



Arzneimittelsicherheit – Aktuelle Themen und Fallbeispiele

Dr. med. Ursula Köberle, MPH

Bundesärztekammer

Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik

**Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Kooperation mit der Ärztekammer
Sachsen-Anhalt und der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt**

Halle, den 20. April 2024

Agenda



- **Einführung in die Pharmakovigilanz**
- **Relevante Risikoinformationen**
 - Drug Safety Mail
 - Rote-Hand-Briefe
 - Bekanntgaben der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt
 - Schulungsmaterial
 - Arzneiverordnung in der Praxis
- **Grenzen des Spontanmeldesystems**
- **Fallbeispiele**

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 zu Nilemdo® (Stand: Oktober 2021) keine Erwähnung von Sehnenrupturen oder anderen Sehnenerkrankungen

Warum ist die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln nach der Zulassung 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. Änderung der Produktinformation, Risikoinformation, 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)**

Risiko-Bewertung
tionen zu Risiken

- bei breiter Anwendung helfen („signaldetektion“)
- Risikomindernde Maßnahmen (z. B. Änderung der Produktinformation, Risikoinformation, 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),
- 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?)
- **Sind Maßnahmen zur Risikoabwehr erforderlich und wenn ja, welche?**
(z. B. regulatorische Maßnahmen, Risikokommunikation)

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 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 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.

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

Drug Safety Mail der AkdÄ



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 Sehnenenerkrankungen nicht als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (1). Allerdings werden in den Zulassungsunterlagen vier Fälle von Sehnenruptur

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

Aktuelle Beispiele für Drug Safety Mails

Rote-Hand-Brief zu Atropinsulfat Injektionslösung, 5 x 10 ml und von sichtbaren Partikeln in der Verwendung eines Filters

Drug Safety Mail 2024-13

08.04.2024

In Atropinsulfat – 100 mg Injektionslösung wurden im Rahmen des

- Als Ursache wird eine Interaktion zwischen Primärpackmittel und
- Bei der Applikation **muss** ein Spritzenvorsatzfilter (Porengröße: C
- Der Filter wird nach dem Aufziehen der Injektionslösung zwischen

Atropinsulfat ist indiziert als Antidot bei Vergiftungen mit Parasymp (Muskarin). Derzeit laufen Maßnahmen zur Behebung des Fehlers. Eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit durch das Auftreten sichtb Risiko für Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen.

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

Drug Safety Mail 2024-15

15.04.2024

Die wissenschaftliche Bewertung von regelmäßig aktualisierten Be (PSUR) kann zur Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen Arzneimittel und Medizinprodukte in diesem Zusammenhang folg

Tacrolimus (topische Darreichungsformen)

Risiko

- Anwendung bei Pyoderma gangraenosum nicht empfohlen (ggf. ei

Betroffener Abschnitt in Fachinformation

- 4.4 Warnhinweise

[Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.02.2024](#)

Omega-3-Säureethylester

Risiko

- Vorhofflimmern

Betroffener Abschnitt in Fachinformation

- 4.4 Warnhinweise
- 4.8 Nebenwirkungen

[Beschluss der CMDh* vom 11.10.2023](#)

Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC

Drug Safety Mail 2024-14

11.04.2024

Folgende Änderungen des Wortlauts in Produktinformationen hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in seiner Sitzung vom 4. bis 7. März 2024 empfohlen:

Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib

Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)

Erythema multiforme

Geänderter Abschnitt in Fachinformation

4.8 Nebenwirkungen

Weitere Informationen finden Sie [hier](#).

Rote-Hand-Briefe



- Information über bedeutende, neu identifizierte Arzneimittelrisiken, die eine direkte Handlungskonsequenz zur Folge haben.
- Risikomindernde Maßnahmen sind z. B. neue Kontraindikation, Änderung der empfohlenen Dosierung, Widerruf der Zulassung.
- In der Regel vom pharmazeutischen Unternehmer erstellt;
- Mit zuständigen Behörden abgestimmt;
- 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-Brief zu Fluorchinolonen: Erinnerung an Anwendungsbeschränkungen



07.06.2023

Systemisch und inhalativ angewendete fluorchinolonehaltige Antibiotika – Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen

Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin

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



EU-weite Überprüfung durch EMA 2018:

- Risiko für schwerwiegende, insb. muskuloskelettale und neuropsychiatrische Nebenwirkungen**
- Möglicherweise lang anhaltend
- Sehr selten
- Möglicherweise verzögertes Auftreten

* In D nicht am Markt

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

www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Fluorchinolone/Fluorchinolone.html?nn=594580

Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen (2018): Ergebnis



Einschränkung der Anwendung von systemischen / inhalativen, Fluorchinolon-haltigen Arzneimitteln

→ Rote-Hand-Brief vom 8. April 2019

Drug Utilisation Study in Auftrag gegeben

www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Fluorchinolone/Fluorchinolone.html?nn=594580

Fluorchinolone: Drug Utilisation Study

- Retrospektive Kohortenstudie, elektronische Patientendaten
- Sechs europäische Länder, einschließlich Deutschland
- Verordnungszahlen (ambulant) von 2016 – 2021
- Indikation oft nicht klar. Häufig bei Infektionen des Respirationstrakts, unkomplizierten Harnwegsinfektionen, Ohrinfektionen

https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Final_Report_Fluoro.pdf

Fluorchinolone: Drug Utilisation Study

Inzidenz der Anwendung; On- und Off-label-Use



Inzidenz der Anwendung

- Verschreibungsraten 0,7 – 8,0/1000 pro Monat
- Deutschland: 1,3 – 2,9/1000 pro Monat
- Verordnung am höchsten bei Patienten ≥ 75 Jahren
- Abnahme der Fluorchinolon-Verordnung in Deutschland zu beobachten, die aber schon vor den regulatorischen Maßnahmen begonnen hat.

On-label-/Off-label-Use

- Meist mehr Off-label-Use als On-label-Use
- Verhältnis von Off-label- zu On-label-Use in Deutschland: 3,5 – 6,6

https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Final_Report_Fluoro.pdf

Fluorchinolone: Drug Utilisation Study

Inzidenz der Anwendung; On- und Off-label-Use



Inzidenz der Anwendung

- Verschreibungsraten 0,7 – 8,0/1000 pro Monat
- Deutschland: 1,3 – 2,9/1000 pro Monat
- Verordnungsmengen höchstens bei Patienten > 75 Jahren
- Abnahme der Verschreibungsraten, wenn schon vor

**Erneuter Rote-Hand-Brief, um an
Anwendungsbeschränkungen zu erinnern**

ten, die aber

On-label-/Off-label-Use

- Meist mehr Off-label-Use als On-label-Use
- Verhältnis von Off-label- zu On-label-Use in Deutschland: 3,5 – 6,6

https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Final_Report_Fluoro.pdf

Bekanntgabe der AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt vom 13.10.2023



BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„UAW-News International“

**Anwendungsbeschränkung
von Fluorchinolonen**

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>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 Fluorchinolon hatten</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 • ambulant erworbene Pneumonie • komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen • akute bakterielle Rhinosinusitis • akute Otitis media 	<p>Bestimmte schwere Infektionen</p> <p>Nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung</p>
		<p>* Details siehe jeweilige Fachinformation</p>



Fallbeispiel

Patientin, 19 Jahre

- Kontrazeption mit Maxim[®] (Ethinylestradiol+Dienogest)
- Cetirizin bei Bedarf wegen Heuschnupfen
- Drei Monate nach Beginn der Kontrazeption Entwicklung einer Schulter-Armvenen-Thrombose mit kleiner Lungenembolie
- Antikoagulation mit Apixaban, Umstellung der Kontrazeption geplant

Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva



Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva

Gestagen, welches im KHK enthalten ist (kombiniert mit Ethinylestradiol, 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
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat/Dienogest /Nomegestrol-acetat (E2)	Noch zu bestätigen ¹	Noch zu bestätigen ¹

E2: Estradiol

Rote-Hand-Brief
vom 30.01.2014

Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva



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

Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter horm

Gestagen, welches im KHK enthalten ist (kombiniert mit Ethinylestradiol, sofern nicht anders angegeben)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen
Levonorgestrel
Norgestimat/Norethisteron
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon
Etonogestrel/Norelgestromin
Chlormadinonacetat/Dienogest /Nomegestrol-acetat (E2)

E2: Estradiol

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 30.01.2014

Rote-Hand-Brief
vom 23.02.2024

Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva vom 30.09.2021



- Möglichst Verordnung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit niedrigem Risiko (Levonorgestrel, Norethisteron, Norgestimat).
- Individuelle Risikofaktoren berücksichtigen und regelmäßig prüfen.
- Aufklärung über mögliche Symptome venöser und arterieller Thromboembolien.
- Schulungsmaterial verwenden.



- Ergänzende Informationen für Ärzte, Apotheker und Patienten über bestimmte Arzneimittel und deren sichere Anwendung
- Bestandteil der Zulassung
- Zur Verfügung gestellt von Herstellern, abgestimmt mit Behörden
- Checklisten, Leitfäden, Patientenkarten, Videos...
- Abrufbar z. B. auf Webseiten von BfArM und PEI
 - www.bfarm.de/schulungsmaterial
 - www.pei.de/schulungsmaterial

Schulungsmaterial zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, z.B. Informationskarte für Anwenderinnen



Informationskarte für die Anwenderin

Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation

Diese Informationskarte für die Anwenderin wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Sie soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sicherstellen, dass Patienten mit den Besonderheiten der Anwendung des Arzneimittels vertraut sind und dass dadurch das mögliche Risiko für Blutgerinnsel reduziert wird.

Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel

Alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, wie auch das Ihnen verschriebene Präparat, erhöhen das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels. Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels unter Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums ist gering, allerdings können Blutgerinnsel schwerwiegend und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein. Es ist besonders wichtig, dass Sie erkennen, wann Sie ein höheres Risiko für ein Blutgerinnsel haben und auf welche Anzeichen und Symptome Sie achten sollten, und welche Maßnahmen Sie dann ergreifen müssen.

Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels am größten?

- im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (auch dann, wenn Sie nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen die Anwendung wieder aufnehmen)
- wenn Sie stark übergewichtig sind
- wenn Sie älter als 35 Jahre sind
- wenn Sie rauchen
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in relativ jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein Blutgerinnsel aufgetreten ist (Gefäßverschlüsse im Bein (Thrombose), in der Lunge (Lungenembolie) oder anderen Organen, Schlaganfall oder Herzinfarkt)
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben

Wenn Sie rauchen und älter als 35 Jahre sind, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören oder ein nicht-hormonales Verhütungsmittel anzuwenden.



Suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken:

- starke Schmerzen oder Schwellungen eines Beins, die begleitet sein können von Druckschmerz, Erwärmung oder Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung. Sie könnten an einer **tiefen Beinvenenthrombose** leiden.
- plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit/Atemnot oder schnelle Atmung; starke Schmerzen in der Brust, welche bei tiefem Einatmen zunehmen können; plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann. Sie könnten an einer schweren Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose leiden, die **Lungenembolie** heißt. Diese entsteht, wenn das Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert.
- Brustschmerz (meist plötzlich auftretend), aber manchmal auch nur Unwohlsein, Druck, Schweregefühl, vom Oberkörper in den Rücken, Kiefer, Hals und Arm ausstrahlende Beschwerden, zusammen mit einem Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickungsgefühl, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl. Sie könnten an einem **Herzanfall** leiden.
- Schwäche oder Taubheitsgefühl des Gesichtes, Arms oder Beins, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist; Sprach- oder Verständnisschwierigkeiten; plötzliche Verwirrtheit; plötzliche Sehstörungen oder Sehverlust; schwerere oder länger anhaltende Kopfschmerzen/Migräne. Sie könnten einen **Schlaganfall** haben.

Achten Sie aufmerksam auf die Symptome eines Blutgerinnsels, und fragen Sie Ihren Arzt nach Vorbeugungsmaßnahmen zur Verhinderung von Blutgerinnseln, besonders wenn Sie:

- gerade operiert wurden
- über einen längeren Zeitraum bettlägerig gewesen sind (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Krankheit, oder weil ein Bein eingegipst ist)
- auf einer längeren Reise gewesen sind (z. B. Flüge über 4 Stunden)

Denken Sie daran, Ihren Arzt einschließlich den behandelnden Chirurgen oder Krankenschwester darüber zu informieren, dass Sie ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, wenn Sie:

- operiert werden müssen oder eine Operation hatten, falls Sie längere Zeit bettlägerig sind oder eine längere Reise (speziell mit längeren Flugzeiten) planen.
- von Angehörigen der Gesundheitsberufe gefragt werden, ob Sie irgendein Arzneimittel nehmen.

Nähere Einzelheiten finden Sie in der Gebrauchsinformation oder unter www.bfarm.de.

Wenn Sie in Zusammenhang mit der Anwendung Ihres kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vermuten, eine Nebenwirkung zu erleiden, können Sie dieses Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen oder direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175

Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)

Rubrik *Nebenwirkungen aktuell*



Venöse thromboembolische Ereignisse unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva

Der Fall Eine 19-jährige Frau (160 cm, 68 kg) nahm zur Verhütung ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum ein. Darüber hinaus nahm sie wegen Heuschnupfen Cetirizin bei Bedarf ein. Das angewendete Kontrazeptivum enthielt neben Ethinyl-estradiol den Wirkstoff Dienogest. Nach drei Monaten entwickelte sie eine Schulter-Armvenen-Thrombose mit kleiner Lungenembolie. Unter Antikoagulation mit Apixaban wurde die hormonelle Kontrazeption zunächst weitergeführt. Geplant war die Umstellung, wenn die orale Antikoagulation beendet wird.

Bewertung Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva haben bekanntermaßen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) wie die Entwicklung tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien (1). Das Risiko unterscheidet sich jedoch in Abhängigkeit vom jeweiligen Gestagen: Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat sind mit dem geringsten VTE-Risiko verbunden (siehe Tabelle 1). Im ersten Jahr der Anwendung bzw. nach erneutem Beginn nach mindestens vierwöchiger Pause ist das Risiko am höchsten. Das Risiko ist ebenfalls erhöht, wenn weitere Risikofaktoren für VTE vorliegen wie Rauchen, Übergewicht (BMI über 30 kg/m²), Alter ab 35 Jahren, Immobilisierung und genetische Prädisposition (1).

Fazit Die AkdÄ erhält immer wieder Berichte wie den beschriebenen im Zusammenhang mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, auch zu solchen mit höherem Risiko für VTE. Einige Fälle verliefen fatal, und in einigen Fällen bestanden VTE-Risikofaktoren. Es sei daher an die Empfehlungen aus dem Rote-Hand-Brief erinnert (1): Es sollten bevorzugt Präparate mit niedrigem VTE-Risiko verordnet und die individuellen Risikofaktoren berücksichtigt werden. Neben dem Risiko für VTE erhöhen kombinierte hormonelle Kontrazeptiva auch das Risiko für arterielle Thromboembolien (ATE) wie Myokard- oder Hirninfarkt. Anwenderinnen sollten über das Risiko und Symptome von VTE und ATE aufgeklärt werden. Hierbei sollte Schulungsmaterial verwendet werden, das z. B. auf der Webseite des BfArM abrufbar ist.

AVP – Rubrik *Nebenwirkungen aktuell*

- Erinnerung an bekannte Risiken
- Meist basierend auf Fallbericht
- Kurze Bewertung
- Fazit mit Empfehlungen

Weitere Informationen zu Arzneimittelrisiken in AVP, z. B. Fallberichte

Kostenlos abrufbar auf www.akdae.de

Grenzen des Spontanmeldesystems

Fallbeispiel: Anhaltende Beschwerden nach Comirnaty

Patient / in		Beobachtete unerwünschte Wirkung			
Initialen	Geburtsdatum	Schlafstörungen, Fatigue, neurokognitive Symptome, Dyspnoe, erhöhter Blutdruck, belastete Psyche, Brainfog, Herzrasen			
[REDACTED]					
Geschlecht	Schwangerschaft				
<input checked="" type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	. Monat				
Gewicht	Größe	Aufgetreten am		Dauer ongoing	
[REDACTED] kg	[REDACTED] cm				
Arzneimittel (Genau Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von bis		Indikation
1 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED]	21	Schutz vor SARS-CoV-2
2 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED]	21	Schutz vor SARS-CoV-2
3 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED]	21	Schutz vor SARS-CoV-2

„Post-Vac-Syndrom“

Keine international anerkannte Definition

Anhaltende Symptome nach COVID-19-Impfung, ähnlich Long-COVID

Häufig Meldung verschiedener anhaltender, unspezifischer Reaktionen

Codierte Erfassung in Datenbank (MedDRA)

Fallbeispiel: Codierung mit MedDRA (Lowest Level Terms)

Patient / in		Beobachtete unerwünschte Wirkung	
Initialen	Geburtsdatum	Schlafstörungen, Fatigue, neurokognitive Symptome, Dyspnoe, erhöhter Blutdruck, belastete Psyche, Brainfog, Herzerasen	
[REDACTED]			
Geschlecht	Schwangerschaft		
<input checked="" type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	. Monat		
Gewicht	Größe	Aufgetreten am	
[REDACTED] kg	[REDACTED] cm		
Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von bis
1 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED] 21
2 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED] 21
3 Comirnaty	i.m.	30mcg	[REDACTED] 21

- Schlafstörung
- Ermüdung (engl. fatigue)
- Neurokognitives Defizit
- Dyspnoe
- Blutdruck erhöht
- Psychische Störung
- Gehirnnebel (engl. brainfog)
- Herzerasen

Schutz vor SARS-CoV-2

„Post-Vac-Syndrom“



Keine international anerkannte Definition

Anhaltende Symptome nach COVID-19-Impfung, ähnlich Long-COVID

Häufig Meldung verschiedener anhaltender, unspezifischer Reaktionen

Codierte Erfassung in Datenbank (MedDRA)

Recherche in Datenbank? Signaldetektion?

Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institut

(<https://www.pei.de/DE/newsroom/positionen/covid-19-impfstoffe/stellungnahme-postvac.html>)



Recherche am 19.05.2023 zu folgenden MedDRA-Preferred-Terms:

- Chronic fatigue syndrome
- Post vaccination syndrome
- Postural orthostatic tachycardia syndrome
- Post-acute COVID-19 syndrome
- Post-exertional malaise

In Deutschland 1.547 Fallberichte (weltweit 2.817)

Verimpfte Dosen in Deutschland > 192 Millionen (weltweit ca. 11 Milliarden)

Melderate in Deutschland 0,73/100.000 Impfungen

Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institut

(<https://www.pei.de/DE/newsroom/positionen/covid-19-impfstoffe/stellungnahme-postvac.html>)



Recherche am 19.05.2023 zu folgenden MedDRA-Preferred-Terms:

- Chronic fatigue syndrome
- Post vaccination syndrome
- Postural orthostatic tachycardia syndrome
- Post-acute COVID-19 syndrome
- Post-exertional malaise



- Schlafstörung
- Ermüdung (engl. fatigue)
- Neurokognitives Defizit
- Dyspnoe
- Blutdruck erhöht
- Psychische Störung
- Gehirnnebel (engl. brainfog)
- Herzrasen

In Deutschland 1.547 Fallberichte (weltweit 2.817)



Verimpfte Dosen in Deutschland > 192 Millionen (weltweit ca. 11 Milliarden)

Melderate in Deutschland 0,73/100.000 Impfungen

„Post-Vac-Syndrom“ und Pharmakovigilanz

- Wissenschaftliche Definition wünschenswert
- Bei Meldung solcher Fälle als vermutete Nebenwirkung bitte möglichst konkrete Diagnose angeben

Zusammenfassung

- Pharmakovigilanz essentiell für fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung.
- Viele neu identifizierte Risiken basieren auf Spontanmeldungen.
- Besonders relevante Fallmeldungen: (Vermutete) schwerwiegende oder nicht bekannte Reaktionen; Reaktionen im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln.
- Bempedoinsäure und Achillessehnenruptur: Kausalzusammenhang unklar; Bitte um Fallmeldungen.
- Fluorchinolone: Anwendungsbeschränkungen beachten, keine Anwendung bei nicht-schweren/selbstlimitierenden Infektionen.
- Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Solche mit niedrigem Risiko bevorzugen (Levonorgestrel, Norethistron, Norgestimat)
- „Post-Vac-Syndrom“: Weiterer Forschungsbedarf.
- Rote-Hand-Briefe  und Schulungsmaterial  beachten.

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 Arzneimittelsicherheitsituation 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 (AKdÄ)**

Wissenschaftlicher Fachausschuss der
Bundesärztekammer

☎ +49 40 741053878
🌐 www.akdae.de

Kongressorganisation

Informationsprodukte der AkdÄ

- **Drug Safety Mail**

Kostenfreie Risikoinformationen aktuell per E-Mail (z. B. Rote-Hand-Briefe)



- **Bekanntgaben der AkdÄ**

Informationen zu neuen Arzneimittelrisiken oder zu besonderen Aspekten bekannter Risiken;



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

Kostenfrei verfügbares und industrieunabhängiges Arzneimittelbulletin;



- **Leitfaden der AkdÄ**

Evidenzbasierten Empfehlungen zu aktuellen Themen der Arzneimitteltherapie;



Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk (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

Per E-Mail senden
 Drucken

Patient / in

Initialen: Geburtsdatum:

Geschlecht: w m Schwangerschaft: Monat:

Gewicht: kg Größe: cm

Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am: Dauer:

Arzneimittel (Genaue Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung von	Dauer der Anwendung bis	Indikation
1				
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 Schaden 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 Belegen 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