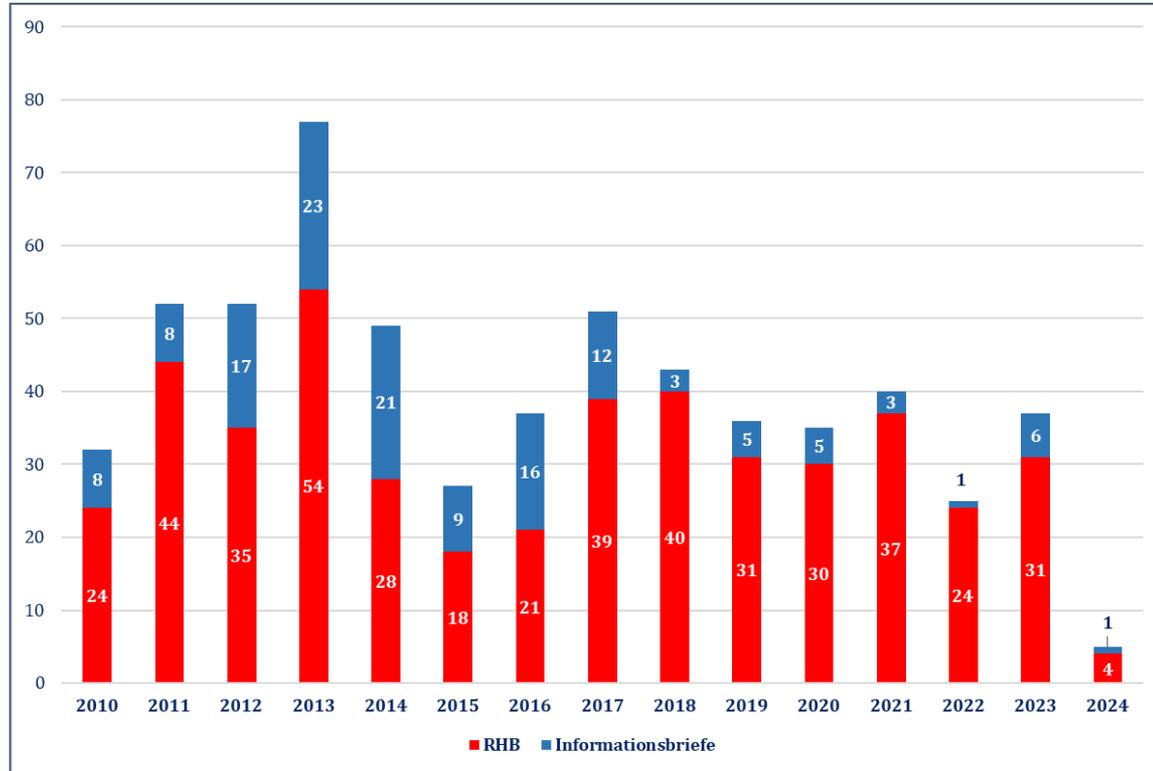
Ergänzende Informationen für die Fachkreise
z.B.:

- Erweiterung der Zulassung
 - Chargenbezogene Qualitätsaspekte (neue Farbgebung, neue Sekundärverpackung)
- keinen unmittelbaren Einfluss auf die Therapie
→ Keine Werbung, keine Irreführung
→ Abstimmung mit den BOB / Landesbehörden



Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe

Stand: 21.03.2024



Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen



07.06.2023

Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonehaltige 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:

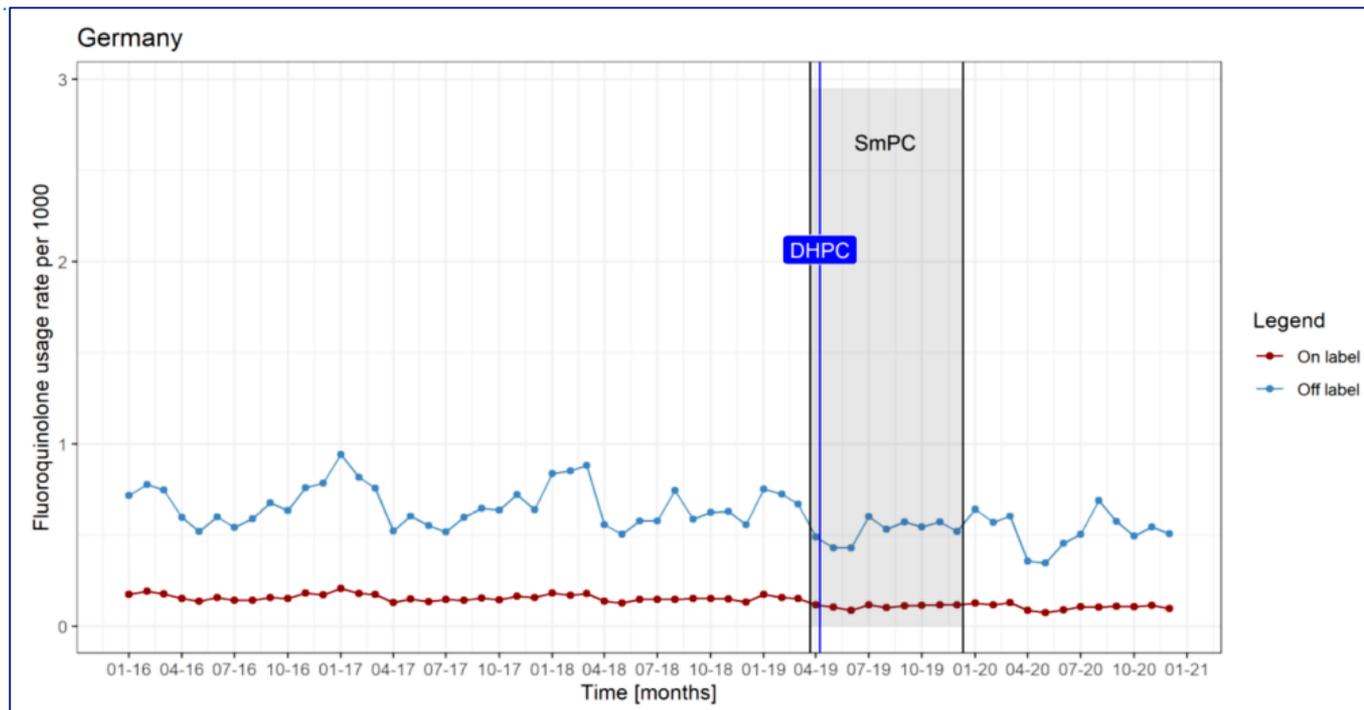
- nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis);
- zur Prävention von Infektionen über die Atemwege;
- für nicht-bakterielle Infektionen → **Rote-Hand-Brief vom 8. April 2019**
- bei leichter akuter Exazerbation einer chronischen bakteriellen Infektion (wie akuter bakterieller Rhinosinusitis) → **Drug Utilisation Study in Auftrag gegeben** sowie für diese Infektionen
- Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon- oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten.

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
- Verordnungsinzidenz: 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: Drug Utilization Study



Ly NF et al. Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use: Post-Referral Prescribing Trends. *Drug Saf.* 2023 Apr;46(4):405-416. doi: 10.1007/s40264-023-01286-4.

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-



Frage: In welchen Indikationen können Fluorchinolone zulassungskonform angewendet werden?



- a) Akute Bronchitis
- b) Prävention von rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege
- c) Unkomplizierte Zystitis (wenn üblicherweise empfohlene Antibiotika ungeeignet sind)**
- d) Nichtbakterielle Infektionen wie nichtbakterielle (chronische) Prostatitis

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
Nicht schwere oder selbstlimitierende Infektionen wie <ul style="list-style-type: none"> • Pharyngitis • Laryngitis • Tonsillitis ✗ akute Bronchitis Nichtbakterielle Infektionen, z. B. nichtbakterielle (chronische) Prostatitis	Überwiegend leichte bis mittelschwere Infektionen wie <ul style="list-style-type: none"> • unkomplizierte Zystitis • akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung 	Bestimmte schwere Infektionen Nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung

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

RHB zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit Chlormadinon/Ethinylestradiol

- **RIVET-RCS:** gepoolte Analyse von vier prospektiven Kohortenstudien mit 257 Tsd. Anwenderinnen (12.710 CMA/EE vs. 18.669 LNG/EE), 12 europäische Länder + USA/Kanada
- jährliches **VTE-Risiko: 6–9 Fälle pro 10.000 Frauen unter CMA/EE**



23.02.2024

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol:

Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten, möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- Die retrospektive Kohortenstudie RIVET-RCS¹ kam zu dem Schluss, dass Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Chlormadinonacetat (CMA) und Ethinylestradiol (EE) einnehmen, ein 1,25-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) haben im Vergleich zu Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Levonorgestrel (LNG) und Ethinylestradiol (EE) einnehmen.

¹ Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism with the Use of Combined Oral Contraceptives Containing Chlormadinone Acetate (CMA)/Ethinylestradiol (EE) and Levonorgestrel (LNG)/Ethinylestradiol

Tabelle 1 VTE-Risiko bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (neue Informationen sind fett gedruckt)

Gestagen im kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5 - 7
Norgestimat/Norethisteron	1,0	5 - 7
Nomegestrol + Estradiol oder Dienogest + Estradiolvalerat	Etwa gleich wie bei anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva	
Chlormadinonacetat	1,25	6 - 9
Seasonique ^a (Levonorgestrel im Langzyklus)	1,4 ^a	5-15 ^b
Dienogest	1,6	8 - 11
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5 - 2,0	9 - 12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0 - 2,0	6 - 12

Rote-Hand-Brief
vom 23.02.2024



- Das VTE-Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung bzw. nach erneutem Beginn nach mindestens vierwöchiger Pause.
- Bei der Verordnung KHK sollten die aktuellen **individuellen Risikofaktoren** (insbesondere für VTE) und das **VTE-Risiko** der verschiedenen KHK berücksichtigt werden.

Schulungsmaterial

Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte

Diese Checkliste wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikomindernde Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Bitte benutzen Sie diese Checkliste in Verbindung mit der entsprechenden Fachinformation bei jeder Beratung bezüglich einer Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK).

- **Thromboembolien** (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall) sind ein bedeutendes Risiko bei der Anwendung eines KHK.
- Das Risiko bei einer Anwenderin ist auch abhängig von ihrem Grundrisiko für eine Thromboembolie. Bei der Entscheidung, ein KHK anzuwenden, sollten daher auch die **Gegenanzeigen** und die **Risikofaktoren der Anwenderin** beachtet werden, insbesondere die Risikofaktoren für eine Thromboembolie - siehe die Listen unten sowie die entsprechende Fachinformation.
- Das Risiko für eine Thromboembolie bei Anwendung eines KHK ist erhöht
 - während des **ersten Jahres** der Anwendung
 - bei **Wiederaufnahme der Anwendung** nach einer Anwendungspause von 4 oder mehr Wochen.
- Es wird angenommen, dass KHK, die Ethinylestradiol in Kombination mit **Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron** enthalten, das **geringste Risiko** für eine venöse Thromboembolie (VTE) haben.
- Die Entscheidung, ein anderes als eines der KHK mit einem niedrigen VTE-Risiko zu verwenden, sollte erst nach einem Gespräch mit der Anwenderin getroffen werden.
- In dem Gespräch mit der Anwenderin ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:
 - das **Risiko** für eine Thrombose bei Anwendung ihres KHK
 - den **Einfluss der intrinsischen Risikofaktoren** auf ihr Risiko einer Thrombose
 - dass sie **aufmerksam auf Anzeichen und Symptome** einer Thrombose achten sollte.

Verschreiben Sie kein KHK, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen.

Gibt es eine bestehende Thromboembolie oder Thromboembolie in der Vorgeschichte, z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris?
Gibt es bekannte Blutgerinnungsstörungen?
Ist eine Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen (Aura) bekannt?
Liegt ein Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung vor?
Hat die Frau sehr hohen Blutdruck, d. h. systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg?
Hat die Frau sehr hohe Blutfettwerte?
Steht ein größerer chirurgischer Eingriff oder eine längere Immobilisierung bevor? Falls ja, <u>sollte die Anwendung unterbrochen werden und eine nicht-hormonale Verhütungsmethode für mindestens 4 Wochen vor dem Eingriff und bis 2 Wochen nach der vollständigen Remobilisation verwendet werden</u> (Dies ist vor dem Hintergrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer VTE nach Absetzen des KHK für 4 Wochen oder mehr abzuwägen.)

Version 3/Stand: September 2021

Besprechen Sie die Eignung eines KHK mit der Frau, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen:

Ist ihr BMI über 30 kg/m ² ?
Ist sie älter als 35 Jahre?
Raucht sie? Falls ja und wenn sie außerdem älter als 35 Jahre ist, <u>sollte ihr dringend dazu geraten werden, mit dem Rauchen aufzuhören oder eine nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden.</u>
Hat sie hohen Blutdruck, d. h. systolisch 140 - 159 oder diastolisch 90 - 99 mmHg?
Hat ein naher Angehöriger der Frau in jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein thromboembolisches Ereignis (siehe Liste oben) gehabt?
Hat sie oder ein naher Angehöriger hohe Blutfettwerte?
Hat sie Migränauffälle?
Leidet sie an einer kardiovaskulären Erkrankung wie Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Herzklappenkrankung?
Leidet sie an Diabetes mellitus?
Hat sie in den letzten Wochen entbunden?
Wird sie in nächster Zeit einen längeren Flug (über 4 Stunden) oder eine Reise mit täglichen Fahrzeiten über 4 Stunden antreten?
Hat sie eine andere Erkrankung, die das Risiko für eine Thrombose erhöhen kann (z. B. Krebs, systemischer Lupus erythematoses, Sichelzellanämie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, hämolytisch-urämisches Syndrom)?
Wendet sie andere Arzneimittel an, die das Risiko einer Thrombose erhöhen können (z. B. Corticosteroide, Neuroleptika, Antipsychotika, Antidepressiva, Chemotherapie und andere)?

Bei mehr als einem Risikofaktor sollte ein KHK nicht verordnet werden. Vergessen Sie nicht, dass die Risikofaktoren der Anwenderin sich über die Zeit ändern können. Es ist wichtig, diese Checkliste regelmäßig bei der Konsultation zu nutzen.

Stellen Sie sicher, dass die Frau/die Anwenderin versteht, dass sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe mitteilen muss, dass sie ein kombiniertes Kontrazeptivum anwendet, falls sie:

- eine Operation benötigt
 - eine längere Zeit immobilisiert sein wird (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung oder weil ein Bein eingegippt ist)
- In diesen Situationen wäre es am besten zu besprechen, ob eine nicht hormonale Verhütungsmethode verwendet werden sollte, bis das vorübergehende individuell erhöhte Risiko nicht mehr vorliegt.

Bitte erklären Sie der Frau/der Anwenderin auch, dass ihr Risiko für ein Blutgerinnsel erhöht ist, falls:

- sie für längere Zeit reist (z. B. Flüge über 4 Stunden)
 - sie eine der Kontraindikationen oder einen der Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE entwickelt
 - sie in den letzten Wochen entbunden hat
- In diesen Situationen sollte Ihre Patientin besonders aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie achten.

Bitte raten Sie der Anwenderin, Sie über jede Veränderung oder Verschlechterung der oben genannten Situationen zu informieren.

Bitte bestärken Sie Anwenderinnen besonders darin, die Gebrauchsinformation zu lesen, die jeder Packung eines KHK beiliegt. Diese enthält die Symptome eines Blutgerinnsels, auf die sie achten sollte

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de/anzzeigen>.

Version 3/Stand: September 2021

CAVE: Blaue Hand

Rote-Hand-Brief



Schulungsmaterial nach § 34 Abs. 1f AMG

- Angeordnetes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial als Bestandteil der Zulassung
- Informationen in der Produktinformation reichen allein nicht aus, um die Risiken bei der Anwendung zu minimieren.
- Leitfaden, Tagebücher, Patientenheft, -karte, Checkliste, Videos, Dosierkarten etc.



Frage: Welche Aussage zum Schulungsmaterial trifft zu?

- a) Schulungsmaterial enthält in der Regel Werbung und kann ignoriert werden.
- b) Schulungsmaterial gibt es nur für Ärztinnen und Ärzte.
- c) Schulungsmaterial ist Bestandteil der Zulassung und mit den Behörden abgestimmt.**

ANWENDUNGSHINWEIS ZUR ABGABE AN DEN PATIENTEN NACH VERSCHREIBUNG UND NACH SCHULUNG

Bewahren Sie das Einzeldosisbehältnis bis zur Anwendung im eingeschweißten gelben Röhrchen auf und ziehen Sie auch NICHT die Folie ab. Dadurch bleibt BAQSIMI vor Feuchtigkeit geschützt. Wenn das Arzneimittel feucht wird, kann es sein, dass es weniger oder gar nicht wirksam ist. Das Entfernen der Folie und das Öffnen des gelben Röhrchens darf erst unmittelbar vor der Anwendung erfolgen.

Zur nasalen Anwendung nur zum einmaligen Gebrauch



- Halten Sie das Einzeldosisbehältnis zwischen den Fingern.
- BAQSIMI enthält nur eine Dosis Glukagon. Deshalb zunächst NICHT den Kolben (A) drücken und NICHT das Einzeldosisbehältnis testen.



- Schieben Sie die Spitze des Behältnisses (B) behutsam in ein Nasenloch, bis ein Finger die Außenseite der Nase berührt.



- Drücken Sie jetzt den Kolben (A) vollständig durch.
- Die Dosis wurde vollständig verabreicht, wenn der grüne Streifen am Kolben nicht mehr sichtbar ist.

Nach Verabreichen der Dosis:

- Falls die Person bewusstlos ist, bringen Sie diese nach der Gabe von BAQSIMI in die stabile Seitenlage.
- Fordern Sie umgehend medizinische Hilfe an.
- Wenn die betroffene Person bei Bewusstsein ist, halten Sie diese dazu an, so schnell wie möglich einen Imbiss oder ein Getränk mit hohem Zuckergehalt zu sich zu nehmen, wie z. B. Traubenzucker oder Fruchtsaft.
- Entsorgen Sie das gebrauchte Einzeldosisbehältnis und das gelbe Röhrchen.



G

Bekanntgaben

Fallbeispiel: Agranulozytose nach Metamizol

37-jähriger Patient, bislang gesund
Einnahme von Metamizol, mehrfach täglich

Nach einigen Tagen:

- Halsschmerzen, Schluckbeschwerden
- Peritonsillarabszess
- Sepsis
- Agranulozytose

Intensivmedizinische Behandlung, G-CSF, Beatmung, Mehrfache Operationen im HNO-Bereich

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/230686/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Aus-der-UAW-Datenbank-Agranulozytose-nach-Selbstmedikation-mit-Metamizol>

Agranulozytose nach Metamizol: (K)ein „alter Hut“?



Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol lange bekannt.

Im vorliegenden Fall: **Selbstmedikation** bei **Rückenschmerzen**

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/230686/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Aus-der-UAW-Datenbank-Agranulozytose-nach-Selbstmedikation-mit-Metamizol>

Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 14.04.23



BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Aus der UAW-Datenbank

Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

Das Analgetikum Metamizol besitzt neben schmerzlindernden auch antipyretische und spasmolytische Eigenschaften (1). Wegen seines Agranulozytose-Risikos ist es in zahlreichen, auch EU-Ländern, nicht verfügbar. In Deutschland traten 1987 eine Einschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie ein Widerruf der Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombinationspräparate in Kraft (2;3). Dennoch steigen die Verordnungszahlen seit Jahren an. Im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen definierte Tagesdosen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet (4).

Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 14.04.23



BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Kasten 1: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation (1)

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

in Kraft (2;5). Dennoch steigen die Verordnungszahlen seit Jahren an. Im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen definierte Tagesdosen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet (4).

Kasten 2: Typische Symptome einer Agranulozytose (nach (6))

- Fieber
- Halsschmerzen
- Entzündliche Schleimhautläsionen wie:
 - Stomatitis aphthosa
 - Pharyngitis
 - Tonsillitis
 - Proktitis

Metamizol: Verordnungszahlen und Fallberichte von Agranulozytosen



Gemäß Arzneiverordnungs-Report weiterhin steigende Verordnungszahlen im vertragsärztlichen Sektor (Böger und Maas, Arzneiverordnungs-Report 2023)

Jedes Jahr Berichte über Metamizol-assoziierte Agranulozytosen (teilweise fatal verlaufend) aus Deutschland (Lübow et al. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2022)

Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)

Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)



AVP ist ein online kostenfrei verfügbares und industrieunabhängiges Informationsblatt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ). Ziel ist, insbesondere die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv über Arzneimittel und deren rationale Verordnung zu informieren.

Neben Autorenbeiträgen finden sich auch Inhalte aus der Arbeit der Kommission, die in knapper und leicht verständlicher Form aufbereitet werden und sich aktuellen Themen der Arzneiverordnung widmen.

Besondere Schwerpunkte bilden kritische Übersichten über den therapeutischen Stellenwert von Arzneimitteln, Belange der Arzneimittelsicherheit im Sinne unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) und Preisvergleiche für ausgewählte Wirkstoffe. Diese unabhängige und wissenschaftlich abgesicherte Arzneimittelinformation steht allen Ärzten, Apothekern, Medizin- und Pharmaziestudenten zur Verfügung.

Sowohl einzelne Beiträge, als auch das gesamte Heft sind online kostenfrei abrufbar. AVP erscheint vierteljährlich. Ein Newsletter informiert regelmäßig über neue Ausgaben:

[Zur Newsletter-Anmeldung](#) →

Arzneiverordnung in der Praxis ist Mitglied der [International Society of Drug Bulletins \(ISDB\)](#).



AVP 3/2023 - Dezember

Vorab online Artikel →

Aktuelle Ausgabe →

Recherche →

Ausgaben-Archiv →

Impressum →

Arzneiverordnung in der Praxis

- Fallberichte
- Medikationsfehler
- Zusammenfassung der Risikoinformationen
- Nebenwirkungen aktuell



Nebenwirkungen aktuell

Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren

- | Die Fälle | |
|-----------|--|
| | Der AkdÄ wurden mehrere Fälle von diabetischen Ketoazidosen (DKA) unter SGLT-2-Inhibitoren gemeldet. Es lagen Risikokonstellationen vor, bei denen die SGLT-2-Inhibitoren hätten abgesetzt bzw. die Dosierung angepasst werden sollen. |
| | <ul style="list-style-type: none">■ Eine 63-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) wurde neu auf Metformin (2 x 500 mg pro Tag) und Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) eingestellt und musste nach ein paar Tagen aufgrund einer geplanten transösophagealen Echokardiographie nüchtern bleiben. Am selben Nachmittag beschwerte sie sich über Übelkeit und Erbrechen, später kam eine Vigilanzminderung sowie neurologische Symptome dazu. CT- und EEG-Untersuchungen waren unauffällig, als Ursache wurde eine atypische metabolische Azidose mit respiratorischer Kompensation festgestellt. Nach einer Dialyse besserten sich langsam die Azidose, die Atmung sowie die Vigilanz.■ Ein 82-jähriger Patient mit DMT2 bekam seit längerem die Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Vildagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag). Während einer respiratorischen Infektion, die ihn deutlich schwächte, kam es zu einer DKA mit zusätzlicher Laktatämie, die stationär behandelt werden musste.■ Ein 42-jähriger Patient mit DMT2 wurde mit der Fixkombination von 1000 mg Metformin und 2,5 mg Saxagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 10 mg pro Tag) behandelt. Im Rahmen einer ketogenen Diät stellte er seine Ernährung um und reduzierte deutlich die Kalorienzufuhr pro Tag, ohne die Medikation umstellen zu lassen. Als er mit Dyspnoe ärztlich vorstellig wurde, zeigte sich eine normoglykämische DKA, die zu einer Krankenhauseinweisung führte.■ Ein 75-jähriger Patient mit DMT2 erlitt nach einer elektiven Hüftgelenkoperation eine atypische DKA. Er nahm eine Fixkombination von 1000 mg Metformin und 50 mg Sitagliptin (2 x pro Tag) sowie Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) ein. Die Medikation war präoperativ trotz Nahrungsmittelkarenz nicht abgesetzt worden.■ Bei einer 59-jährigen Patientin mit DMT2 wurde Empagliflozin (1 x 25 mg pro Tag) im Gegensatz zum Insulin vor der Operation einer inkarnzierten Nabelhernie mit Ileussyndromatik trotz länger anhaltender Nüchternheit über mehrere Tage nicht abgesetzt. Postoperativ entwickelte die Patientin eine atypische DKA.■ Ein 36-jähriger Patient mit DMT2 und vorbestehendem Myokardinfarkt und |

Diabetische Ketoazidose:
Zu den diagnostischen Kriterien für eine diabetische Ketoazidose zählen neben dem Nachweis von Ketonkörpern ein pH \leq 7,3, ein Serumbicarbonat \leq 15 mmol/l und ein Anionengap $>$ 12 mmol/l.

SGLT-2-Inhibitoren und atypische Ketoazidosen



63 J, w, neu auf Metformin (2 x 500 mg) & Empagliflozin (1 x 10 mg)/d; **nüchtern** aufgrund einer geplanten transösophagealen Echokardiographie → Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzminderung, neurologische Symptome → stationär mit DKA

82 J, m, Fixkombi 1000 mg Metformin/50 mg Vildagliptin (2 x) & Empagliflozin (1 x 25 mg)/d seit Jahren; **respiratorische Infektion** → DKA mit zusätzlicher Laktatämie

36 J, m, Dapagliflozin (1 x 10 mg/d) mit vorbestehendem Myokardinfarkt und perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie, **stationäre Aufnahme** mit V. a. ST-Strecken-Elevationsinfarkt; **4d Nahrungskarenz** auf der Intensivstation → ausgeprägte metabolische Azidose mit Tachypnoe und Vigilanzminderung

59, w, Empagliflozin (1 x 25 mg/d) wurde im Gegensatz zum Insulin **vor der Operation** einer inkarzierten Nabelhernie mit Ileussyndrom trotz länger anhaltender Nüchternheit über mehrere Tage nicht abgesetzt → Postoperativ atypische DKA.

75 J, m, Fixkombi 1000 mg Metformin/50 mg Sitagliptin (2 x) & Empagliflozin (1 x 25 mg)/d; Medikation wurde **präoperativ trotz Nahrungsmittelkarenz** nicht abgesetzt vor einer elektiven Hüftgelenkoperation → atypische DKA.

42 J, m, Fixkombi 1000 mg Metformin/ 2,5 mg Saxagliptin (2 x) & Empagliflozin (1 x 10 mg)/d; **ketogene Diät** mit Ernährungsumstellung → Dyspnoe → normoglykämische DKA

SGLT-2-Inhibitoren und atypische Ketoazidosen

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„Aus der UAW-Datenbank“

Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine)

Bekanntgabe vom
21.09.2018

TABELLE

Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen und Maßnahmen, um ihr Auftreten zu verhindern (nach (5;9))

Risikosituation	Maßnahmen im Bezug auf Gliflozine
akute Erkrankung (z. B. Infektion, Gastroenteritis, Myokardinfarkt, Schlaganfall)	Pausierung Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
bariatrische Chirurgie	Pausierung bei präoperativer Diät, Indikation für Gliflozin postoperativ reevaluieren
größere operative Eingriffe	drei Tage vor Eingriff pausieren Einnahme fortsetzen, wenn klinischer Zustand gebessert und Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme normalisiert
drohende Dehydratation (Vorbereitung zur Koloskopie, exzessives Training)	Pausierung bis Dehydratation behoben
Low-Carb Diät	Pausierung bis normale Ernährung wieder aufgenommen wird
Exzessiver Alkoholkonsum	sofortige Pausierung Indikation für Gliflozin zu späterem Zeitpunkt reevaluieren

Information zu SGLT-2-Inhibitoren: Diabetische Ketoazidose bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen oder akut schwer erkrankt sind

Anlässlich aktueller Fallberichte möchten wir erneut darauf hinweisen, dass die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozinen) unterbrochen werden soll, wenn Patienten aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Erkrankung hospitalisiert werden. Hintergrund sind seltene Fälle diabetischer Ketoazidosen, die bei Patienten unter Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren auftreten können (weitere Risikosituationen für Gliflozin-assoziierte diabetische Ketoazidosen siehe [Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt 2018](#)).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat darüber hinaus empfohlen, den Warnhinweis in der Fachinformation zu ergänzen: Zukünftig soll die Behandlung bei diesen Patienten nicht nur unterbrochen, sondern auch die Ketonkörperkonzentration (vorzugsweise im Blut) überwacht werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin (Mono- oder Kombinationspräparate) werden angewendet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Dapagliflozin ist in Ergänzung zu Insulin seit Kurzem auch für bestimmte Situationen beim Diabetes mellitus Typ 1 zugelassen (bitte [Schulungsmaterial](#) beachten). Im Zusammenhang mit der Gliflozin-Behandlung kann eine diabetische Ketoazidose auftreten, die mit normalen oder nur leicht erhöhten Blutzuckerwerten einhergehen kann sowie mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starkem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit. Bei Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen und die Behandlung abzusetzen.

Drug Safety Mail 2019-64
vom 19.11.2019

Der Fälschungs-Fall Ozempic®

Informationsprodukte der AkdÄ

- **Drug Safety Mail**

Risikoinformationen aktuell per E-Mail zu Rote-Hand-Briefen, Bekanntgaben und Weiterem aus der Rubrik Arzneimittelsicherheit;



- **Leitfaden der AkdÄ**

Kurz gefasste Darstellung von evidenzbasierten Empfehlungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie;



- **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)**

kostenfrei verfügbares und industrieunabhängiges Arzneimittelbulletin;



Save the Date – 24.-25. Oktober 2024, Berlin



6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

*Halten Sie sich den Termin schon jetzt frei –
Wir freuen uns auf Sie!*

Weitere Informationen zum Kongress unter:
<https://www.patientensicherheit2024.de/>

6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

24. – 25. Oktober 2024 | Langenbeck-Virchow-Haus | Berlin, Deutschland



Save the Date
24.–25. Oktober 2024, Berlin

Einladung

Sehr geehrte Damen und Herren,

vor mehr als 15 Jahren wurde der „Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland“ vom Bundesministerium für Gesundheit ins Leben gerufen, um die folgenden Fragen zu analysieren: Wie gehen wir mit Fehlern um, wie können wir gemeinsam aus Fehlern lernen und vor allem – wie können wir Medikationsfehler künftig vermeiden, um die Arzneimitteltherapie für unsere Patientinnen und Patienten sicherer zu machen?

Seit dem letzten Kongress im Jahr 2018 hat sich viel ereignet, nicht nur im Bereich der Digitalisierung! Wir laden Sie herzlich ein, gemeinsam auf dem „6. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ einen Blick auf bereits Erreichtes zu werfen und Lösungsansätze für noch bestehende und zukünftige Herausforderungen aus multidisziplinärer Perspektive zu diskutieren.

Halten Sie sich den Termin schon jetzt frei – Wir freuen uns auf Sie!

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Petra Thürmann
Kongresspräsidentin



Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Kongresspräsident

gefördert durch



aufgrund eines Beschlusses des
Deutschen Bundestags.

Wichtige Termine

24.–25. Oktober 2024
6. Deutscher Kongress für
Patientensicherheit bei
medikamentöser Therapie

Veranstalter



**Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AKDA)**

Wissenschaftlicher Fachausschuss der
Bundesärztekammer

☎ +49 40 741053878
🌐 www.akdao.de

Kongressorganisation

Save the Date – 24.-25. Oktober 2024, Berlin



6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Anmeldung zum „6. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ ab heute möglich!

AkdÄ News 2024-08

15.03.2024

Ab Freitag, den 15. März 2024, startet die Anmeldung für den „6. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“.

Der Kongress findet statt vom 24. bis 25. Oktober 2024 in Berlin im Langenbeck-Virchow-Haus.

Seit dem letzten Kongress vor fast sechs Jahren hat sich vieles ereignet, nicht nur im Bereich der Digitalisierung. Wir laden Sie herzlich ein, gemeinsam auf dem „6. Deutschen Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie“ einen Blick auf bereits Erreichtes zu werfen und Lösungsansätze für noch bestehende und zukünftige Herausforderungen aus multidisziplinärer Perspektive zu diskutieren.

Wir freuen uns auf Sie und bitten Sie, diesen [Link für Ihre Anmeldung und weitere Informationen](#) zu nutzen.

Prof. Dr. med. Petra Thürmann
Kongresspräsidentin

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Kongresspräsident

Halten Sie sich den Termin fest!
Wir freuen uns auf Sie!

Weitere Informationen unter
<https://www.patientsicherheit.de>

medikamentöser Therapie
Berlin, Deutschland



gefördert durch



aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestags.

Wichtige Termine

24.-25. Oktober 2024
6. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie

Veranstalter



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

☎ +49 40 741053878
🌐 www.akdae.de

Kongressorganisation

Prof. Dr. Petra Thürmann
Kongresspräsidentin

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Kongresspräsident

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

(auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 120864 • 10598 Berlin
 Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Par E-Mail senden
 Drucken

Patient / in

Initialien: Geburtsdatum:

Geschlecht: w m Schwangerschaft: Monat

Gewicht: kg Größe: cm

Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am: Dauer:

Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von	bis	Indikation
1 <input type="text"/>					
2					
3					
4					
5					

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4 5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

Krankheiten und andere anamnestische Besonderheiten
 (z. B. Allergien, Rauchen, Alkohol, Leber- / Nierenfunktionsstörungen, ggf. ICD-Codierung)

Relevante Untersuchungsergebnisse
 (z. B. Laborwerte mit Datum)

Maßnahmen / Therapie

Folgen der vermuteten UAW

Tod (Sektion: ja nein)
 lebensbedrohend
 ohne Schäden erholt
 Krankenhausaufenthalt
 Krankenhausaufenthalt verlängert
 noch nicht erholt
 bleibende Schäden oder Behinderung
 medizinisch schwerwiegend
 Sonstiges:
 unbekannt

Therapieabbruch nach UAW
 ja nein keine Angabe

Besserung nach Therapieabbruch
 ja nein keine Angabe

Verschlechterung nach erneuter Gabe
 ja nein keine Angabe

Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Name des Arztes: Klinik: ja nein Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail: Unterschrift:

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Danke für Unterstützung:

- Fachmitgliedern der AkdÄ
- Kolleginnen und Kollegen im Dezernat 6 der BÄK
- Allen Meldenden

akdae@baek.de