

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 3 | September 2023

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Start der Social-Media-Kampagne #MedSafetyWeek zur Arzneimittelsicherheit 03

Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG – Zusammenfassung 04

Überwachung der Blutversorgung in Deutschland: Daten auf der Basis der Meldungen nach § 21 TFG und der Daten einer Pilotstudie 07

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Arzneimittelspezifische Kommunikation des BfArM zu Anwendungsrisiken 12

Melden von Nebenwirkungen durch Ärztinnen und Ärzte 20

Internationale Kampagne #MedSafetyWeek ruft zum Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen auf 30

NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 35

PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2023 36

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 40

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 44

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

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

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

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

ZIEL

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

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

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



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

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

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM
Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

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

NACHDRUCK

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

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

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

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

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

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

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

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

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

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

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

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

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

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

// Start der Social-Media-Kampagne #MedSafetyWeek zur Arzneimittelsicherheit am 6. November //

Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen spielen eine wichtige Rolle, um potenzielle Sicherheitssignale von Arzneimitteln zu erkennen, die zuvor unbekannt waren. Ihre Meldung ist ein wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz. Durch diese sogenannten Spontanmeldungen werden Informationen zum möglichen Auftreten von Nebenwirkungen erhoben, wie sie während der verbreiteten Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln im Alltag auftreten. Sie ergänzen die Erkenntnisse aus klinischen Prüfungen, die im Rahmen der Zulassung geprüft werden. Neben Verdachtsfallmeldungen durch Ärzte, Apotheker und Pharmaunternehmer bzw. Zulassungsinhaber sind die Verdachtsfallmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen von Patienten, geimpften Personen sowie Angehörigen eine wichtige Informationsquelle für BfArM und Paul-Ehrlich-Institut, um das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu charakterisieren und ggf. Maßnahmen zur Risikoreduktion ergreifen zu können.

Die jährliche internationale Social-Media-Kampagne #MedSafetyWeek unterstreicht auf anschauliche Weise die Bedeutung der Verdachtsfallmeldungen als wesentliche Informationsquelle über Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln. Das Ziel der Kampagne ist es, durch eine weite Verbreitung der Botschaft das Bewusstsein für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Bevölkerung zu schärfen und die Menschen zu ermutigen, vermutete Nebenwirkungen zu melden. Auch Angehörige der Gesundheitsberufe, die an der Arzneimitteltherapie beteiligt sind, werden an die Problematik des möglichen Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erinnert und sollen zur Meldung von Nebenwirkungs-Verdachtsfällen motiviert werden. Jeder kann durch die Spontanmeldung zur Arzneimittelsicherheit beitragen und helfen, das Wissen über mögliche Nebenwirkungen zu Arzneistoffen zur Therapie und von Impfstoffen zu erhöhen und somit das Ergreifen von Maßnahmen zur Verringerung bzw. zur Vermeidung von gesundheitlichen Schäden in diesem Zusammenhang zu ermöglichen. Die Spontanerfassung trägt somit zur stetigen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei.

Daher begrüßen und unterstützen wir diese Gesundheitskampagne und hoffen, dass auch Sie Mitwirkende der #MedSafetyWeek werden und die Botschaft des BfArM sowie des Paul-Ehrlich-Instituts im Kontakt mit Ihren Patienten oder auch auf Ihren persönlichen und/oder beruflichen Social-Media-Kanälen teilen.

Prof. Dr. Karl Broich und Prof. Dr. Klaus Cichutek

// Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG – Zusammenfassung //

S. MÜLLER
B. MEYER
M. FUNK
(PEI)

Mit dem regelmäßig erscheinenden Hämovigilanzbericht informiert das Paul-Ehrlich-Institut jährlich über Meldungen schwerwiegender Transfusionsreaktionen und vergleicht sie mit den Hämovigilanzdaten der Vorjahre. Dadurch kann unter anderem der aktuelle Sicherheitsstandard dokumentiert und der Nutzen von Maßnahmen zur Risikominimierung untersucht werden. Im Juni 2023 ist der Hämovigilanzbericht mit Daten aus dem Jahr 2021 erschienen.¹ Der folgende Beitrag beschreibt in kurzer Form den rechtlichen Rahmen des Hämovigilanzsystems und fasst die wichtigsten Ergebnisse der Hämovigilanzdaten zusammen.

HINTERGRUND

In den letzten Jahrzehnten wurden in Europa und Nordamerika nationale Hämovigilanzsysteme mit unterschiedlicher Struktur und Zielsetzung etabliert. In Deutschland besteht seit 1994 ein System, das in erster Linie Risiken aufgrund von produktspezifischen Vorkommnissen bei der Spende sowie der Herstellung und der Anwendung von Blutprodukten überwacht und Maßnahmen zur Risikoreduktion ermöglicht, ergreift, koordiniert oder veranlasst. Im Gegensatz zu anderen europäischen Mitgliedstaaten werden im Arzneimittelgesetz (AMG) seit 1976 Blutkomponenten als zulassungspflichtige Arzneimittel definiert. Daher gelten für Blutspendeeinrichtungen im Bereich der Hämovigilanz die gleichen Meldeverpflichtungen wie für andere Arzneimittelhersteller im Bereich der Pharmakovigilanz. Insbesondere schwerwiegende Transfusionsreaktionen sollen erfasst werden, um die Häufigkeit derartiger Komplikationen durch adäquate Maßnahmen zu reduzieren.

Im Jahr 2006 wurde die europäische Richtlinie 2005/61/EG in nationales Recht umgesetzt und die Meldeverpflichtung in § 63i AMG neu geregelt. Neben der klassischen Transfusionsreaktion wurden darin auch schwerwiegende Zwischenfälle (adverse events) sowie Spenderreaktionen als neue meldepflichtige Ereignisse in das Hämovigilanzsystem aufgenommen.

Wesentliche Voraussetzungen für ein funktionierendes Hämovigilanzsystem sind die genaue Dokumentation der unerwünschten Ereignisse auf Seiten der behandelnden Ärzte und der betroffenen Blutspendeeinrichtungen sowie eine standardisierte und transparente Auswertung der gemeldeten Daten auf der Seite des Paul-Ehrlich-Instituts.

Mit dem regelmäßig erscheinenden Hämovigilanzbericht möchte das Paul-Ehrlich-Institut den aktuellen Sicherheitsstandard bei der Transfusion von Blutkomponenten veranschaulichen.

HÄMOVIGILANZBERICHT MIT DATEN AUS DEM JAHR 2021

Der Hämovigilanzbericht 2021 bezieht sich erneut auf ein Jahr, in dem die Bedeutung von SARS-CoV-2 für die Blutsicherheit und Blutversorgung intensiv diskutiert wurde. Da im Blut von SARS-CoV-2-Infizierten ohne Krankheitssymptome keine Virus-RNA nachgewiesen werden konnte

(fehlende Virämie), gibt es auch weiterhin keine Hinweise auf ein Risiko für transfusionsbedingte SARS-CoV-2-Transmissionen.^{2,3} Das Paul-Ehrlich-Institut verweist in diesem Zusammenhang auf die unverändert gültigen Spenderanforderungen, wie sie in der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer beschrieben werden.⁴ Auch eine Rückstellung von Blutspendern nach einer SARS-CoV-2-Impfung ist nach diesen Vorgaben nicht erforderlich.⁵

Mit Blick auf die Sicherheit der Blutprodukte standen in den letzten Jahrzehnten Maßnahmen zur Verminderung des Transmissionsrisikos für pathogene Erreger zu Recht im Vordergrund. Die Sicherheit von Blutprodukten wird jedoch von vielen weiteren Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen z. B. die Vermeidung von Verwechslungen bei der Abnahme von Kreuzblut, die adäquate Auswahl patientenkompatibler Blutprodukte sowie die korrekte Zuordnung des fertigen Produktes zum vorgesehenen Empfänger auf der Station oder in der Praxis. Die Dokumentations- und Meldepflichten von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten dienen in erster Linie dazu, den Sicherheitsstandard von Transfusionen zu gewährleisten und stetig zu verbessern. Der diesjährige Hämovigilanzbericht befasst sich in diesem Zusammenhang schwerpunktmäßig mit dem Thema der ABO-inkompatiblen Fehltransfusionen.

Wie auch in den vergangenen Jahren beeinflusst die teilweise unzureichende Datenqualität die korrekte Einordnung und limitiert damit die Kausalitätsbewertung. In vielen Fällen fehlten hierzu Angaben zur Blutgruppe der transfundierten Präparate, zur Durchführung und zum Ergebnis des Bed-side-Tests. Auch die Angaben zu den Ergebnissen der immunhämatologischen, laborchemischen oder mikrobiologischen Abklärung sind häufig unvollständig. Für die Verbesserung der Datenqualität sind möglichst vollständig ausgefüllte Meldeformulare erforderlich sowie in einzelnen Fällen zusätzliche Unterlagen (z. B. anonymisierte Arztbriefe). Die Meldeformulare wurden 2022 aktualisiert und sind auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Institutes abrufbar,⁶ ebenso finden sich dort auch die aktualisierten Definitionen nichtinfektöser Transfusionsreaktionen in Anlehnung an die IHN-Kriterien.⁷ Trotz der genannten Limitationen ermöglichen die Meldungen gemäß § 63i AMG⁸ die Dokumentation und Bewertung des Sicherheitsstandards von Blutkomponenten in Deutschland sowie eine Bewertung des Nutzens von risikominimierenden Maßnahmen.

Die Methoden der Erfassung und Bewertung können im Hämovigilanzbericht nachgelesen werden. Die wesentlichen Informationen wurden im aktuellen Hämovigilanzbericht¹ unter Punkt 5 zusammengefasst.

REFERENZEN

1. Hämovigilanzbericht 2021: www.pei.de/hv-bericht; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf
2. Corman VM et al.: SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion*. 2020; 60:1119-1122
3. Richter E et al.: Detectable SARS-CoV-2 RNAemia in Critically Ill Patients, but Not in Mild and Asymptomatic Infections. *Transfus Med Hemother*. 2021;48:154-160
4. Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates: www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/service/rechtliches/richtlinie-2002-98-eg-blutrichtlinie-2003-01-27
5. www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?nn=169466&cms_pos=4
6. www.pei.de/haemovigilanz-formulare
7. Definitionen nicht infektiöser Transfusionsreaktionen analog der IHN/ISBT-Definitionen: www.pei.de/haemovigilanz-guideline
8. www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/

FAZIT

- Aufgrund von proaktiven Maßnahmen der Blutspendeeinrichtungen und einer engen Zusammenarbeit mit den Behörden und nationalen Gremien, wie dem Arbeitskreis Blut (AK-Blut), konnte eine Unterversorgung mit Blutkomponenten in Deutschland weitgehend verhindert werden.
- Grundsätzlich ist festzustellen, dass sich aufgrund von Hämovigilanzdaten, die auf Spontanmeldungen beruhen, nur die Meldehäufigkeit, nicht aber die Inzidenz von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen ermitteln lässt.
- 2021 wurden wieder die höchsten Raten schwerwiegender unerwünschter Transfusionsreaktionen (SAR) bezogen auf 10^6 transfundierte Einheiten für akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR) nach Thrombozytenkonzentrat (TK)-Gabe berichtet.
- Die Melderate der Fälle einer transfusionsassoziierten Volumenüberladung nach Erythrozytenkonzentrat (EK)-Gabe ist in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen (2016–2019: 12,96 pro 10^6 EK, 2020–2021: 21,27 pro 10^6 EK).
- Bei den 28 Fällen einer bestätigten blutgruppeninkompatiblen Transfusion von EK kam es bei sechs Empfängern zu lebensbedrohlichen Komplikationen mit drei tödlichen Verläufen.
- Hinsichtlich der transfusionsbedingten Übertragung von pathogenen Erregern kam es zu einem Fall einer Hepatitis-E-Virus (HEV)-Transmission durch zwei Plasmen von unterschiedlichen Spendern und zu fünf bestätigten Übertragungen von bakteriellen Erregern, mit einem tödlichen Verlauf nach einer TK-Gabe. Es wurde keine transfusionsassoziierte Transmission von humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) bestätigt.
- Die häufigsten schwerwiegenden Spende-SAR waren vasovagale Reaktionen mit Synkopen bei 171 von 444 bestätigten Reaktionen. Die schwerwiegendsten Reaktionen waren drei kardiovaskuläre Reaktionen (u. a. eine ausgeprägte Herzrhythmusstörung und ein Herzstillstand mit nachfolgender Reanimation), jeweils im Rahmen von Vollblutspenden.
- 2021 wurden sieben Todesfälle mit einem bestätigten kausalen Zusammenhang zur Transfusion gemeldet. Drei Fälle betrafen blutgruppeninkompatible Fehltransfusionen von EK, zwei betrafen transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)-Ereignisse nach TK-Gabe, ein Fall betraf eine bakterielle Infektion nach Transfusion eines Pool-TK und ein Fall betraf eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung (Transfusion-Associated Circulatory Overload, TACO) nach EK-Transfusion.

// Überwachung der Blutversorgung in Deutschland: Daten auf der Basis der Meldungen nach § 21 TFG und der Daten einer Pilotstudie //

S. FIEDLER

O. HENSELER

M. DOLL

M. HOFFELNER

M. FUNK

(PEI)

Die sichere Versorgung mit Blutprodukten ist ein wichtiger Bestandteil des Gesundheitssystems. Für die Überwachung von Blut und Blutprodukten ist in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, zuständig.

Während der SARS-Epidemie von 2002 bis 2003 kam es zu einem deutlichen Rückgang von Blutspenden von teilweise bis zu 90 Prozent und zu temporären Engpässen bei der Verfügbarkeit von Blutkomponenten. Insbesondere die Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten war eingeschränkt. In dieser Zeit mussten zahlreiche Gegenmaßnahmen ergriffen werden, um die nationale Blutversorgung aufrechtzuerhalten. Eine wesentliche Voraussetzung für die Sicherstellung der zukünftigen Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten ist eine zeitnahe und flächendeckende Dokumentation der Bestände in den Blutspendeeinrichtungen.

Um die Versorgungslage besser beurteilen zu können, wurde von Experten des Paul-Ehrlich-Instituts gemeinsam mit mehreren Blutspendediensten eine Pilotstudie durchgeführt. Ziel der Studie war die wöchentliche Erfassung der verfügbaren Erythrozytenkonzentrate als Indikator für mögliche Engpässe und Signal für die Ergreifung von geeigneten Maßnahmen.

HINTERGRUND

Die Vorgaben zur Qualitätssicherung und Versorgung mit Blutkomponenten sind im Transfusionsgesetz (TFG)¹ und in der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer² festgelegt. Der gesetzlichen Verpflichtung folgend übermitteln die Blutspendeeinrichtungen in Deutschland jährlich ihre Daten zur Gewinnung, Herstellung, Verteilung und Verwendung von Blutkomponenten (§ 21 TFG). Auf der Basis dieser Daten analysierte das Paul-Ehrlich-Institut die Anzahl der Spenden sowie die Produktion und den Verfall von Erythrozytenkonzentraten der letzten 13 Jahre. Die Pro-Kopf-Produktion wurde hierbei durch die Anzahl der hergestellten Blutspenden pro 1.000 Einwohner und die Pro-Kopf-Verteilung durch die Anzahl der ausgelieferten Blutkomponenten pro 1.000 Einwohner definiert.

Ergänzend zu diesen Angaben sammelte das Paul-Ehrlich-Institut im Rahmen einer Pilotstudie die Daten zur aktuellen Versorgungslage. Von November 2021 bis August 2023 wurden wöchentlich die Anzahl der hergestellten Erythrozytenkonzentrate und die Lagerbestände der Erythrozytenkonzentrate aller teilnehmenden Blutspendeeinrichtungen zusammengestellt (Online-Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts). Die Teilnehmer meldeten zudem den blutgruppenspezifischen Anteil sowie die Verfügbarkeit der hergestellten Erythrozytenkonzentrate. Die Berechnung der Zeitdauer (in Tagen) der für die klinische Versorgung ausreichenden Mengen an Erythrozytenkonzentraten, die sogenannte „Reichweite“, erfolgte auf Basis der Verbrauchsdaten aus dem Vorjahr. Als wesentliche Kenngröße für die Versorgungslage diente die Reichweite der O-RhD-positiven Erythrozytenkonzentrate. Bei einer Verfügbarkeit dieser Erythrozytenkonzentrate für drei oder mehr Tage kann nach Einschätzung der Blutspendeeinrichtungen von einer

ausreichenden Versorgungslage ausgegangen werden. Bei einer Unterschreitung der Dreitagesgrenze muss mit Einschränkungen der Versorgung gerechnet werden.

ERGEBNISSE

Datenauswertung der §-21-TFG-Datenbank³

In Deutschland werden die Erythrozytenkonzentrate fast vollständig aus Vollblutspenden hergestellt. Somit entspricht die Entwicklung der produzierten und verteilten Erythrozytenkonzentrate weitgehend der Anzahl der Vollblutspenden.

Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Vollblutspenden in den letzten 13 Jahren. Mit insgesamt 4.927.122 Spenden meldeten die Blutspendeeinrichtungen im Jahr 2011 die größte Anzahl von Vollblutspenden im gesamten Erhebungszeitraum. Seitdem ging die Zahl der Vollblutspenden um 25 Prozent auf 3.702.715 im Jahr 2021 zurück. Die Anzahl der Vollblutspenden pro 1.000 Einwohner sank von 61 im Jahr 2011 auf 44 pro 1.000 Einwohner im Jahr 2021. Im Jahr 2021 kam es erstmals wieder zu einem Anstieg der Anzahl der Vollblutspenden um rund 31.000 Spenden im Vergleich zum Vorjahr.

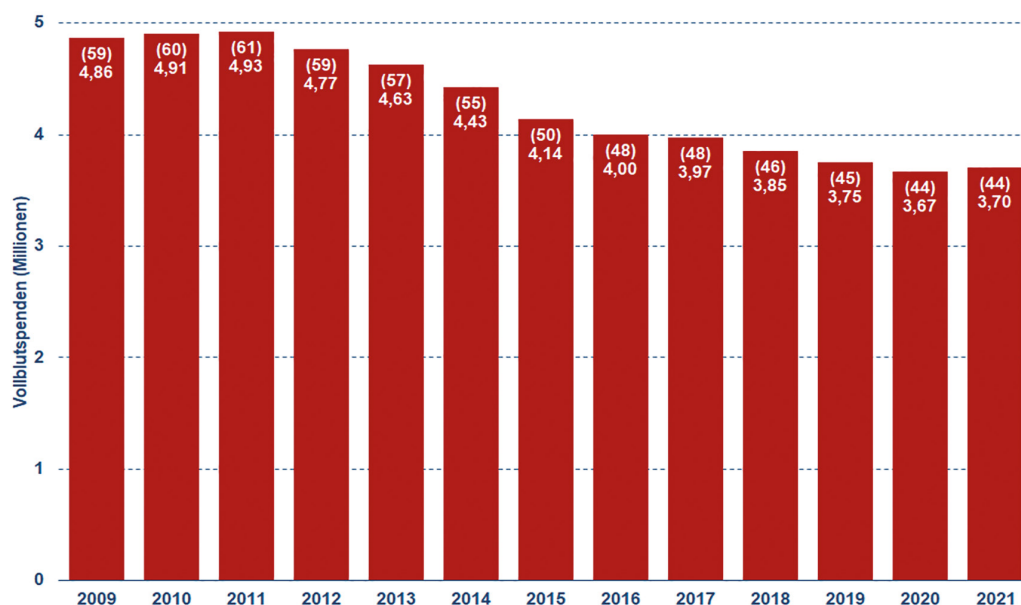


Abbildung 1:
Vollblutspenden von 2009 bis 2021

Anzahl der Vollblutspenden (Millionen) in Deutschland von 2009 bis 2021, Meldungen der Blutspendeeinrichtungen gemäß § 21 des Transfusionsgesetzes. Die Zahlen in Klammern geben die Vollblutspenden pro 1.000 Einwohner an.

Die Anzahl der pro Jahr für die klinische Anwendung abgegebenen Erythrozytenkonzentrate sank von 4,68 Millionen im Jahr 2011 auf 3,42 Millionen im Jahr 2021.⁴ Wie bei den Vollblutspenden ist auch die Produktion von Erythrozytenkonzentraten zwischen 2011 und 2020 um 26,3 Prozent zurückgegangen. In den beiden COVID-19-Pandemiejahren 2020 und 2021 blieb die Anzahl der produzierten und verteilten Erythrozytenkonzentrate konstant. Die Zahl der verteilten Erythrozytenkonzentrate sank von 58 im Jahr 2011 auf 41 pro 1.000 Einwohner im Jahr 2021.⁴

Jedes Jahr verfallen durchschnittlich 2,7 Prozent der produzierten Erythrozytenkonzentrate bei den Blutspendeeinrichtungen, was etwa 111.000 Einheiten entspricht (2009–2021). Zwischen 2009 und 2019 stieg die Verfallsrate von 1,4 auf 3,6 pro 100 hergestellte Erythrozytenkonzentrate. In den beiden Pandemie Jahren 2020 und 2021 sank die Verfallsrate auf 2,8 Prozent im Jahr 2020 und 2,4 Prozent im Jahr 2021. Bei den Gesundheitseinrichtungen stieg die Verfallsrate von 3,3 Prozent im Jahr 2009 auf 4,2 Prozent im Jahr 2019 und ging dann auf 3,7 Prozent im Jahr 2021 zurück. Aufgrund unvollständiger oder fehlender Meldungen muss jedoch bei diesen Angaben von einem gewissen Underreporting ausgegangen werden.

Daten der Pilotstudie

Die an der Pilotstudie teilnehmenden Blutspendedienste decken etwa 77 Prozent der Blutspenden und Blutlieferungen in Deutschland ab. Während des beobachteten Zeitraums von November 2021 bis August 2023 traten relevante Schwankungen des Anteils der Erythrozytenkonzentrate verschiedener Blutgruppen auf. Bezogen auf die Gesamtheit aller Erythrozytenkonzentrate bewegte sich der prozentuale Anteil von O-Rh-positiven Erythrozytenkonzentraten zwischen 35 und 22 Prozent und von O-Rh-negativen Erythrozytenkonzentraten zwischen 17 und 5 Prozent.⁴ Die Zeitdauer der ausreichenden Verfügbarkeit von O-Rh-positiven Erythrozytenkonzentraten (Reichweite) in den Jahren 2021 bis 2023 ist in Abbildung 2 dargestellt.

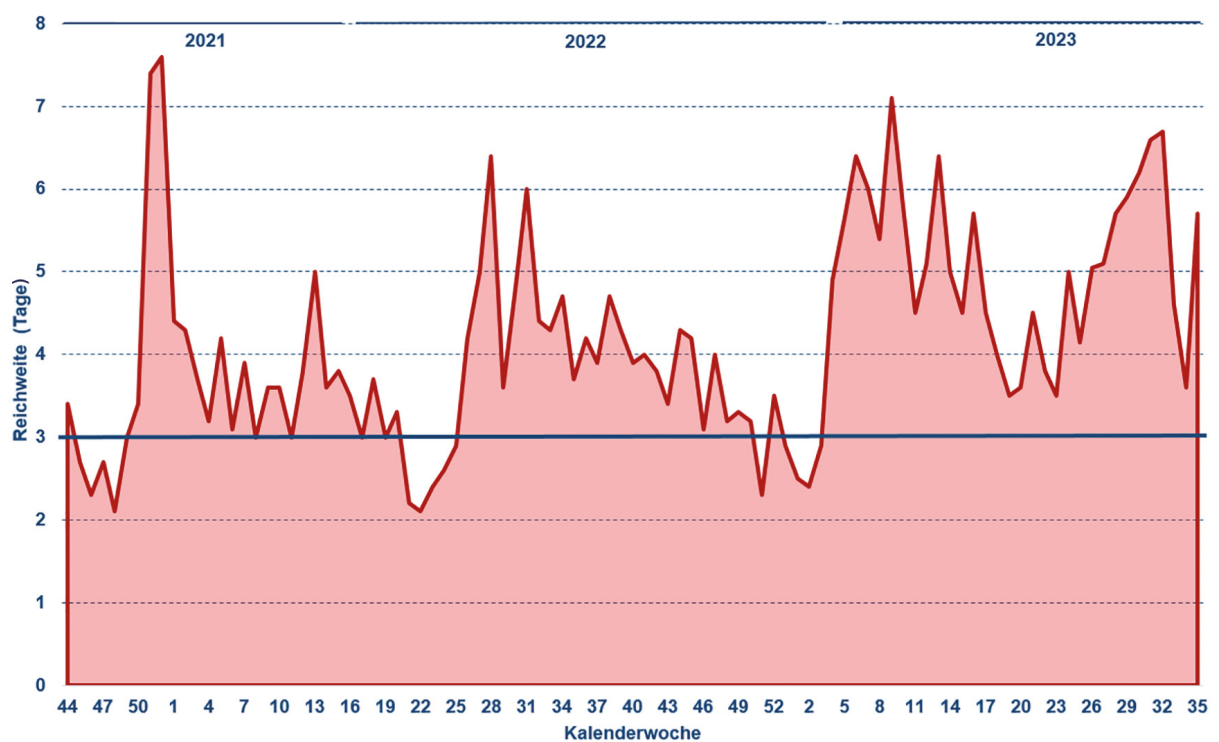


Abbildung 2:

Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten mit der Blutgruppe O Rh positiv (2021–2023)

Gezeigt ist die wöchentlich gemeldete Zeitdauer ausreichender Verfügbarkeit (Reichweite) von O-Rh-positiven Erythrozytenkonzentraten von November 2021 bis August 2023 mit dem vordefinierten Schwellenwert für ein Alarmsignal für einen bestehenden Engpass bei Unterschreiten der Drei-Tages-Reichweite.

Die dunkelrote Linie markiert die durchschnittliche Reichweite der Erythrozytenkonzentratbestände mit Blutgruppe O Rhesus positiv in Tagen. Die durchgehende blaue Linie markiert die Mindestzeitdauer ausreichender Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten für die klinische Versorgung; die dunkelblauen durchgezogenen horizontalen Linien am oberen Rand der Grafik zeigen das jeweilige Kalenderjahr.

Der kritische Grenzwert für die Bestände des Erythrozytenkonzentrates der Blutgruppe O Rh positiv wurde im Dezember 2021 (KW 45–49), im Mai 2022 (KW 21–25) und um den Jahreswechsel Dezember 2022/Januar 2023 (KW 2022/51–2023/4) unterschritten. In diesem Zeitraum lag die Reichweite in einzelnen Einrichtungen bei zwei Tagen und führte zur Einleitung von Korrekturmaßnahmen wie z. B. einen Aufruf zur Teilnahme an kurzfristig angesetzten Blutspendeterminen oder der Verschiebung elektiver chirurgischer Eingriffe in den betroffenen Krankenhäusern.

DISKUSSION

Seit dem Jahr 2000 erhält das Paul-Ehrlich-Institut verlässliche Daten aus einer jährlich durchgeführten Erhebung entsprechend den Vorgaben nach § 21 TFG. Diese Daten bieten eine gute Grundlage, um die Leistungsfähigkeit des deutschen Blutspendewesens zu beurteilen und langfristige Trends bei der Versorgung mit Blut und Blutbestandteilen zu erkennen.

In den letzten zehn Jahren ist ein stetiger Rückgang der Vollblutspenden und damit auch der Anzahl der hergestellten Erythrozytenkonzentrate zu beobachten. Ein wichtiger Grund für den Rückgang könnte eine geringere Nachfrage nach Erythrozytenkonzentraten in Gesundheitseinrichtungen infolge der Einführung von Maßnahmen des Patientenblutmanagements (PBM) sein. Die Stabilisierung der Produktions- und Verbrauchszahlen scheint darauf hinzuweisen, dass die Möglichkeit ressourcenschonender Maßnahmen des PBM weitgehend ausgeschöpft wurden. Andere Autoren sind hingegen der Meinung, dass sich auch in Zukunft noch weitere Einspareffekte erzielen lassen.⁵

Das vorgestellte Monitoring im Rahmen der Pilotstudie wurde über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren durchgeführt und erlaubt erste Rückschlüsse auf die aktuelle Blutversorgungssituation einschließlich saisonaler Schwankungen in Deutschland. Im Mai 2022 meldeten die teilnehmenden Blutspendedienste einen erheblichen Engpass bei der Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten. Die Ursache für diese Knappheit war wahrscheinlich die Häufung von mehreren Feiertagen im Mai sowie die Abwesenheit vieler Spender aufgrund von zweiwöchigen Schulferien (Pfingsten). Auch während der Weihnachtsferien 2021 und 2022 kam es zu passageren Engpässen, die zum Teil durch die Einschränkung elektiver chirurgischer Eingriffe in mehreren Krankenhäusern ausglich werden konnten.

Eine wöchentliche Datenerhebung der national verfügbaren Erythrozytenkonzentrate ermöglicht somit den betroffenen Blutspendeinrichtungen und Behandlungszentren, Korrekturmaßnahmen möglichst zeitnah einzuleiten.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese temporären Maßnahmen in Zukunft nicht ausreichen werden, um eine umfassende Versorgung mit Blutkomponenten sicherzustellen. Der zu erwartende Einfluss des demografischen Wandels auf die Entwicklung der regionalen Blutspenden wurde bereits analysiert. Schönborn et al.⁶ untersuchten in einer Zehnjahres-Längsschnittstudie die Charakteristika der Transfusionsempfänger in allen Krankenhäusern des Landes Mecklenburg-Vorpommern. Eichler et al.⁷ wertete retrospektive Daten zur aktuellen und zukünftigen Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten im Bundesland Saarland aus, um den aktuellen und zukünftigen Bedarf an Erythrozyten in den betroffenen Krankenhäusern zu ermitteln. Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, dass aufgrund des starken demografischen Wandels mit dem erhöhten Risiko von Versorgungsengpässen zu rechnen ist.

REFERENZEN

1. Deutsches Transfusionsgesetz: www.gesetze-im-internet.de/tfg
2. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten: www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie-zur-gewinnung-von-blut-und-blutbestandteilen-und-zur-anwendung-von-blutprodukten-richtlinie-haemotherapie
3. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz: www.pei.de/21tfg-berichte
4. Fiedler SA et al.: Monitoring Blood Supply in Germany: A Regulatory Perspective. *Transfus Med Hemother.* 2023;50(2):129-134
5. Schlesinger T et al.: Coronavirus threatens blood supply: patient blood management now! *Ann Surg.* 2020;272(2):e74
6. Schönborn L et al.: Characteristics of recipients of red blood cell concentrates in a German federal state. *Transfus Med Hemother.* 2020;47(5):370-377
7. Eichler H et al.: Population-based analysis of the impact of demographics on the current and future blood supply in the Saarland. *Transfus Med Hemother.* 2021;48(3):175-182
8. Blood contingency and preparedness plan: www.edqm.eu/en/blood-supply-contingency-and-emergency-plan-b-scep

FAZIT

Auf europäischer Ebene wird bereits die Notwendigkeit eines Notfall- und Bereitschaftsplans für Blut einschließlich eines Frühwarnsystems vorgeschlagen. In einem Notfall- und Bereitschaftsplan für Blut wird den EU-Mitgliedstaaten empfohlen, die Blutversorgung zu überwachen und die Einführung geeigneter Korrekturmechanismen zu diskutieren.⁸

In Deutschland wurde eine jährliche Meldung der Herstellungs- und Verbrauchsdaten von Blutkomponenten etabliert. Für die Prävention von saisonalen Engpässen gibt es bisher jedoch nur regionale Strategien.

Ein automatisiertes Meldesystem könnte eine langfristige und besser abgestimmte Sicherung der Blutversorgung gewährleisten. Um eine effiziente Versorgungsstrategie für Deutschland zu entwickeln, ist in jedem Fall eine enge Zusammenarbeit aller Beteiligten erforderlich.

// Arzneimittelspezifische Kommunikation des BfArM zu Anwendungsrisiken //

S. BERGNER

T. GRÜGER

M. HUBER

W. LÜTKEHERMÖLLE

N. PAESCHKE

H. PALISSA

K. STEPHAN

S. CIBURA

(BfArM)

Informationen zu Anwendungsrisiken von Arzneimitteln müssen die betroffenen Patienten und die Angehörigen der Heilberufe schnell und gezielt erreichen. Voraussetzung hierfür ist eine aktive Kommunikation, die eine direkte Kontaktpflege zu Fachkreisen sowie Presse- und Öffentlichkeitsarbeit mit einschließt. Im Mittelpunkt stehen die Beschreibung möglicher Risiken der Arzneimitteltherapien und die Empfehlungen, die das Anwendungsrisiko reduzieren sollen. Neben der Vermittlung von Inhalten müssen auch Aufgaben und Ziele der Behörde sowohl den Angehörigen der Fachkreise als auch der interessierten Öffentlichkeit dargelegt werden, um Vertrauen in das behördliche Handeln zu erreichen; eine Voraussetzung für die notwendige Compliance. Etablierte Instrumente der Risikokommunikation sind Rote-Hand-Briefe (RHB), Risikomanagementpläne und Schulungsmaterialien; sie beinhalten aber auch breiter angelegte Kommunikationskanäle wie die Websites der Behörden und die Pressearbeit.

Entscheidungen der Arzneimittelbehörden im Bereich der Pharmakovigilanz haben oft eine besondere Bedeutung für die betroffenen Patienten beziehungsweise deren Angehörige und rufen in der Öffentlichkeit deshalb ein großes Interesse hervor. Dadurch ist die erfolgreiche Risikokommunikation häufig mit besonderen Herausforderungen verbunden.

Die Definition des Begriffs Pharmakovigilanz der Weltgesundheitsorganisation (WHO) macht deutlich, dass Risikokommunikation zentraler Bestandteil der Pharmakovigilanz ist: „Science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine-related problem.“¹ Nicht nur das Erkennen und Bewerten möglicher Risiken, sondern auch das Verstehen der Zusammenhänge, um Strategien zur Vermeidung von Anwendungsrisiken zugelassener Arzneimittel zu entwickeln, ist grundlegend für die Erreichung der Ziele der Pharmakovigilanz. Im Fokus stehen zum einen die in der Zulassung beschriebenen Anwendungen, zum anderen mögliche Risiken, die sich aus dem Off-Label-Use oder aus dem Medikationsprozess heraus ergeben können. Die Kenntnis möglicher Anwendungsrisiken ist dabei Voraussetzung für deren Vermeidung. Die Kommunikation bekannt gewordener Risiken und die schnelle Bereitstellung dieser Informationen gehören zu den Kernaufgaben der Pharmakovigilanz, um Risiken möglichst zu reduzieren. Die Risikokommunikation richtet sich daher an einen breiten Adressatenkreis und dient dem vorbeugenden Gesundheitsschutz von Patienten.

Das Kommunikationsangebot umfasst dabei sowohl allgemeine Informationen, die auf der Website des BfArM verfügbar sind, als auch Materialien, die Patienten ggf. gezielt ausgehändigt werden können. Übergeordnete Aspekte der aktiven Kommunikation, die über die arzneimittelbezogene Kommunikation hinausgeht, werden durch die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit vermittelt. Dies betrifft auch Fragestellungen aus dem öffentlichen bzw. medialen Raum.

GESETZLICHE GRUNDLAGEN

Die Europäische Union hat regulatorische Instrumente entwickelt, die eine risikoadaptierte Kommunikation erlauben. Die verschiedenen Instrumente sind dabei gesetzlich verankert. Das BfArM ist dabei in das europäische Netzwerk der für die Zulassung und Pharmakovigilanz zuständigen nationalen Behörden eingebunden. Die zunehmende europäische Harmonisierung von Zulassungsentscheidungen und Maßnahmen zur Minimierung von Risiken bei der Anwendung von Arzneimitteln stellt sicher, dass Risikoinformationen innerhalb der EU inhaltlich weitgehend gleich zur Verfügung gestellt werden und sich meist nur in einzelnen Punkten im Hinblick auf zu beachtende nationale Besonderheiten des jeweiligen Gesundheitssystems unterscheiden.

Die Regelungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG)² basieren auf der europäischen Gesetzgebung, der Richtlinie 2001/83/EG³ und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie der europäischen Leitlinie des Good Vigilance Practice Guide⁴ (GVP, insbesondere GVP-Modul V⁵, XV⁶ und XVI⁷) sowie der SmPC-Guideline⁸. Die europäischen Regelungen sind im AMG in den §§ 11 und 11a (Packungsbeilage und Fachinformation) sowie im § 34 (Information der Öffentlichkeit) umgesetzt worden. Die Einrichtung eines Internetportals, die Publikation der Zusammenfassungen von Risikomanagementplänen sowie allgemein von Bedenken aus dem Bereich der Pharmakovigilanz sind in § 34 Abs. 1a AMG festgelegt. Zu letzteren Informationen gehört die i. d. R. EU-weit abgestimmte Direct Healthcare Professional Communication (DHPC); in Deutschland als sog. Rote-Hand-Briefe (RHB) seit vielen Jahren etabliert. § 34 Abs. 1f und 1h AMG ermöglicht, auch behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial sowie Rote-Hand-Briefe über das o. g. Portal zur Verfügung zu stellen.

KOMMUNIKATION ZU ANWENDUNGSRISIKEN VON ARZNEIMITTELN

Patienten und Angehörige der Heilberufe sollten über sämtliche Eigenschaften, identifizierte Risiken, Warn- und Anwendungshinweise sowie Wechselwirkungen vor Verschreibung und Anwendung im Rahmen der zugelassenen Anwendungsgebiete informiert sein. Die Produktinformationen, d. h. Packungsbeilagen und Fachinformationen, geben den Patienten sowie den Fachkreisen Auskunft, wie ein Arzneimittel u. a. bestimmungsgemäß anzuwenden ist. Pharmazeutische Unternehmen erstellen diese Informationen in Absprache mit den Zulassungsbehörden. Sie sind verpflichtet, diese gemäß AMG kontinuierlich an den aktuellen wissenschaftlichen Stand anzupassen. Die zuständigen Behörden wie das BfArM überwachen die zugelassenen Arzneimittel und ordnen bei Bedarf Aktualisierungen der Produktinformationen an. Sie sind dabei national oder europäisch – durch das Netzwerk der Zulassungsbehörden der Mitgliedsländer und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) – wissenschaftlich geprüft und genehmigt.

PRODUKTINFORMATIONEN UND ROTE-HAND-BRIEFE (RHB)

Informationstexte sind wichtig, um die Risiken von Arzneimitteln zu kommunizieren und risikominimierende Maßnahmen zu beschreiben. Sie ermöglichen es den Anwendern, Nutzen und mögliche schädliche Wirkungen entsprechend dem jeweiligen aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand abzuwägen und vor der Verschreibung und Anwendung eines Arzneimittels angemessen zu berücksichtigen.

Produktinformationen müssen sprachlich an die jeweiligen Zielgruppen angepasst werden, um die Verständlichkeit zu gewährleisten. Sie müssen neben den Anforderungen an die Aktualität auch den Anforderungen an die europaweite Standardisierung und Aufbereitung der Texte genügen, was teilweise zu Problemen bei der Gestaltung der Produktinformationstexte in ihrer bisherigen Papierform führt.

Die zunehmende Nutzung digitaler Endgeräte und damit einhergehender digitaler Angebote hat zur Folge, dass Produktinformationstexte zunehmend auch in digitaler Form online oder per App bereitgestellt werden (z. B. europaweites Projekt GI 4.0).^{9, 10} Wesentliche Vorteile gegenüber der Papierversion sind die vereinfachte und schnelle Aktualisierung der Texte, die elektronischen Möglichkeiten der Strukturierung und Lesbarkeit sowie der gezielte Zugriff auf einzelne Inhalte. Integrierte QR-Codes ermöglichen eine einfache Verlinkung zu weiterführenden Informationen.

Die Erstellung und der Versand von Rote-Hand-Briefen erfolgt gemäß den EU-Richtlinien für Gute-Pharmakovigilanzpraxis, dem GVP-Modul XV – Safety Communication.⁶ Als Instrument der Risikokommunikation informieren sie Ärzte und Apotheker, aber auch Pflegepersonal oder Therapeuten schnell und gezielt über neue, bisher unbekannte Anwendungsrisiken oder therapierelevante Änderungen des Risikoprofils. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn die Risikoinformation aufgrund des Druckprozesses noch nicht in den Informationstexten der Papierversion enthalten ist. Zur Veröffentlichung solcher Informationen, wie z. B. über neue Kontraindikationen, neue Warnhinweise oder einen Rückruf der Zulassung wegen eines Qualitätsmangels, ist der pharmazeutische Unternehmer nach § 11a Abs. 2 AMG² verpflichtet. Häufig stammen diese Informationen aus Ergebnissen von Risikobewertungsverfahren (sog. Referrals), der Beurteilung von periodischen Sicherheitsberichten oder der Signalbewertung.

Informationsbriefe hingegen informieren die Fachkreise über relevante Änderungen zum Risikoprofil, die jedoch nicht unmittelbar therapierelevant sind. Sie tragen nicht das für RHB übliche Rote-Hand-Symbol (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Rote-Hand- und
Blaue-Hand-Symbol



Im Gegensatz zu Informationsbriefen müssen Inhalt und Adressatenkreis von RHB von den pharmazeutischen Unternehmen mit der zuständigen Landes- oder Bundesoberbehörde abgestimmt werden, um die Objektivität des Inhalts sicherzustellen und irreführende oder werbende Formulierungen zu vermeiden. Der Versand selbst erfolgt durch den pharmazeutischen Unternehmer

oder koordiniert durch die Verbände der pharmazeutischen Industrie. Weitergehende Informationen zu Rote-Hand-Briefen finden sich in einer Publikation im Bulletin für Arzneimittelsicherheit.¹¹

Zukünftig sollen RHB verpflichtend in elektronischer Form in Praxissoftware zur Verfügung gestellt werden. Im Sozialgesetzbuch V¹² sind die dafür notwendigen gesetzlichen Regelungen bereits umgesetzt (vgl. Abschnitt Schulungsmaterial). Die digitale Bereitstellung der RHB wird auch mit der Nationalen Agentur für Digitale Medizin (gematik) im Rahmen der Telematikinfrastruktur diskutiert.

RISIKOMANAGEMENTSYSTEM UND RISIKOMANAGEMENTPLAN

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels liegen in der Regel nur Daten aus der klinischen Entwicklung vor. So sind u. a. aus ethischen Gründen bestimmte Anwendergruppen in Zulassungsstudien oft unterrepräsentiert. Aus methodischen Gründen ist es auch praktisch unmöglich, alle Risiken der Anwendung zum Zeitpunkt der Zulassung zu ermitteln oder zu beschreiben.

Die Zulassungsinhaber sind nach den nationalen und den seit Juli 2012 geltenden europäischen rechtlichen Regelungen verpflichtet, für jedes neu oder unter bestimmten Voraussetzungen auch für bereits

vor diesen Stichtagen zugelassene Arzneimittel ein Risikomanagementsystem zu betreiben.^{13, 14} Dieses beschreibt Aktivitäten und Maßnahmen zur zeitnahen Klärung von Wissenslücken und bedeutsamen Anwendungsrisiken, die einen wesentlichen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben oder aus denen sich nach weiterer Abklärung ein solcher Einfluss ergeben könnte. Sie können sich z. B. auf Häufigkeit, Schwere und Risikofaktoren beziehen, aber auch darauf, wie wesentliche Risiken vermieden oder zumindest minimiert werden können.

Die zur weiteren Charakterisierung erforderlichen Maßnahmen gehen oft über die routinemäßige Pharmakovigilanz hinaus. Ein wirksames Instrument ist dabei die Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS). Mit einer PASS kann auch beurteilt werden, ob zusätzlich getroffene Maßnahmen zur Risikominimierung, wie Schulungsmaterialien oder Rote-Hand-Briefe, hinreichend wirksam gewesen sind.

Die ausführliche Beschreibung dieses Risikomanagementsystems ist der Risikomanagementplan (RMP),^{15, 16} der ein integraler Bestandteil jeder neuen nationalen oder europäischen Arzneimittelzulassung ist. Er wird während des gesamten Lebenszyklus der Zulassung aktualisiert, wobei die Erkenntnisse aus den durchgeführten Untersuchungen oder auch neu bekannt gewordenen Anwendungsrisiken berücksichtigt werden (Abbildung 2).



Abbildung 2:
Zyklus des Risiko-
managements
Quelle: EMA¹⁷

Struktur und Inhalt eines RMP sind im Modul V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis detailliert festgelegt und in einer Publikation im Bulletin für Arzneimittelsicherheit näher erläutert.¹⁸ Die Zusammenfassung der Pläne wird für zentral zugelassene Arzneimittel auf der EMA-Website oder für nicht zentral zugelassene Arzneimittel auf der des BfArM veröffentlicht. Diese Informationen sind somit Teil der Risikokommunikation der Behörden.

PHARMAKOVIGILANZFORSCHUNG

Von den Überwachungsbehörden werden vor allem bei Wirkstoff- bzw. Arzneimittelgruppen-übergreifenden Fragestellungen ergänzende Studien initiiert. EU-weit werden Forschungsprojekte zum Risikobe-

REFERENZEN

1. World Health Organization (WHO): The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Genève: WHO; 2002
2. www.gesetze-im-internet.de/amg_1976 (abgerufen am 02.06.2023)
3. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en (abgerufen am 02.06.2023)
4. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices (abgerufen am 02.06.2023)
5. EMA/838713/2011 Rev 2*. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2).
6. EMA, HMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module XV – Safety communication (Rev 1). EMA/118465/2012 Rev 1; www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xv-safety-communication-rev-1_en.pdf (abgerufen am 02.06.2023)
7. EMA, HMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). EMA/204715/2012 Rev 2; www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf (abgerufen am 02.06.2023)
8. European Commission: A GUIDE-LINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC). September 2009. Revision 2; https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/sumpc_guideline_rev2_en.pdf (abgerufen am 02.06.2023)
9. Rote Liste® Service GmbH: GI 4.0; www.gebrauchsinformation4-0.de (abgerufen am 02.06.2023)
10. Lang G: Product Information 4.0 – Gebrauchsinformation 4.0 (GI 4.0). Digital Product Information System for Pharmaceuticals; www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-product-information-40-gebrauchsinformation-40-gi-40-g-lang_en.pdf (abgerufen am 02.06.2023)

wusstsein und zur Adhärenz finanziert, um u. a. die Unterschiede zwischen den Zielgruppen in Europa zu untersuchen.¹⁹

Die vom BfArM geförderten externen Forschungsprojekte zur Pharmakovigilanz berücksichtigen insbesondere die deutsche Situation. Anhand ihrer Ergebnisse lässt sich abschätzen, ob es in Deutschland einen Anpassungsbedarf in der Risikokommunikation gibt. Eine Auswahl dieser Projekte ist in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle: Pharmakovigilanzförderprojekte des BfArM zur Überprüfung der Effektivität der Risikokommunikation und der Maßnahmen zur Minimierung von Arzneimittelrisiken

Quelle: BfArM

Projekttitle	Projektnehmer	Weiterführende Informationen
Entwicklung der Ordnungsweise von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva vor und nach dem EMA-Risikobewertungsverfahren 2013/2014 auf der Basis von Krankenkassendaten	PMV forschungsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln	20, 21
Analyse der Ordnungsweise von Valproat und Valproat verwandten Substanzen sowie oralen Antiepileptika im zeitlichen Trend mit besonderem Fokus auf Frauen im gebärfähigen Alter auf der Basis von Krankenkassendaten	PMV forschungsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln	22
Überprüfung der Effektivität von Risikominimierungsmaßnahmen bei teratogenen Substanzen in der Schwangerschaft	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin	23
Verordnung von teratogenen Substanzen bei Frauen im gebärfähigen Alter auf der Basis von Krankenkassendaten	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen	24

SCHULUNGSMATERIAL

Die Produktinformationen allein reichen nicht immer aus, um die mit der Anwendung von Arzneimitteln verbundenen Risiken zu minimieren. Daher wird in bestimmten Fällen als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme, die im RMP (siehe oben) dokumentiert und im Einvernehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde erstellt wird, die Erarbeitung von Schulungsmaterial (educational material) gegenüber dem Zulassungsinhaber angeordnet. Die Bereitstellung bzw. Verwendung des genehmigten Aufklärungsmaterials ist eine Voraussetzung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels.

Aufbau und Zweck des Schulungsmaterials sind im GMP-Modul XVI (risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators) festgelegt; die wesentlichen Inhalte leiten sich von den im RMP (GVP-Modul V) beschriebenen signifikanten Risiken ab. Das Schulungsmaterial kann auch unabhängig vom RMP eigenverantwortlich vom Zulassungsinhaber erstellt werden. Allerdings werden nur Schulungsunterlagen, die von den Behörden angeordnet und regelmäßig überprüft werden, mit dem Blaue-Hand-Symbol versehen (Abbildung 1).²⁵

Die Schulungsmaterialien werden zielgruppenorientiert für Patienten sowie Angehörige der Heilberufe erstellt und fokussieren auf die Minimierung von besonders bedeutsamen Risiken, deren Vermeidung in

11. Dimitrova G: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als Teil der Risikokommunikation resultierend aus europäischen Risikobewertungsverfahren und ihre nationale Umsetzung in Deutschland als Rote-Hand-Brief. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;2:21-30
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung und GKV-Spitzenverband: Anforderungskatalog nach § 73 SGBV für Verordnungssoftware, Anlage 23 zu § 29 Bundesmangelvertrag – Ärzte
13. § 63b Abs. 2 Nr. 4 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
14. Art. 6 Abs. 1 Verordnung (EG) Nr. 726/2004
15. GVP Annex I – Definitions (Rev. 4)
16. § 4 Abs. 37 AMG
17. EMA: Good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev. 1); www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev1-superseded_en.pdf (abgerufen am 02.06.2023)
18. Wittenberg I et al.: Der Risikomanagementplan: Neufokussierung durch die zweite Revision des Moduls V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2020;2:20-28; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/_node.html (abgerufen am 02.06.2023)
19. EMA: Big data. www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data (abgerufen am 02.06.2023)
20. Becker S: Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2017;2:3-12; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/_node.html (abgerufen am 02.06.2023)
21. Selke Krulichová I et al.: Impact of EU risk assessment process and administrative regulations for manufacturers of combined hormonal contraceptive prescribing. An analysis of developments in Germany and the implications. Curr Med Res Opin. 2019;35(4):697-704

der medizinisch-pharmazeutischen Praxis strikt zu beachten ist. Eine Analyse des BfArM aus dem Jahr 2018²⁶ ergab, dass Schulungsmaterialien vor allem Medikationsfehler (nicht angemessen beachtete Dosierungs-, Anwendungs-, Verordnungshinweise, Vorgaben zum Therapiemonitoring, Umstellungs-, Rekonstitutionshinweise)^{27, 28}, durchzuführende Laborwertkontrollen, Wechselwirkungen oder die Gefahren von Überdosierungen thematisieren. Eine besondere Bedeutung kommt sogenannten Schwangerschaftsverhütungsprogrammen zu, in denen die Patientinnen und ggf. ihre Partner explizit über das teratogene Potenzial des jeweiligen Wirkstoffs informiert und auf die Notwendigkeit der Schwangerschaftsverhütung hingewiesen werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die detaillierte Beschreibung zur Anwendung des Medikaments zur Vermeidung von Medikationsfehlern.

Als Instrument der Risikokommunikation in der medizinischen und pharmazeutischen Praxis muss Schulungsmaterial einfach zugänglich sein. Aus diesem Grund werden alle Schulungsmaterialien auf den Websites der Zulassungsinhaber sowie auf denen der zuständigen Bundesoberbehörden (§ 34 Abs. 1f AMG) veröffentlicht.^{29, 30} Die rechtliche Verpflichtung zur Verteilung dieser Informationen liegt jedoch beim pharmazeutischen Unternehmen, das dem BfArM einen Kommunikationsplan zur Genehmigung vorlegen muss, in dem die Art und Weise der Verteilung unter Berücksichtigung der Zielgruppen festgelegt wird.

Durch die Änderungen der §§ 73 Abs. 9 SGB V und 34 Abs. 1f AMG³¹, die u. a. vom BfArM angestoßen wurden, wird die Verfügbarkeit von Schulungsunterlagen in Praxissoftwaresystemen ab dem 01.10.2023 verpflichtend sein, was als wichtiger Schritt im Sinne einer weiteren Verbesserung der Patientensicherheit zu werten ist. Die diesbezüglichen Regelungen der Elektronischen Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) treten zum 1.10.2023 in Kraft.³²

Bbeauftragtes gedrucktes Schulungsmaterial muss bei der Neueinführung eines Arzneimittels sowie später auf Anfrage per Post verteilt werden, auch wenn es elektronisch verfügbar ist. Weitere Kommunikationsformate sind Schulungsvideos und -audios sowie Präsenzs Schulungen durch den pharmazeutischen Außendienst.

RISIKOKOMMUNIKATION DURCH DAS NETZWERK DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-BEHÖRDEN

Die nationale Risikokommunikation ist in das Netzwerk der europäischen Arzneimittelbehörden integriert. Bei der EMA wurde 2012 der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) eingerichtet, der sich mit Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln befasst. Zu seinen expliziten Aufgaben gehört die Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen (Verordnung [EG] Nr. 726/2004 [in der geänderten Fassung]). Die EMA ist für die Koordinierung dieser Kommunikation zuständig, die hauptsächlich über ihre Website erfolgt.

Die Tagesordnung der PRAC-Sitzungen wird auf der EMA-Website veröffentlicht und informiert über mögliche neue Arzneimittelrisiken, die zur Diskussion stehen. Darüber hinaus wird in Form der Meeting Highlights über Themen von besonderem öffentlichen Interesse berichtet, z. B. zum Abschluss eines Referrals oder zu Empfehlungen aus Signalverfahren. Weitere Einzelheiten und Hintergrundinformationen werden in den Meeting Minutes nach ihrer Verabschiedung veröffentlicht. Diese regelmäßigen Veröffentlichungen werden durch Ad-hoc-Risikomitteilungen zu aktuellen Themen ergänzt.

Inhalt und Zeitpunkt einer Risikokommunikation der EMA werden im Voraus mit den nationalen Behörden abgestimmt, um eine EU-weit zeitgleiche Kommunikation und einheitliche Informationen zu allen auf europäischer Ebene erörterten Fragen zu gewährleisten. Diese Informationen werden vom BfArM aufgegriffen und für die Situation in Deutschland aufbereitet.

22. PMV forschungsgruppe: Analyse der Verordnungsweise von Valproat und verwandten Substanzen im zeitlichen Trend.
www.pmvforschungsgruppe.de/projekte/valproat.html (abgerufen am 02.06.2023)

23. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie – Charité – Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum: www.embryotox.de/das-institut/forschung/projekte/ (abgerufen am 02.06.2023)

24. Haug U: Verordnung von teratogenen Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2020;4:4-9; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/_node.html (letzter Zugriff: 02.06.2023)

25. BfArM: Flyer „Blaue Hand“ – Logo zur Kennzeichnung von angeordnetem und behördlich genehmigtem Schulungsmaterial.
www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer_BlaueHand.html (abgerufen am 31.01.2022)

26. Gassen J, Leutenantsmeyer T, Schaefer J, Palissa H: Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – eine Bestandsaufnahme. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;1:28-36; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/_node.html (abgerufen am 02.06.2023)

27. Aly AF: Definitionen zur Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis. 2015;42:99-104(3); www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201503/099.pdf (abgerufen am 02.06.2023)

28. EMA: Good practice guide on recording, coding reporting and assessment of medication errors. 23. October 2015, EMA/762563/2014

29. BfArM: Schulungsmaterial.
www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html (abgerufen am 02.06.2023)

30. PEI: Schulungsmaterial.
www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html (abgerufen am 02.06.2023)

WEBSITE UND WEITERE MEDIEN

Mit mehr als 35.000 Seiten ist die Website des BfArM die wichtigste Informationsquelle über die Behörde und ihre Aufgaben. Sie bietet Inhalte, die auf die Bedürfnisse der Zielgruppen zugeschnitten sind.

Obwohl die meisten der abgefragten Informationen fachlich-regulatorischer Natur sind, nutzen auch immer mehr Bürger diese Seiten. Ihr Anteil an den Nutzern der BfArM-Website ist von sieben Prozent im Jahr 2011 auf 17 Prozent im Jahr 2019 gestiegen. So wurde beispielsweise eine eigene Seite mit Hinweisen rund um die richtige Nutzung von Corona-Masken im Januar 2021 rund 1,6 Millionen Mal aufgerufen.

Grundsätzlich suchen die Menschen zunehmend im Internet nach Informationen zu Krankheitsbildern oder Gesundheitsthemen, und die Suchergebnisse haben wiederum einen ganz konkreten Einfluss auf das Handeln der Bevölkerung.³³ Diesem Anspruch wird das BfArM unter anderem mit einem eigenen Bereich für Bürger auf der Website gerecht. Dort werden grundlegende Themen und Aufgaben in verständlicher Form erklärt.³⁴

Bei der Nutzung sozialer Medienkanäle für die Risikokommunikation ist es wichtig, Vertrauen in den Absender der Informationen aufzubauen und die Plattform als zuverlässige Informationsquelle zu etablieren. Soziale Medienplattformen wie X (ehemals Twitter) bringen jedoch eine zusätzliche Dynamik mit sich, da sie den Nutzern die Möglichkeit bieten, direkt mit dem Absender der Informationen in Kontakt zu treten. Öffentlich sichtbare Fragen, Kritik und Fehlinformationen erfordern ein angemessenes Community-Management. Diese Medien können auch genutzt werden, um Fragen und Themen, die in der Öffentlichkeit diskutiert werden, zu antizipieren und eigene Kommunikationsstrategien zu entwickeln.

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit dient der Kommunikation der Pharmakovigilanz-Aktivitäten des BfArM und des PEI. Es enthält wissenschaftliche Beiträge zu Arzneimittelrisiken und Methoden der Pharmakovigilanz sowie zum regulatorischen Hintergrund der Pharmakovigilanz-Aktivitäten beider Behörden und berichtet auch über Risikoinformationen von nationalen und europäischen Behörden. Die Publikation geht auf eine Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit im Rahmen des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland³⁵ zurück und richtet sich an Patienten, die interessierte Öffentlichkeit und Angehörige der Gesundheitsberufe; es erscheint vierteljährlich in gedruckter und elektronischer Form.³⁶

FAZIT

Bei der Risikokommunikation zu Arzneimitteln steht für das BfArM die gezielte Bereitstellung von Informationen über die Risiken und deren Minimierung bei der Anwendung im Vordergrund. Diese Informationen richten sich direkt an die Angehörigen der Heilberufe und die Patienten. Je nach Anwendungsrisiko ist die Wahl des geeigneten Instruments von großer Bedeutung.

Die produktspezifischen Informationen umfassen zum einen die Fach- und Gebrauchsinformationen. Diese Produktinformationen sind wichtig, um die Risiken von Arzneimitteln zu kommunizieren und Maßnahmen zur Risikominimierung zu beschreiben. Sie ermöglichen es den Anwendern, Nutzen und mögliche schädliche Wirkungen entsprechend dem jeweiligen aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu beurteilen und angemessen zu berücksichtigen, bevor sie ein Arzneimittel verschreiben und anwenden.

31. Gesetz zur digitalen Modernisierung von Versorgung und Pflege (Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungs-Gesetz-DVPMG, Bundesgesetzblatt Jg. 2021, Teil I, Nr. 28, Bonn, am 08.06.2021)

32. www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/elektronische-arzneimittelinformationen-verordnung-eamiv.html (abgerufen am 02.06.2023)

33. gesund.bund.de: <https://gesund.bund.de/ueber-uns/ueber-gesund-bund-de#ueber-gesundbundde> (abgerufen am 02.06.2023)

34. BfArM: Für Gesundheit. Mit Sicherheit. www.bfarm.de/DE/Buergerbereich/node.html (abgerufen am 02.06.2023)

35. AMTS: 1. Aktionsplan (2008/2009). www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2008-2009/index.html (abgerufen am 02.06.2023)

36. BfArM: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/node.html (abgerufen am 02.06.2023)

37. Bergner S et al.: Instrumente behördlicher Kommunikation zu Anwendungsrisiken von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2022;65:567-576

Als Instrument der Risikokommunikation informieren darüber hinaus die Rote-Hand-Briefe die Angehörigen der Heilberufe schnell und gezielt über neue, bisher unbekanntere Anwendungsrisiken oder therapierelevante Änderungen des Risikoprofils. Zur Veröffentlichung solcher Informationen ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet. Informationsbriefe hingegen informieren die Fachkreise über relevante Änderungen zum Risikoprofil, die jedoch nicht unmittelbar therapierelevant sind. Diese Informationen werden zunehmend auch in digitaler Form zur Verfügung stehen.

Der Risikomanagementplan ist eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagementsystems für ein Arzneimittel, das vom pharmazeutischen Unternehmen zu betreiben ist. Dieser Plan beschreibt Aktivitäten und Maßnahmen zur zeitnahen Klärung von Wissenslücken und bedeutenden Anwendungsrisiken, die einen wesentlichen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis oder nach weiterer Abklärung haben könnten.

Schulungsmaterialien zu Arzneimitteln werden zielgruppenorientiert für Patienten sowie Angehörige der Heilberufe erstellt und fokussieren auf die Minimierung von besonders bedeutsamen Risiken, die in der medizinisch-pharmazeutischen Praxis strikt vermieden werden müssen. Ihre inhaltlichen Schwerpunkte richten sich oft auf Medikationsfehler.

Mit mehr als 35.000 Seiten ist die Website des BfArM die wichtigste Informationsquelle über die Behörde und ihre Aufgaben. Sie bietet Inhalte, die auf die Bedürfnisse der Zielgruppen zugeschnitten sind. Das BfArM nutzt auch soziale Medienkanäle, um Fragen und Themen, die in der Öffentlichkeit diskutiert werden, zu antizipieren und eigene Kommunikationsstrategien zu entwickeln.

Darüber hinaus dient das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit u.a. mit wissenschaftlichen Beiträgen und Informationen zu Methoden der Pharmakovigilanz sowie zum regulatorischen Hintergrund der Kommunikation des BfArM und des PEI.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) informiert auf der EMA-Website durch seine Sitzungsagenda über die potenziellen Risiken neuer Arzneimittel, die zur Diskussion stehen, durch die Veröffentlichung der Meeting Highlights zu Themen von besonderem öffentlichen Interesse und der Meeting Minutes mit Hintergrundinformationen. Diese regelmäßigen Veröffentlichungen werden durch Ad-hoc-Risikomitteilungen zu aktuellen Themen ergänzt.

Die geschilderten Kommunikationsmaßnahmen werden von den regulatorischen Behörden hinsichtlich ihrer Effektivität im Einzelfall durch geeignete Pharmakovigilanzforschungsprojekte untersucht und entsprechend deren Ergebnissen angepasst.

Darüber hinaus wird der Austausch zwischen den Bundesoberbehörden und den Gesundheitsberufen, vertreten durch ihre Arzneimittelkommissionen und Berufsverbände, weiter intensiviert werden, um die behördliche Kommunikation noch besser an die praktischen Erfordernisse des medizinischen Alltags anzupassen.

// Melden von Nebenwirkungen durch Ärztinnen und Ärzte //

U. KÖBERLE

S. DICHEVA-RADEV

(Bundesärztekammer,
Dezernat 1 – Ärztliche
Versorgung und Arznei-
mittel, Herbert-Lewin-
Platz 1, 10623 Berlin)

Meldungen von vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen tragen dazu bei, die Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Arzneimitteln nach der Zulassung zu verbessern und somit die Arzneimittel(therapie)sicherheit zu erhöhen. Ärztinnen und Ärzte sind nach der ärztlichen Berufsordnung verpflichtet, Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden. Allerdings werden bei Weitem nicht alle vermuteten Nebenwirkungen gemeldet. Dies hat unterschiedliche Gründe, u. a. Zeitaufwand oder mangelnde Kenntnis, an welche Institution eine Nebenwirkung gemeldet werden soll. Im vorliegenden Artikel wird die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen an die AkdÄ erläutert und anhand von Fallbeispielen dargestellt, wie Spontanmeldungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit beitragen.

U. GUNDERT-REMY

(Institut für Klinische
Pharmakologie und Toxi-
kologie, Charité – Uni-
versitätsmedizin Berlin)

(Arzneimittelkommission
der deutschen Ärztes-
schaft, Berlin)

DAS MELDESYSTEM DER AKDÄ

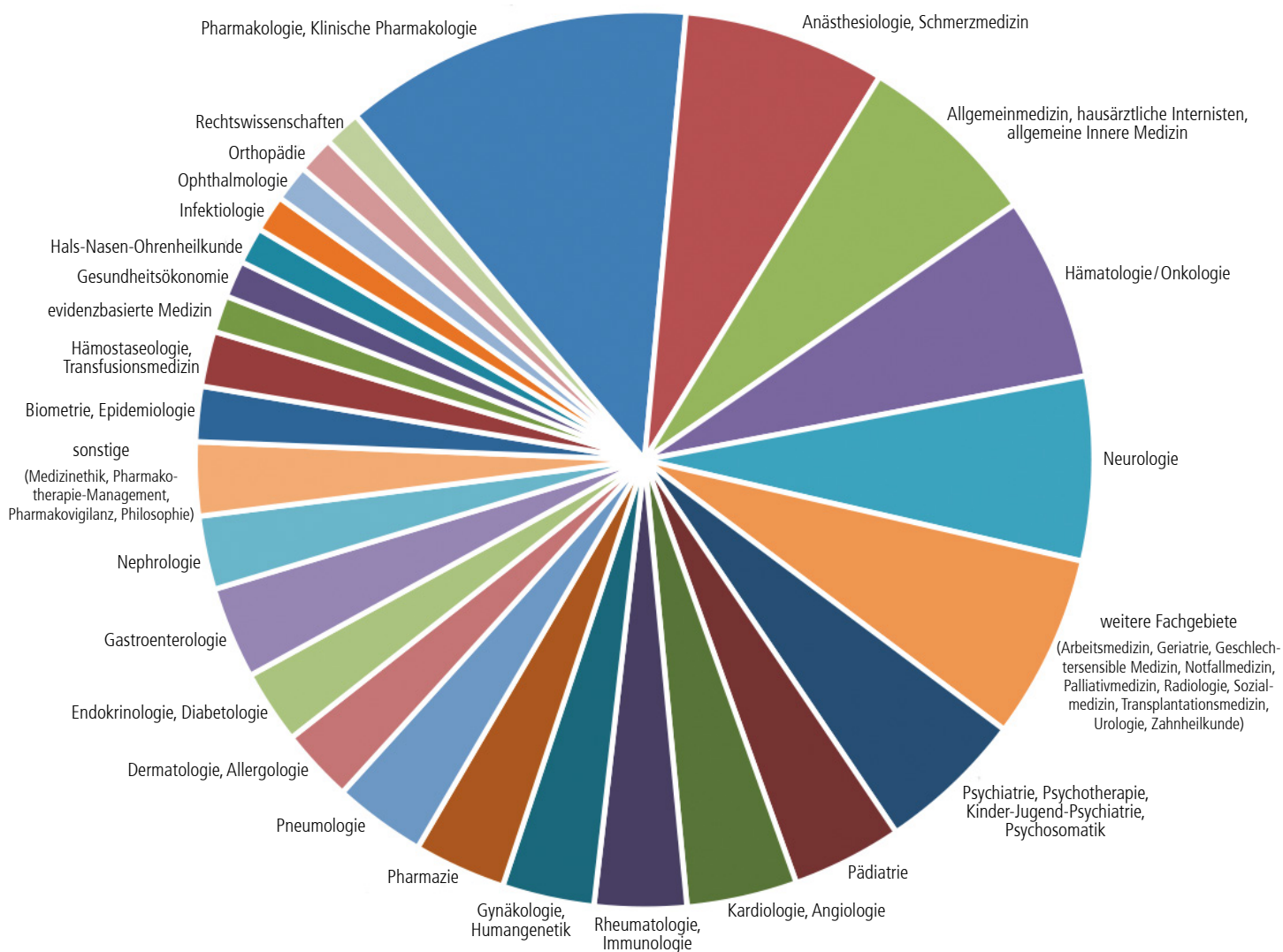
Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels sind noch nicht alle Nebenwirkungen bekannt. Ein Grund hierfür ist, dass Zulassungsstudien zeitlich begrenzt sind und in einem eng definierten Studiensetting stattfinden. Risiken der Langzeitanwendung im klinischen Alltag mit verschiedenen Einflussfaktoren sind in der Regel aus Zulassungsstudien noch nicht abzuleiten. Weiterhin reicht die Zahl der Teilnehmenden an Zulassungsstudien in der Regel nicht aus, um Aussagen zu seltenen und sehr seltenen Nebenwirkungen zu treffen. Daher ist die Überwachung von Arzneimitteln nach der Zulassung essenziell, um weitere Informationen zum Sicherheitsprofil zu gewinnen.^{1,2} Ärztinnen und Ärzte sind gemäß Berufsordnung verpflichtet, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Nebenwirkungen zu melden.³ Da diese Meldungen außerhalb von Studien erfolgen, also „spontan“, spricht man von Spontanmeldungen.

Das Meldesystem der AkdÄ wurde – mit angestoßen durch den Contergan-Skandal – in den 1960er-Jahren eingerichtet und etablierte sich seither als fester Bestandteil des nationalen Pharmakovigilanzsystems. Mit weiteren Beteiligten am nationalen Pharmakovigilanzsystem steht die AkdÄ in engem Austausch. Zu ihnen zählen die für die Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM; Paul-Ehrlich-Institut, PEI) und die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Jeder bei der AkdÄ eingehende Fallbericht wird zunächst in der AkdÄ-Geschäftsstelle wissenschaftlich bewertet und in einer Datenbank erfasst. Alle Meldenden erhalten ein Dankschreiben. Für die wissenschaftliche Bearbeitung der Fallberichte werden Fachmitglieder der AkdÄ einbezogen (Kasten 1, Abbildung 1).^{1,2}

Kasten 1: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein Fachausschuss der Bundesärztekammer und besteht aus etwa 150 ehrenamtlichen Mitgliedern aus allen Bereichen der Medizin (Abbildung 2; Stand Juli 2023). In der Geschäftsstelle unterstützen fest angestellte Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker die Arbeit der Mitglieder. Die AkdÄ berät die Bundesärztekammer bei der Bearbeitung von Themen im Zusammenhang mit Arzneimitteln. Sie erfasst und bewertet Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die ihr gemäß der ärztlichen Berufsordnung aus der Ärzteschaft gemeldet werden und informiert die Ärzteschaft über eine rationale Arzneimitteltherapie sowie zu Fragen der Arzneimittel(therapie)sicherheit. In regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ werden aktuelle Themen im Zusammenhang mit Arzneimitteln diskutiert. Neben Stellungnahmen nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) beteiligt sich die AkdÄ an Stellungnahmen zu verschiedenen Gesetzentwürfen.⁴

Abbildung 1:
Zusammensetzung der AkdÄ nach
Fachgebieten/Schwerpunkten



Die AkdÄ-Fachmitglieder geben aus der Perspektive ihres Fachgebiets Stellungnahmen zu Fallmeldungen ab, die bei der weiteren Bearbeitung einbezogen werden. Ausgewählte Fälle, z. B. zu bisher noch nicht beobachteten oder bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen, werden im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ diskutiert. Neben AkdÄ-Mitgliedern nehmen daran Vertreterinnen und Vertreter von BfArM und PEI sowie der Apothekerschaft und der Giftinformationszentren teil. Das Gremium erörtert, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen aufgetretener unerwünschter Wirkung und Arzneimittelgabe bestehen könnte, und beschließt, ob und in welcher Weise eine Information der Ärzteschaft über ein etwaiges Arzneimittelrisiko erfolgen soll (Fallbeispiel 1).^{1,2}

Fallbeispiel 1: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

Der AkdÄ wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Mannes gemeldet, der eigenständig einige Tage lang Metamizol wegen Rückenschmerzen eingenommen und dann eine Agranulozytose entwickelt hat. Der intensivmedizinische Verlauf war von verschiedenen Komplikationen begleitet und der Patient war zum Zeitpunkt der Entlassung noch nicht wieder voll genesen.

Dieser Bericht wurde durch die AkdÄ aufgearbeitet und im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ diskutiert. Dort wurde beschlossen, einen neuerlichen Hinweis auf das Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt zu veröffentlichen. Insbesondere wurde auf die Risiken der Selbstmedikation mit Metamizol und an typische Warnsymptome der Agranulozytose wie Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden erinnert: Bei Auftreten solcher Symptome sollte Metamizol pausiert werden und eine umgehende ärztliche Vorstellung erfolgen.⁵

Damit die Berichte, die der AkdÄ gemeldet werden, auch zentralen Auswertungen durch die zuständigen Behörden zugänglich sind, werden sie pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde und von dort an die internationalen Behörden und die Hersteller weitergeleitet. Somit ist sichergestellt, dass jeder Bericht bei der fortlaufenden Bewertung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels berücksichtigt wird.^{1,2} Fallberichte an die AkdÄ waren in der Vergangenheit Anlass für die Behörden, regulatorische Maßnahmen zu ergreifen (Fallbeispiel 2).

Fallbeispiel 2: Falsch-positives Neugeborenencreening nach Anwendung von Piv-mecillinam in der Schwangerschaft

Bei einem klinisch gesunden neugeborenen Jungen fiel im Rahmen des Neugeborenen-screensings eine erhöhte Konzentration von C5-Acylcarnitin auf, was auf eine Isovalerianazidämie (IVA) hindeuten kann. Dabei handelt es sich um eine seltene angeborene Störung des Leucinstoffwechsels mit Akkumulation von Isovaleryl-CoA und dessen Metaboliten (z. B. Isovalerylcarnitin). Wird die Erkrankung nicht frühzeitig diagnostiziert und durch eine spezielle Diät behandelt, können lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Der Junge wurde daher stationär aufgenommen und zunächst die Diät begonnen. In der weiteren Diagnostik bestätigte sich der Verdacht auf IVA jedoch nicht, und der Junge konnte weiterhin mit Muttermilch ernährt werden.

Als mögliche Ursache für den falsch-positiven Screeningbefund wurde das Antibiotikum Pivmecillinam identifiziert, das die Mutter kurz vor der Geburt angewendet hatte. Pivmecillinam ist der Pivaloylmethylester von Mecillinam und wird nach oraler Einnahme zu Mecillinam und Pivalinsäure hydrolysiert. Letztere wird teilweise als Konjugat mit Carnitin ausgeschieden. Pivaloylcarnitin ist in der Massenspektrometrie jedoch isobar zu Isovalerylcarnitin, wodurch falsch-positive Screeningbefunde möglich sind.

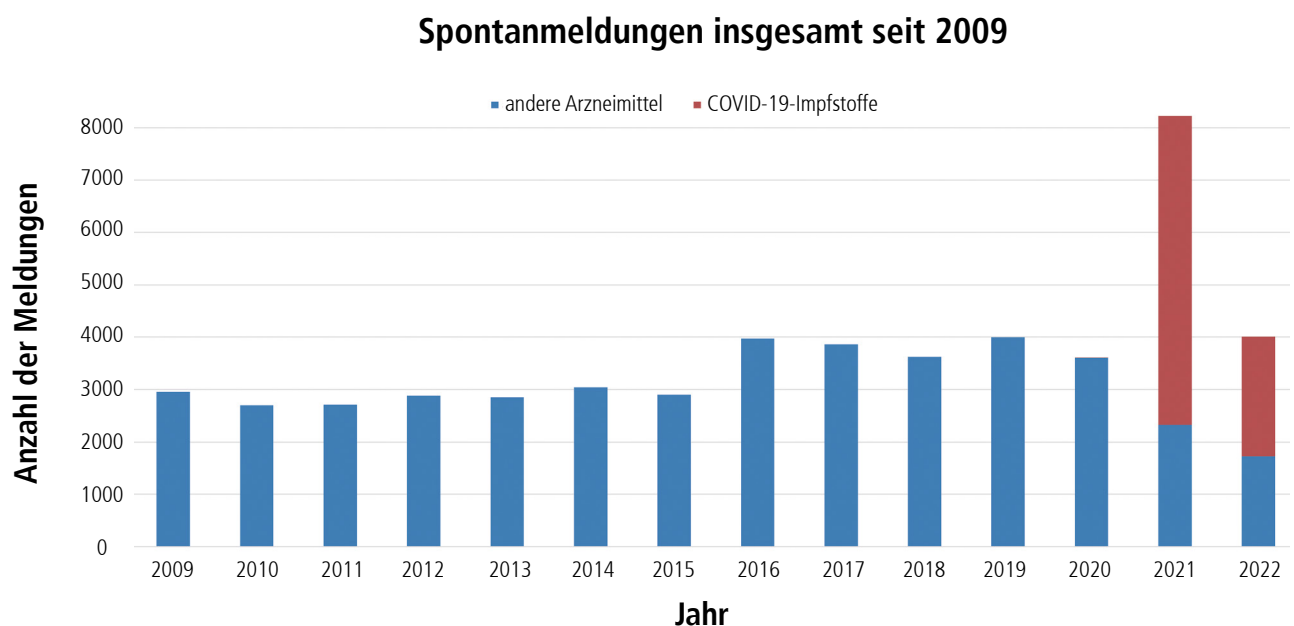
Auch dieser Fall wurde im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und somit mit Vertretern des BfArM diskutiert. Dieses veranlasste eine Änderung der Fachinformation von Pivmecillinam: Inzwischen sind dort Hinweise auf die Möglichkeit des falsch-positiven Neugeborenen Screenings bei Anwendung von Pivmecillinam kurz vor der Geburt enthalten.⁶ Die AkdÄ informierte in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt über das Risiko.⁷

FALLMELDUNGEN AN DIE AKDÄ

Ein Großteil der bei der AkdÄ eingehenden Meldungen stammen von Ärztinnen und Ärzten, die gemäß der ärztlichen Berufsordnung Nebenwirkungen an die AkdÄ melden. Aber auch Meldungen aus anderen Quellen wie Apotheken oder Patientinnen und Patienten werden erfasst, bewertet und an die Bundesoberbehörden weitergeleitet.

In den letzten Jahren vor der COVID-19-Pandemie betrug die Zahl der Verdachtsmeldungen an die AkdÄ etwa 3.500 bis 4.000 Fälle pro Jahr. Im Jahr 2021 gingen etwa 8.200 Fallberichte bei der AkdÄ ein – ein Großteil davon zu COVID-19-Impfstoffen. Im folgenden Jahr sank die Fallzahl auf etwa 4.000 Fallberichte (Abbildung 2).

Abbildung 2:
Spontanmeldungen an die
AkdÄ seit 2009



Trotz der berufsrechtlichen Verpflichtung, Nebenwirkungen der AkdÄ zu berichten,³ melden Ärztinnen und Ärzte bei Weitem nicht alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und umfassen beispielsweise mangelnde Kenntnis des Meldesystems, Zeitmangel und die Annahme, dass schwerwiegende Nebenwirkungen gut bekannt sind, wenn ein Arzneimittel auf dem Markt ist.⁸ In einer Umfrage der AkdÄ (2017–2018) wurden unter anderem der hohe Zeitaufwand sowie Unsicherheit darüber, welche Nebenwirkungen gemeldet werden sollen, und mangelnde Kenntnis der beteiligten Institutionen genannt (Tabelle). Über 40 Prozent der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte gaben an, noch nie eine Nebenwirkung gemeldet zu haben.⁹

Tabelle: Umfrage der AkdÄ: Häufigste Gründe für Nicht-Melden

Quelle: nach⁹

Grund für Nicht-Melden	Prozentualer Anteil der Rückmeldungen (n=1.716 Antworten; Mehrfachantwort möglich)
Zeitaufwand	59,9
Unsicherheit darüber, welche Nebenwirkungen gemeldet werden sollen	56,1
mangelnde Kenntnis beteiligter Institutionen	53,1
mangelnde Kenntnis des Meldesystems	50,6
datenschutzrechtliche Vorgaben	47,6
Unsicherheit bezüglich rechtlicher Konsequenzen	28,3
fehlende Anreize	17,5
Meldung von Nebenwirkungen vermeintlich nutzlos	2,2

Gemäß der ärztlichen Berufsordnung sollen alle Nebenwirkungen an die AkdÄ gemeldet werden.³ Von besonderer Bedeutung sind jedoch Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Reaktionen im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die neu auf dem Markt sind (siehe Kasten 2). Für eine Meldung ist der Verdacht ausreichend, dass es sich um eine Nebenwirkung handelt. Ein Beweis ist für eine Fallmeldung nicht erforderlich.¹⁰

Kasten 2: Fallmeldungen von besonderem Interesse¹⁰

Zwar sollen alle Nebenwirkungen an die AkdÄ gemeldet werden. Von besonderer Relevanz sind jedoch:

- Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt oder die schwerer/häufiger sind als in der Fachinformation angegeben
- schwerwiegende Nebenwirkungen
- Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die erst neu auf dem Markt sind (<5 Jahre)

Auf jeden Fall sollten schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet werden, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, da hier ein dringender Handlungsbedarf bestehen kann.

Das Spontanmeldesystem dient in erster Linie dazu, Hinweise auf neue Risikosignale zu generieren. Die Häufigkeit einer bestimmten Nebenwirkung kann daraus nicht abgeleitet werden. Hierzu sind Untersuchungen mit geeigneter Methodik notwendig. Dass das Spontanmeldesystem trotz des sogenannten Underreportings funktioniert, zeigt das Beispiel der COVID-19-Impfstoffe: Bei diesen wurden innerhalb kürzester Zeit schwerwiegende Nebenwirkungen identifiziert, die bei der Zulassung noch nicht bekannt waren. Als Beispiele zu nennen sind hier das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom im Zusammenhang mit Vaxzevria,¹¹⁻¹⁶ das Myokarditis-Risiko im Zusammenhang mit mRNA-COVID-19-Impfstoffen¹⁷ oder das Risiko für ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) im Zusammenhang mit Vaxzevria (Fallbeispiel 3)¹⁸:

Fallbeispiel 3: Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit Vaxzevria

Ein 35-jähriger Patient entwickelte zwei Wochen nach Erstimpfung gegen COVID-19 mit Vaxzevria Sensibilitätsstörungen und schlaffe Paresen. Die zerebrale und spinale MRT waren unauffällig. Im Liquor bestand eine zytoalbuminäre Dissoziation, die Neurografie ergab ein demyelinisierendes Schädigungsmuster mit ausgefallenen F-Wellen. Es wurde die Diagnose eines GBS gestellt und eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen begonnen. Andere Ursachen ließen sich nicht finden. Daher wurde ein Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung vermutet.¹⁸

Ein erster derartiger Fallbericht ging etwa sechs Wochen nach Zulassung von Vaxzevria bei der AkdÄ ein. Eine Verdachtsmeldung belegt jedoch im Einzelfall nicht den kausalen Zusammenhang. Als weitere Meldungen von GBS bzw. verwandten Krankheitsbildern bei der AkdÄ eingingen, wurde das PEI als zuständige Bundesoberbehörde über diese Beobachtung informiert (April 2021). Im Mai 2021 wurde das Thema im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur diskutiert.¹⁹ Im Juli 2021 empfahl der PRAC die Aufnahme eines Warnhinweises in die Fachinformation und im September 2021 die Aufnahme als „sehr seltene“ Nebenwirkung in die Fachinformation.²⁰

Indem (weltweit) zahlreiche derartige Verdachtsmeldungen eingingen, konnte GBS innerhalb kurzer Zeit als sehr seltene Nebenwirkung von Vaxzevria erkannt und die Fachinformation entsprechend angepasst werden.²¹

PROJEKT ZUR ERFASSUNG UND BEWERTUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN

Von 2015 bis 2017 führte die AkdÄ ein Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern durch, in dem Strukturen geschaffen werden sollten, um Medikationsfehler zentral zu erfassen und zu bewerten. Durch die sorgfältige Analyse einzelner Fallberichte sollten mögliche risikomindernde Maßnahmen abgeleitet werden. Diese Maßnahme aus dem Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit wurde finanziert vom Bundesministerium für Gesundheit.²²

Im Rahmen des Projekts wurden weit über 100 Fallberichte erfasst und intensiv analysiert. Interessanterweise wurden zahlenmäßig am häufigsten Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten gemeldet,^{2,22} was die AkdÄ zum Anlass nahm, in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt an das Risiko von Fehltransfusionen zu erinnern (Fallbeispiel 4).²³

Fallbeispiel 4: Risiko von Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Eine 78-jährige Patientin erhielt postoperativ zwei Erythrozytenkonzentrate (EK), die sie gut vertrug. Angefordert waren – der Blutgruppe der Patientin entsprechend – EK der Blutgruppe A, Rhesus negativ. In der Blutbank fiel am Folgetag auf, dass zwei EK der Blutgruppe A, Rhesus negativ überzählig waren und stattdessen zwei EK der Blutgruppe B, Rhesus positiv fehlten. Anscheinend waren der Patientin die inkompatiblen Konzentrate transfundiert worden.

Zu diesem Medikationsfehler trugen mehrere Faktoren bei: Zunächst hatte die Mitarbeiterin in der Blutbank die falschen EK herausgegeben, allerdings zusammen mit den für die Patientin passenden Transportscheinen. Der durchgeführte Bedside-Test ergab eine Übereinstimmung mit der Blutgruppe der Patientin auf dem Konservenbegleitschein. Letzterer wurde aber nicht mit dem EK abgeglichen. Nach Entdeckung der Fehltransfusion wurde die Patientin intensivmedizinisch überwacht. Eine Transfusionsreaktion entwickelte sie nicht.

Anlässlich dieses Fallberichts wollte die AkdÄ die Aufmerksamkeit dafür erhöhen, dass auch bei medizinischen Prozeduren mit klaren Vorschriften Fehler auftreten können und die Kontrollen von allen Beteiligten eingehalten werden sollten.²³

Während der Bearbeitung des Medikationsfehler-Projekts wurde festgestellt, dass nicht nur besonders häufige Fehler relevant sind, sondern dass auch einzelne Fallmeldungen Anlass für risikomindernde Maßnahmen auf verschiedenen Ebenen sein können (Fallbeispiel 5).

Fallbeispiel 5: Xylometazolin-Überdosierung bei einem Säugling

Ein zum Zeitpunkt der Nebenwirkung zweieinhalb Monate altes, ehemals frühgeborenes (32+0 SSW) Mädchen war erkältet und erhielt drei Tage lang dreimal täglich xylometazolinhaltige Nasentropfen (Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen). Sie wurde zunehmend ruhiger, trank weniger und die Körpertemperatur sank auf 34 °C. Bei Aufnahme im Krankenhaus war sie komatös, und es traten wiederholt Apnoe-Phasen auf. Es bestanden eine Sinustachykardie und verschiedene metabolische Störungen. Neben Wärmezufuhr wurde sie nichtinvasiv beatmet und erhielt eine atemanaleptische Therapie mit Coffein. Die metabolischen Auffälligkeiten wurden ausgeglichen und sie konnte nach vier Tagen entlassen werden.

Als Ursache wird eine Überdosierung mit Xylometazolin vermutet, da die Eltern möglicherweise nicht dreimal täglich einen Tropfen, sondern dreimal täglich einen kompletten Pipettenhub verabreicht hatten.

Das BfArM nahm anlässlich dieses und ähnlicher Berichte Kontakt zum Hersteller auf: Dieser beschränkte die Anwendung von Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen zunächst auf Kleinkinder zwischen einem und zwei Jahren und führte eine Kontraindikation für Kinder unter einem Jahr ein.²⁴ Inzwischen hat der Hersteller anstelle der Pipette eine neue Applikationshilfe entwickelt. Diese ist besser für die Anwendung bei Säuglingen geeignet, da der neue Dosiertrichter bei Betätigung genau einen definierten Tropfen abgibt, wodurch das Risiko einer Überdosierung verringert werden soll. Das Präparat ist daher erneut auch für Säuglinge zugelassen.²⁵

REFERENZEN

1. Stammschulte T et al.: Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arthritis + Rheuma – Zeitschrift für Orthopädie und Rheumatologie*. 2019;39:219-225
2. Köberle U et al.: Medikationsfehler: Perspektive der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Interistische Praxis*. 2021;63(4):693-704
3. Bundesärztekammer: (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages. Kiel; 2011. Verfügbar unter: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/MBO_08_20112.pdf
4. Bundesärztekammer (Hrsg.): Tätigkeitsbericht 2022 der Bundesärztekammer. Berlin; 2023. Verfügbar unter: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueberuns/Taetigkeitsbericht/ePaper/2022/index.html
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. *Deutsches Ärzteblatt*. 2023; 120(15):A-685-686
6. Karo Pharma AB: Fachinformation X-Systo® 400 mg Filmtabletten; September 2020
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Falsch-positives Neugeborenen-Screening auf Isovalerianazidämie nach Anwendung von Pivmecillinam in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019;116(9):A-440-441
8. García-Abeijón P et al.: Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf*. 2023; 46(7):625-636. doi: 10.1007/s40264-023-01302-7
9. Stammschulte T et al.: What German physicians think about the spontaneous reporting system and how they would change it: Results of an online survey. Poster für 18th ISO-P Annual Meeting, 11–14 November. Geneva, Switzerland; 2018

Die AkdÄ erfasst und bewertet auch nach Abschluss des Forschungsprojekts Fallberichte zu Medikationsfehlern im Rahmen ihrer routinemäßigen Pharmakovigilanztätigkeit.

INFORMATIONEN DER ÄRZTESCHAFT ZU ARZNEIMITTLRISIKEN DURCH DIE AKDÄ

Neben der Erfassung und Bewertung von eingehenden Fallmeldungen sowie dem engen Austausch mit BfArM und PEI informiert die AkdÄ die Ärzteschaft auf verschiedenen Wegen über Arzneimittelrisiken. In Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt wird über neue oder besonders relevante Risiken informiert, in der Regel basierend auf einem Fallbericht (Fallbeispiel 6).

Fallbeispiel 6: Überdosierung mit Vitamin D3 bei einem Säugling

Ein sieben Monate alter Säugling wurde wegen Gewichtsabnahme, Exsikkose und Vigilanzminderung auf die Intensivstation aufgenommen. Es bestanden eine ausgeprägte Elektrolytstörung mit Hyperkaliämie, Hyponatriämie und Hyperkalziämie sowie eine Nephrokalzinose. Die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol war extrem erhöht, das Parathormon supprimiert.

Offenbar hatten die Eltern zwar anfänglich die ärztlich empfohlene Vitamin-D-Prophylaxe mit 500 IE/d verabreicht, später aber auf Anraten von Freunden etwa 40 Tropfen (40.000 IE) eines hochkonzentrierten Vitamin-D-haltigen Nahrungsergänzungsmittels täglich gegeben. Nachdem andere Ursachen ausgeschlossen worden waren, wurde die Diagnose einer Vitamin-D-Intoxikation mit Hyperkalziämie und Nephrokalzinose gestellt.

Angesichts der Schwere des skizzierten Falles wurde in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt an das Risiko vermeintlich harmloser, frei verkäuflicher Vitamin-D3-haltiger Nahrungsergänzungsmittel erinnert. Die Dosierungsempfehlungen sollten sowohl bei Vitamin-D3-haltigen Arzneimitteln als auch bei Nahrungsergänzungsmitteln eingehalten werden. Hohe Vitamin-D3-Dosen sollten nicht ohne ärztliche Überwachung angewendet werden.²⁶

In kurzen Fallvignetten wird in der Rubrik „Nebenwirkungen aktuell“ im kostenfrei verfügbaren und industriunabhängigen Informationsblatt der AkdÄ „Arzneiverordnung in der Praxis“ an bekannte Risiken erinnert, die anscheinend nicht immer beachtet werden (Fallbeispiel 8).

Fallbeispiel 8: Thromboembolie-Risiko im Zusammenhang mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva

Drei Monate nach Beginn der Anwendung eines ethinylestradiol- und dienogesthaltigen Kontrazeptivums erlitt eine 19-jährige Frau eine Schulter-Arm-Venen-Thrombose mit Lungenembolie. Unter Behandlung mit Apixaban wurde das Kontrazeptivum zunächst fortgeführt.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva weisen bekanntermaßen ein Risiko für venöse Thromboembolien auf, woran ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2021 erinnert. Das Risiko ist unterschiedlich hoch in Abhängigkeit vom jeweiligen Gestagenpartner. Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat sind mit dem geringsten Risiko assoziiert und sollten bevorzugt angewendet werden. Die individuellen Risikofaktoren sollten berücksichtigt werden. Da kombinierte hormonale Kontrazeptiva auch das Risiko für arterielle Thromboembolien erhöhen können, sollten Anwen-

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nebenwirkungen melden: Ein Leitfaden für Ärzte; 1. Auflage, März 2019. Verfügbar unter: www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf

11. AstraZeneca GmbH: COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Risiko von Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen. Rote-Hand-Brief; März 2021

12. AstraZeneca GmbH: Vaxzevria/ COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Zusammenhang zwischen dem Impfstoff und dem Auftreten von Thrombosen in Kombination mit Thrombozytopenie. Rote-Hand-Brief; April 2021

13. AstraZeneca GmbH: Vaxzevria/ COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Thromboserisiko in Kombination mit Thrombozytopenie — Aktualisierte Informationen. Rote-Hand-Brief; Mai 2021

14. AstraZeneca GmbH: Vaxzevria™/ COVID-19-Impfstoff AstraZeneca: Risiko einer Thrombozytopenie (einschließlich Immunthrombozytopenie) mit oder ohne assoziierter Blutung. Rote-Hand-Brief; Oktober 2021

15. Paul-Ehrlich-Institut: Das Paul-Ehrlich-Institut informiert – Vorübergehende Aussetzung der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. Langen; 16.3.2021. Verfügbar unter: www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210315-voruebergehende-aussetzung-impfung-covid-19-impfstoff-astra-zeneca.html

16. Paul-Ehrlich-Institut: Information für Ärztinnen und Ärzte-COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. Langen; 19.3.2021. Verfügbar unter: www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/210319-aerzte-sicherheit-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=5

17. Biontech Manufacturing GmbH: Moderna Biotech Spain SL. Rote-Hand-Brief zu den COVID-19-mRNA Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax®: Myokarditis und Perikarditis. Rote-Hand-Brief; 19.7.2021

18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria). Deutsches Ärzteblatt. 2021; 118(38):A-1722-1723

derinnen über das Risiko sowohl für venöse als auch arterielle thromboembolische Ereignisse aufgeklärt werden.²⁷

Die Fallberichte zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die der AkdÄ vorliegen, lassen vermuten, dass diese Vorsichtsmaßnahmen nicht vollständig umgesetzt werden. Um die Sensibilität für das Risiko zu erhöhen, wurde daher in „Nebenwirkungen aktuell“ daran erinnert.²⁸

Der Newsletter Drug Safety Mail informiert über aktuelle Themen aus der Pharmakovigilanz. Um die Verbreitung von Rote-Hand-Briefen zu erhöhen, wird in der Regel am Erscheinungstag eine kurze Zusammenfassung des Inhalts mit der Drug Safety Mail versendet. Über einen Link kann der Rote-Hand-Brief abgerufen werden (Kasten 3).

Kasten 3: Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolonen: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen

Wegen schwerwiegender, insbesondere muskuloskelettaler und neuropsychiatrischer Nebenwirkungen wurde im Jahr 2019 die Anwendung von fluorchinolonhaltigen Antibiotika eingeschränkt. Aktuelle Studiendaten weisen jedoch darauf hin, dass Fluorchinolone weiterhin außerhalb der Zulassung angewendet werden, weswegen im Juni dieses Jahres erneut ein Rote-Hand-Brief versendet wurde:

Sinngemäß sollten Fluorchinolone nur bei schweren Infektionen angewendet werden oder wenn alternative Antibiotika nicht geeignet sind (Details s. Rote-Hand-Brief). Patientinnen und Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Chinolon oder Fluorchinolon erlitten haben, sollten nicht mit Fluorchinolonen behandelt werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Kortikosteroid-Behandlung, bei Älteren, bei eingeschränkter Nierenfunktion und nach Organtransplantationen, da bei diesen Patientinnen und Patienten das Risiko für Sehenschäden erhöht sein kann.²⁹

Rote-Hand-Briefe enthalten Informationen über relevante Arzneimittelrisiken, welche die Angehörigen der Gesundheitsberufe kennen sollten, wenn sie mit den fraglichen Arzneimitteln zu tun haben. Die AkdÄ beteiligt sich daher mit der Drug Safety Mail an der Verbreitung der Rote-Hand-Briefe und hat auch über den oben skizzierten Rote-Hand-Brief informiert.³⁰

Weitere Themen in Drug Safety Mails können zum Beispiel Informationen ausländischer Behörden zu Arzneimittelrisiken sein, die auch hierzulande bedeutsam sind. Die Drug Safety Mail wird Abonnenten per E-Mail zugesendet. Die Registrierung auf der Website der AkdÄ ist kostenlos.

Regelmäßig informiert die AkdÄ in Fortbildungsveranstaltungen über aktuelle Themen aus der Pharmakovigilanz. Die Auswahl der Themen orientiert sich am (vermuteten) Interesse der Teilnehmenden und umfasst beispielsweise Informationen zu wichtigen europäischen Risikobewertungsverfahren, die weitreichende Konsequenzen auch in Deutschland haben, oder nehmen Bezug auf Anfragen, die die AkdÄ aus der Ärzteschaft erreichen.

19. European Medicines Agency: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021. Amsterdam; 5.7.2021. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021

20. European Medicines Agency: COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevria. Amsterdam; 8.9.2021. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-ast-razeneca-8-september-2021_en.pdf

21. AstraZeneca GmbH: Fachinformation Vaxzevria™ Injektionssuspension; Juli 2023

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

23. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Risiko von Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Deutsches Ärzteblatt. 2017;114(37):A-1666-1667

24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Information der AMK: Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (Xylometazolin) bei Säuglingen unter einem Jahr kontraindiziert; Drug Safety Mail 2020-63; 12.11.2020. Verfügbar unter: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2020-63

25. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information zu Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen (Xylometazolin): Neuer Dosiertropfer und Altersangabe; Drug Safety Mail 2022-23; 19.5.2022. Verfügbar unter: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2022-23

26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Vitamin-D3-Überdosierung bei einem Säugling. Deutsches Ärzteblatt. 2022;119(35-36):A-1486-1487

FAZIT

In der ärztlichen Berufsordnung ist festgelegt, dass Ärztinnen und Ärzte beobachtete Nebenwirkungen an die AkdÄ melden. Von besonderem Interesse sind Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind, sowie Nebenwirkungen im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln. Diese sogenannten Spontanmeldungen sind ein essenzieller Bestandteil der Pharmakovigilanz und tragen dazu bei, frühzeitig Hinweise auf neue Risiken zu identifizieren und somit die Arzneimittelsicherheit zu verbessern. Spontanmeldungen an die AkdÄ können durch die enge Zusammenarbeit mit den zuständigen Bundesoberbehörden regulatorische risikomindernde Maßnahmen anstoßen, z. B. die Anpassung der Fachinformation. Die AkdÄ selbst informiert die Ärzteschaft über relevante Arzneimittelrisiken, z. B. durch Publikationen oder Newsletter, die kostenfrei auf der Website der AkdÄ zur Verfügung gestellt werden.

Weitere Informationen unter:



Interessenkonflikte

UK: keine
SDR: keine
UGR: keine

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

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

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

30. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolone-haltigen Arzneimitteln: Erinnerung an die Anwendungsbeschränkungen; Drug Safety Mail 2023-22; 7.6.2023. Verfügbar unter: www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2023-22

// Internationale Kampagne #MedSafetyWeek ruft zum Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen auf //

J. VOGEL

(PEI)

R. HOFFMANN

M. HUBER

(BfArM)

Die Meldungen von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind ein wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz. Die Verdachtsfallmeldungen tragen dazu bei, dass potenzielle Sicherheitssignale von Arzneimitteln erkannt werden, die bisher nicht bekannt waren. Dies gilt insbesondere für seltene und sehr seltene Nebenwirkungen. Die Bedeutung der Spontanmeldungen liegt insbesondere darin, dass Nebenwirkungen bei der breiten Anwendung von Arzneimitteln im Alltag festgestellt werden können. Dadurch können Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln in Zusammenhängen gewonnen werden, die im Rahmen von klinischen Prüfungen nicht untersucht worden sind. Ärzte, Apotheker und pharmazeutische Unternehmen bzw. Zulassungsinhaber sind verpflichtet, den Verdacht einer Nebenwirkung zu melden, ebenso können Patienten und deren Angehörige selbst einen Verdacht melden. Die jährlich stattfindende internationale Social-Media-Kampagne #MedSafetyWeek macht auf die Bedeutung der Spontanmeldungen als einem wesentlichen Bestandteil bei der Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln aufmerksam. In diesem Jahr findet die Kampagne vom 6. bis 12. November statt.

KAMPAGNE INITIIERT DURCH DAS UPPSALA MONITORING CENTRE

Das Uppsala Monitoring Centre (UMC) mit Sitz in Uppsala, Schweden, ist eine unabhängige Non-Profit-Organisation, die sich für die Sicherheit von Arzneimitteln einsetzt. Seit mehr als 40 Jahren betreut sie das Programm der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für internationale Arzneimittelüberwachung (WHO Programme for International Drug Monitoring, PIDM). Seit 2017 koordiniert das UMC die jährliche Kampagne #MedSafetyWeek in den sozialen Medien, um die Öffentlichkeit und die medizinischen Fachkreise für die nationalen Pharmakovigilanzsysteme zu sensibilisieren und die Meldung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu fördern. Jedes Jahr wird ein anderer Aspekt in den Vordergrund der Kampagne gestellt.

Tabelle: Themenschwerpunkte der #MedSafetyWeek-Kampagnen seit 2017

Jahr	Themenschwerpunkt
2017	Rezeptfreie Arzneimittel
2018	Kinder und Schwangerschaft
2019	Polypharmazie (gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel)
2020	Neue und experimentelle Behandlungen
2021	Impfstoffe
2022	Wie können Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe die Sicherheit von Arzneimitteln verbessern?
2023	Wer kann melden?

ANIMATIONEN ALS ZENTRALE KAMPAGNEELEMENTE

Während der Aktionswoche teilen die teilnehmenden Arzneimittelbehörden weltweit gleichzeitig das von der UMC zur Verfügung gestellte Kampagnenmaterial auf ihren Social-Media-Kanälen. Verknüpft werden die Veröffentlichungen mit dem Hashtag #MedSafetyWeek.



Abbildung 1:
Charaktere der
#MedSafetyWeek

Im Zentrum der Kampagne stehen dabei vor allem die produzierten Animationen mit lustigen Zeichentrickfiguren, deren unglücklicher Umgang mit Arzneimitteln zu teils komischen Katastrophen führt. Humor und einprägsame Charaktere sind wirkungsvolle Elemente des Geschichtenerzählens und sprechen ein breites Publikum an, weswegen sie als zentrales Stilelement für die Kampagne gewählt wurden. Durch diese reduzierte Darstellung wird insbesondere die Zielgruppe der Patienten sowie deren Angehörige, die bisher wenig mit der Thematik befasst waren, angesprochen. Auch Angehörige der Heilberufe sollen durch die Kampagne auf das Thema aufmerksam gemacht werden.

Wenn Sie sich nach
der Einnahme
von Arzneimitteln
unwohl fühlen



Wenn Sie sich nach
der Einnahme
von Arzneimitteln
unwohl fühlen



informieren Sie uns bitte
über Ihre vermuteten
Nebenwirkungen



damit wir mehr
darüber erfahren



und Sie und andere die
richtige Behandlung
bekommen



Vielen Dank für
Ihre Meldung



Abbildungen 2–7:
Screenshots der zentralen
Animation 2022

WELTWEIT BETEILIGEN SICH VIELE ORGANISATIONEN AN DER KAMPAGNE

2022 haben sich 95 Organisationen aus 83 Ländern an der internationalen Kampagne beteiligt. Die zentralen Animationen wurden dafür in 49 Sprachen übersetzt und während der #MedSafetyWeek auf den unterschiedlichen Kanälen der teilnehmenden Organisationen veröffentlicht. Neben den zentralen Key-Visuals teilten viele Organisationen zusätzlich eigens erstellte Beiträge oder organisierten Vorortveranstaltungen. Allein mit den Social-Media-Beiträgen konnten im vergangenen Jahr während der Aktionswoche mehrere Millionen Menschen erreicht werden.

AKTIVITÄTEN DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS UND DES BUNDESINSTITUTS FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE

Das Paul-Ehrlich-Institut und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beteiligen sich auch 2023 wieder gemeinsam an der #MedSafetyWeek-Kampagne. Neben einer gemeinsamen Pressemitteilung werden auch die Übersetzungen der Animationen abgestimmt und auf den Social-Media-Kanälen der beiden Bundesinstitute veröffentlicht.

Das Paul-Ehrlich-Institut beteiligt sich bereits seit 2018 jährlich an der #MedSafetyWeek-Kampagne und teilt seit 2019 und auch in der bevorstehenden Kampagnenwoche die zentralen Botschaften auf seinen seitdem sukzessive eingeführten Social-Media-Kanälen. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte beteiligt sich seit mehreren Jahren an der #MedSafetyWeek-Kampagne und verbreitet die Botschaft über alle seine Kanäle. Auf X (ehemals Twitter), LinkedIn, Instagram und Mastodon erreichen die Institute insgesamt mehr als 55.000 Follower (Stand Juli 2023).

THEMA DER DIESJÄHRIGEN KAMPAGNE – WER KANN MELDEN?

Manche Arzneimittelrisiken zeigen sich erst dann, wenn das Arzneimittel genügend oft angewendet wurde. Mitunter können Anwendungsrisiken eines Arzneimittels auch erst Jahre nach seiner Markteinführung erkannt werden. Darum ist es wichtig, immer weiter Informationen über das Arzneimittel zu sammeln und bei Bedarf die erforderlichen Maßnahmen zum Schutz von Patienten zu treffen. Das gilt auch für Nebenwirkungen, die bereits in der Packungsbeilage aufgeführt sind. So kann beispielsweise eine besondere Häufung solcher Meldungen auf ein neues Problem hindeuten. Zudem können die Meldungen auch neue Aspekte zum Schweregrad einer bekannten Nebenwirkung, zur Reversibilität oder dem häufigeren Auftreten in Verbindung mit bestehenden Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen liefern. Ohne die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eine solche Beurteilung nicht möglich.

Patienten können sich hierfür entweder direkt an die zuständige Bundesoberbehörde, an den pharmazeutischen Unternehmer des verdächtigten Arzneimittels, an ihren Arzt oder ihre Apotheke wenden.

Die zuständige Bundesoberbehörde ist entweder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder, im Falle von Sera und Antikörpern, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Geweben, Allergenen, Arzneimitteln für neuartige Therapien, xenogenen Arzneimitteln oder gentechnisch hergestellten Blutbestandteilen, das Paul-Ehrlich-Institut.

Angehörige der Gesundheitsberufe richten ihnen bekanntgewordene Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen laut Berufsordnung an die jeweils zuständige Arzneimittelkommission. Diese wiederum leiten die Meldungen an die zuständige Bundesoberbehörde weiter.

Jeder dem BfArM oder Paul-Ehrlich-Institut gemeldete valide Verdachtsfall einer Nebenwirkung wird nach international verwendeten Standards erfasst und elektronisch an die gemeinsame europäische

Datenbank EudraVigilance weitergeleitet. Dieser EU-weit genutzte Datenpool ermöglicht, Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu überwachen und gegebenenfalls risikominimierende Maßnahmen einzuleiten.

Seit dem Jahr 2012 zählen auch Nebenwirkungen aus nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch (wie Off-Label-Anwendung, unbeabsichtigte Exposition, Arzneimittelfehlgebrauch, Arzneimittelmisbrauch, Medikationsfehler und/oder -probleme) zur Definition der Nebenwirkungen und sollen dementsprechend gemeldet werden.

Die Anzahl der Meldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe (Healthcare professionals – HCP) sowie von Patienten oder deren Vertretern (Consumer) nahm vor dem Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie stetig zu. Während der COVID-19-Pandemie war ein Rückgang der Nebenwirkungsmeldungen seitens der Angehörigen der Gesundheitsberufe an das BfArM zu verzeichnen, während die Anzahl der Consumer-Meldungen auf hohem Niveau stagnierte. Die Gesamtzahl der Verdachtsfallmeldungen beim BfArM betrug im Jahr 2022 12.528 Meldungen (Stand Februar 2023; Nachmeldungen sind möglich). Davon erfolgten 4.877 Meldungen durch Consumer.

Zum Vergleich: Im Jahr 2022 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut 113.761 Verdachtsfallmeldungen zu COVID-19-Impfstoffen, dagegen nur 3.771 Verdachtsfallmeldungen zu allen anderen Impfstoffen und weitere 3.217 Verdachtsfallmeldungen zu allen anderen Arzneimitteln im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts (ebenfalls Stand Februar 2023).

MÖGLICHE WEGE EINER MELDUNG

Patienten oder deren Vertreter können der zuständigen Bundesoberbehörde ihre Meldung in jeglicher Form zukommen lassen. Neben den klassischen schriftlichen Wegen wie Brief, Fax und E-Mail bietet sich insbesondere die elektronische Übermittlung mittels Online-Meldeportal an. Hierbei stellen das Paul-Ehrlich-Institut und das BfArM gemeinsam ein modernes und barrierefreies Meldeportal unter nebenwirkungen.bund.de zur Verfügung. Über diesen Weg erreichen die angezeigten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen schnell, direkt und sicher die jeweiligen Experten für Arzneimittelsicherheit.

VORTEILE DES MELDEPORTALS UND DER MELDEFORMULARE

Vorgefertigte Eingabehilfen, wie die Meldeformulare der Arzneimittelkommissionen für HCP bzw. das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts/BfArM, führen die meldende Person durch die verschiedenen Angaben einer Nebenwirkungsverdachtsfallmeldung. Dabei wurde bei der Entwicklung beachtet, dass notwendige Angaben für eine valide Nebenwirkungsmeldung abgefragt werden. Diese sind

- mindestens eine identifizierbare meldende Person
- eine betroffene und identifizierbare Person; dabei reicht eine der folgenden Angaben über die Person bereits aus: Initialen, medizinische Aufnahme Nummer, Geburtsdatum, Alter, Altersgruppe, Schwangerschaftsperiode, Geschlecht
- ein oder mehrere verdächtige(s) Arzneimittel
- eine oder mehrere verdächtige Nebenwirkung(en)

Zusätzlich zu den notwendigen Angaben werden in diesen Meldeformularen auch ergänzende Informationen abgefragt, die die Qualität der Meldung verbessern sollen. Je detaillierter die Umstände der verdächtigten Nebenwirkung beschrieben werden, desto aussagekräftiger wird die Meldung. Dabei sind folgende Informationen von besonderer Bedeutung:

- der zeitliche Zusammenhang zwischen Arzneimitteleinnahme und aufgetretenem Ereignis
- Entwicklung nach Absetzen des verdächtigten Arzneimittels (Dechallenge) bzw. das Wiederauftreten nach erneuter Exposition mit dem verdächtigten Arzneimittel (Rechallenge)
- relevante Untersuchungsergebnisse inklusive Diagnosen
- Begleiterkrankungen und Begleitmedikation
- die medizinische Vorgeschichte

#MEDSAFETYWEEK ALS WICHTIGER IMPULS, KONTINUIERLICHE AUFKLÄRUNGSARBEIT IM BEREICH DER PHARMAKOVIGILANZ ZU LEISTEN

Die #MedSafetyWeek-Kampagne erreicht weltweit sehr viele Menschen und verdeutlicht die Notwendigkeit der Spontanmeldungen für die Sicherheit der Arzneimittel. Sie spricht insbesondere auch Zielgruppen an, die sich bisher nicht oder nur wenig mit der Thematik befasst haben. Auch das medizinische Personal wird durch die Aktionswoche an die Notwendigkeit erinnert, alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden.

Die Kampagne mit ihren Inhalten soll auf die Bedeutung der Überwachung der Arzneimittelsicherheit aufmerksam machen. Es ist ein Einstieg in das komplexe Thema der Pharmakovigilanz und des Spontanmeldesystems als Tool für die Überwachung der Sicherheit der Arzneimittel. Wichtig ist aber, neben den unterhaltsamen Animationen auch weitere Informationen anzubieten, mit denen Interessierte sich darüber hinaus über das Pharmakovigilanzsystem informieren können.

Das Paul-Ehrlich-Institut und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte stellen dazu zum Beispiel auf ihren Websites diverse Informationen zur Verfügung. Unter anderem werden etwa Fragen zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit in den FAQ gelistet und fortlaufend aktualisiert. Außerdem erstellt das Paul-Ehrlich-Institut Erklärvideos zum Thema. Auch im direkten Kontakt mit Anfragenden aus der breiten Öffentlichkeit oder mit Journalisten klären die beiden Institute über das Meldesystem auf und beantworten weitergehende Fragen. Beide Bundesinstitute setzen sich so nicht nur während der #MedSafetyWeek für mehr Transparenz in der Pharmakovigilanz ein.

AUFRUF: WERDEN SIE TEIL DER DIESJÄHRIGEN #MEDSAFETYWEEK!

Auch Sie können Teil der #MedSafetyWeek werden, indem Sie die Botschaft von BfArM und Paul-Ehrlich-Institut auf Ihren persönlichen und/oder beruflichen Social-Media-Kanälen teilen. Folgen Sie dafür den Social-Media-Kanälen der beiden Institute:

- X (ehemals Twitter):
 - o twitter.com/bfarm_de
 - o twitter.com/PEI_Germany/
- LinkedIn: [linkedin.com/company/paul-ehrlich-institut](https://www.linkedin.com/company/paul-ehrlich-institut)
- Instagram: [instagram.com/PEI_Germany](https://www.instagram.com/PEI_Germany)
- Mastodon: social.bund.de/@PEI_Germany

Durch eine weite Verbreitung der Botschaft wird das Bewusstsein für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Gesellschaft geschärft und werden Menschen dazu ermutigt, den Verdacht einer Nebenwirkung zu melden.

Das Kampagnenmaterial ist darüber hinaus auf den Internetseiten der UMC kostenfrei verfügbar und kann im Sinne der Kampagnenbotschaft von allen Interessierten verwendet und adaptiert werden: <https://who-umc.org/medsafetyweek/>

NEUES IN KÜRZE

AMITRIPTYLIN: ÄNDERUNG DER BEZEICHNUNGEN FÜR AMITRIPTYLIN-NEURAXPHARM (ALLE STÄRKEN)

Aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit und in Rücksprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt der Hersteller ab Ende August 2023 die Bezeichnungen für das Arzneimittel Amitriptylin-neuraxpharm schrittweise um. Die bisherigen Bezeichnungen gaben den Wirkstoffgehalt mit Bezug auf das Salz Amitriptylinhydrochlorid an; z. B. enthält nach bisheriger Bezeichnung eine Filmtablette Amitriptylin-neuraxpharm 100 mg 100 mg Amitriptylinhydrochlorid, entsprechend 88,38 mg Amitriptylin. Die neue Bezeichnung gibt den Wirkstoffgehalt mit Bezug auf die Base Amitriptylin an. Details entnehmen Sie bitte untenstehender Tabelle. Die Umbenennung führt zu einer Harmonisierung der Bezeichnungen auf dem Markt, die größtenteils den Gehalt der Base (d. h. bezogen auf Amitriptylin und nicht auf Amitriptylinhydrochlorid) angeben, und verringert das Risiko damit verbundener Medikationsfehler durch abweichende Dosierungen. Die Produkte mit der alten Bezeichnung gehen aus dem Handel, können bis zum jeweiligen Verfallsdatum aber noch abgegeben und verwendet werden. Eine Rücksendung der vorhandenen Marktware ist nicht erforderlich. Wir bitten, die neue Namensgebung im Rahmen der Verschreibung zu beachten.

Alte Bezeichnung	Neue Bezeichnung	Launch-Datum
Amitriptylin-neuraxpharm 10 mg überzogene Tabletten	Amitriptylin-neuraxpharm 8,84 mg Filmtabletten	September 2023
Amitriptylin-neuraxpharm 25 mg überzogene Tabletten	Amitriptylin-neuraxpharm 22,1 mg Filmtabletten	März 2024
Amitriptylin-neuraxpharm 50 mg überzogene Tabletten	Amitriptylin-neuraxpharm 44,19 mg Filmtabletten	Januar 2024
Amitriptylin-neuraxpharm 75 mg Filmtabletten	Amitriptylin-neuraxpharm 66,29 mg Filmtabletten	August 2023
Amitriptylin-neuraxpharm 100 mg Filmtabletten	Amitriptylin-neuraxpharm 88,38 mg Filmtabletten	April 2024

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2023 //

(STAND 14.09.23)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 28 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

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

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28–31 August 2023. News 01/09/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

PRAC empfiehlt neue Maßnahmen zur Vermeidung einer Topiramat-Exposition in der Schwangerschaft – weitere Anwendungsbeschränkungen; Einführung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Der PRAC empfiehlt neue Maßnahmen, um die Exposition von Kindern gegenüber topiramathaltigen Arzneimitteln im Mutterleib zu vermeiden, da das Arzneimittel nach Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen erhöhen kann. Es ist bereits bekannt, dass Topiramat bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere Fehlbildungen verursachen kann.

Topiramathaltige Arzneimittel werden in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung von Migräne eingesetzt. In einigen EU-Ländern wird das Medikament auch in Kombination mit Phentermin zur Gewichtsreduktion eingesetzt. Derzeit darf Topiramat nicht zur Vorbeugung von Migräne oder zur Kontrolle des Körpergewichts während der Schwangerschaft angewendet werden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Topiramat eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Für Patientinnen, die Topiramat zur Behandlung von Epilepsie anwenden, empfiehlt der PRAC nun, das Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft anzuwenden, es sei denn, es steht keine andere geeignete Behandlung zur Verfügung. Der PRAC empfiehlt außerdem zusätzliche Maßnahmen in Form eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms, um zu verhindern, dass Kinder im Mutterleib mit Topiramat in Kontakt kommen. Durch diese Maßnahmen werden alle Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft und über die Notwendigkeit, eine Schwangerschaft während der Einnahme von Topiramat zu vermeiden, informiert.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollen sicherstellen, dass alle Patientinnen im gebärfähigen Alter über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft vollständig informiert sind. Es sollen alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden und die Notwendigkeit einer Behandlung mit Topiramat soll mindestens einmal jährlich neu bewertet werden.

Die Produktinformation für topiramathaltige Arzneimittel wird aktualisiert, um die Risiken und die zu ergreifenden Maßnahmen noch deutlicher herauszustellen. Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe werden Schulungsmaterial über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft erhalten und mit jeder Arzneimittelpackung wird den Patienten eine Patientenkarte ausgehändigt. Es wird auch ein sichtbarer Warnhinweis auf die äußere Verpackung des Arzneimittels angebracht.

Die Empfehlungen ergeben sich aus der Überprüfung der verfügbaren Daten durch den PRAC, einschließlich dreier aktueller Beobachtungsstudien.^{1,2,3} Zwei dieser Studien, bei denen weitestgehend

¹ Bjørk M et al.: Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

² Dreier JW et al.: Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674

³ Hernandez-Diaz S et al.: Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(2):3-678, abstract 47

dieselben Datensätze herangezogen wurden, deuten darauf hin, dass Kinder von Müttern mit Epilepsie, die im Mutterleib Topiramat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keine Antiepileptika einnahmen, ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen haben. Zu diesen gehören insbesondere Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die dritte Studie zeigte kein erhöhtes Risiko für diese Folgen bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft Topiramat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern von Frauen mit Epilepsie, die keine Antiepileptika einnahmen. In seiner Bewertung bestätigte der PRAC die bekannten erhöhten Risiken von Fehlbildungen und Wachstumsstörungen des ungeborenen Kindes, wenn Mütter während der Schwangerschaft Topiramat einnahmen. Bei Frauen, die während der Schwangerschaft Topiramat einnehmen, weisen vier bis neun von 100 Kindern Fehlbildungen auf, verglichen mit einem bis drei von 100 Kindern, die von Frauen geboren werden, die keine solche Behandlung erhielten. Außerdem waren etwa 18 von 100 Kindern kleiner und wogen bei der Geburt weniger als erwartet, wenn die Mütter während der Schwangerschaft Topiramat eingenommen hatten, verglichen mit fünf von 100 Kindern von Müttern ohne Epilepsie und ohne Einnahme von Antiepileptika.

Während der Überprüfung beriet sich der PRAC auch mit einer Gruppe von Experten, Patientenvertretern und Spezialisten. Die Unternehmen, die topiramathaltige Arzneimittel vermarkten, müssen eine Arzneimittelanwendungsstudie sowie Umfragen bei Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen durchführen, um die Wirksamkeit der neuen Maßnahmen zu bewerten.

Die Empfehlung des PRAC wird nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren – Human (CMDh)⁴ weitergeleitet, die eine Stellungnahme abgeben wird.

Es ist bereits bekannt, dass die Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft schwere kongenitale Fehlbildungen und eine Wachstumseinschränkung des Fötus verursachen kann. Neuere Daten deuten sogar auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen nach der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft. Topiramat ist zur Migräneprophylaxe oder zur Gewichtskontrolle in der Schwangerschaft kontraindiziert. Topiramat muss abgesetzt werden, wenn die Patientin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

Bei der Epilepsitherapie ist Topiramat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Topiramat ist auch bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie kontraindiziert, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Behandlungsalternative gibt, die aber eine Schwangerschaft plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert ist.

Unabhängig von der Indikation sollte Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn die folgenden Voraussetzungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind:

- ein Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung.
- Aufklärung über die Risiken der Behandlung mit Topiramat und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung.

⁴ Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt.

- mindestens einmal jährlich eine Überprüfung der laufenden Behandlung durch Ausfüllen eines Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Um zu bestätigen, dass geeignete Maßnahmen ergriffen wurden, gehen Patientinnen und verschreibende Ärzte dieses Formular zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Überprüfung durch, außerdem, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist. Es sollte sichergestellt werden, dass die Patientin vollständig informiert ist und die Risiken und zu treffenden Maßnahmen verstanden hat.
- Die Behandlung mit Topiramate bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung mit Topiramate/Phentermin sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Gewichtskontrolle durchgeführt werden. Es sollten alternative therapeutische Möglichkeiten in Betracht gezogen werden und die Notwendigkeit der Behandlung sollte mindestens einmal jährlich gemeinsam mit der Patientin neu bewertet werden. Die laufende Behandlung sollte erneut bewertet werden, um zu bestätigen, dass die oben genannten Maßnahmen ergriffen wurden.
- Ein Rote-Hand-Brief wird zu gegebener Zeit an die Angehörigen der Heilberufe versendet, die das Arzneimittel verschreiben, abgeben oder verabreichen. Er wird auf der BfArM-Homepage und auf der EMA-Website (englische Fassung) veröffentlicht werden.

Die Überprüfung topiramathaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Sie steht im Zusammenhang mit einer Überprüfung der Sicherheitssignale, die im Juli 2022 begann und im September 2022 abgeschlossen wurde. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Da alle topiramathaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die eine Position abgeben wird. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem BfArM abgerufen werden:

[Topiramate](#)

www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/topiramate-schwangerschaft.html

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

keine

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

Hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel: Überprüfung zum Krebsrisiko

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine hydroxyprogesteronhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Die EMA hat eine Überprüfung hydroxyprogesteronhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel aufgetreten sind. In der EU sind diese

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28–31 August 2023. News 01/09/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023

Arzneimittel als Hydroxyprogesteroncaproat erhältlich und werden schwangeren Frauen als Injektion verabreicht, um Fehlgeburten oder Frühgeburten zu verhindern. In einigen Ländern sind sie auch für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Störungen zugelassen, darunter auch solche, die durch einen Mangel an einem Hormon namens Progesteron verursacht werden.

Weitere Informationen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 2/2023, Seite 45:

www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2023/2-2023.html

und unter folgendem Link bei der EMA:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyprogesterone-containing-medicinal-products

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel: Bedenken hinsichtlich des Risikos für eine posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom und für ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom – Überprüfung gestartet

Der PRAC überprüft aufgrund von Bedenken hinsichtlich des Risikos für ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und für ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) pseudoephedrinhaltige Arzneimittel. Beide Krankheitsbilder betreffen die Blutgefäße im Gehirn.

Pseudoephedrin wird oral eingenommen und allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Schwellung der Nasenschleimhaut (einer verstopften Nase) bei Erkältung, Grippe oder Allergien verwendet.

PRES und RCVS können mit einer verminderten Durchblutung (Ischämie) des Gehirns einhergehen und in einigen Fällen schwere und lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Zu den häufigen Symptomen von PRES und RCVS gehören Kopfschmerzen, Übelkeit und Krampfanfälle.

Die Überprüfung beruht auf neuen Daten über eine kleine Anzahl von Fällen von PRES und RCVS bei Personen, die pseudoephedrinhaltige Arzneimittel eingenommen haben und über die in Pharmakovigilanz-Datenbanken und in der medizinischen Fachliteratur berichtet wurde.

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel bergen ein bekanntes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse (Nebenwirkungen mit verminderter Durchblutung von Herz und Gehirn), einschließlich Schlaganfall und Herzinfarkt. Um diese Risiken zu verringern, sind in den Produktinformationen der Arzneimittel bereits Einschränkungen und Warnhinweise enthalten.

In Anbetracht der Schwere von PRES und RCVS, des allgemeinen Sicherheitsprofils von Pseudoephedrin und der Indikationen, für die die Arzneimittel zugelassen sind, wird der PRAC die verfügbaren Daten prüfen und entscheiden, ob die Zulassungen für pseudoephedrinhaltige Arzneimittel in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Weitere Informationen im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 1/2023, Seite 36:

www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2023/1-2023.html

und unter folgendem Link bei der EMA:

www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pseudoephedrine-containing-medicinal-products

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

keine

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 July 2023 PRAC meeting. 31 July 2023, EMA/PRAC/294541/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2023-prac-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 03. BIS 06. JULI 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Juli 2023

Olaparib – Leberzellschädigung und Hepatitis (EPITT Nr. 19846)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und klinischen Studien stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Lynparza (Olaparib) (AstraZeneca) innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung „arzneimittelbedingter Leberschaden“ bei nicht bekannter Häufigkeit und Transaminasenerhöhung mit der Häufigkeit „häufig“ zu ergänzen.

Bei Patienten, die mit Olaparib behandelt wurden, wurden Fälle von Lebertoxizität berichtet. Bei Auftreten klinischer Symptome oder Anzeichen, die auf Lebertoxizität hindeuten, sind eine umgehende klinische Beurteilung des Patienten sowie eine Messung der Leberwerte durchzuführen. Bei Verdacht auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden (DILI) sollte die Behandlung unterbrochen werden. Im Falle eines schweren arzneimittelbedingten Leberschadens sollte ein Behandlungsabbruch als klinisch angemessen betrachtet werden.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Juli 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Axicabtagen-Ciloleucel	19940	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Dabrafenib; Trametinib	19947	periphere Neuropathien
Encorafenib; Binimetinib	19941	Tumorlyse-Syndrom
Ixazomib	19950	Angioödem und anaphylaktische Reaktion
Liraglutide	19949	arzneimittelinduzierte Leberschädigung
Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten ⁵	18292	Selbstmordgedanken und selbstverletzendes Verhalten

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 03. bis 06. Juli 2023

keine

⁵ Dulaglutid; Exenatid; Liraglutid; Insulin degludec, Liraglutid; Lixisenatid; Insulin glargin, Lixisenatid; Semaglutid

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 June 2023 PRAC meeting. 3 July 2023, EMA/PRAC/248309/20231; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-june-2023-prac-meeting_en-0.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 05. BIS 08. JUNI 2023

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juni 2023

Nivolumab – Zytokin-Freisetzungssyndrom (EPITT Nr. 19880)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich eines vom Zulassungsinhaber erstellten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC darin überein, dass der Zulassungsinhaber von Opdivo (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformationen um das Zytokin-Freisetzungssyndrom als häufig auftretende Nebenwirkung zu ergänzen.

Tofacitinib – Akne (EPITT-Nr. 19885)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus EudraVigilance und der Literatur, den Antworten des Zulassungsinhabers sowie der Bewertung des Rapporteurs kommt der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass es genügend Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tofacitinib und dem Auftreten einer Akne gibt. Daher stimmt der PRAC darin überein, dass eine Aktualisierung der Produktinformationen gerechtfertigt ist, um das Auftreten von Akne als häufig auftretenden, unerwünschten Effekt in die Produktinformationen aufzunehmen. Der Zulassungsinhaber von Xeljanz (Pfizer Europe MA EEIG) soll innerhalb von 60 Tagen nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung die Produktinformationen entsprechend ergänzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juni 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
Amivantamab	19928	anaphylaktische Reaktion
Dapagliflozin	19935	erworbene Phimose und Phimose
Leuprorelin	19930	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR)

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Juni 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab	19880	Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS) (Opdivo, Yervoy, Keytruda) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (Opdivo)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab (Opdivo) und Zytokin-Freisetzungssyndrom: siehe oben (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V) Kapillarlecksyndrom und alle drei genannten Arzneimittel: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
– Draft agenda for the meeting on 28–31 August 2023, EMA/PRAC/307705/2023; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 28. bis 31.08.2023 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)	
Amphotericin B (EPITT 19966)	Hyperkaliämie
Avatrombopag (EPITT 19954)	Antiphospholipid-Syndrom
Cefotaxim (EPITT 19960)	Arzneimittlexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Cobimetinib (EPITT 19961)	Aphthen, orale Ulzerationen, Stomatitis
Minoxidil ⁶ (EPITT 19951)	Hypertrichose bei Kindern nach unbeabsichtigter Exposition durch Patienten
Nivolumab (EPITT 19955)	Pankreasversagen
Osimertinib EPITT (19959)	anaphylaktische Reaktion
Palbociclib (EPITT 19963)	Rhabdomyolyse durch Wechselwirkung mit Statinen
neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)	
Ipilimumab (EPITT 19958)	Zöliakie
laufende Signalverfahren	
Acetazolamid (EPITT 19924)	Aderhauterguss und Aderhautablösung
Megestrol (EPITT 19923)	Meningiom
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
keine	

⁶ nur topische Formulierungen

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28–31 August 2023. News 01/09/2023; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC einen Rote-Hand-Brief, der wichtige Informationen zu Topiramat enthält.

Topiramat – neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe: Einschränkungen zur Verhinderung der Exposition während der Schwangerschaft

Der PRAC stimmte einer direkten Mitteilung für Angehörige der Gesundheitsberufe (DHPC) zu, mit der diese über die Durchführung neuer Maßnahmen im Rahmen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms für topiramathaltige Arzneimittel informiert werden. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollen alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden und die Notwendigkeit einer Topiramat-Behandlung soll mindestens einmal jährlich neu bewertet werden. Die laufende Behandlung sollte neu bewertet werden, um zu bestätigen, dass die neuen Maßnahmen ergriffen wurden. Angehörige der Gesundheitsberufe sollen sicherstellen, dass alle Patientinnen, die schwanger werden können, über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft vollständig informiert sind (siehe Seiten 36–38).

Dieser DHPC wird an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren – Human (CMDh) weitergeleitet. Nach dem CMDh-Gutachten wird die DHPC vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Gesundheitsberufe weitergegeben und auf der Seite Direct healthcare professional communications sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 05. bis 08. Juni, 03. bis 06. Juli und 28. bis 31. August 2023 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA:

www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

20.09.2023 **VAXNEUVANCE (PNEUMOKOKKEN-POLYSACCHARID-KONJUGATIMPFSTOFF [15 VALENT, ADSORBIERT]) INJEKTIONSSUSPENSION IN EINER FERTIGSPRITZE: WICHTIGE INFORMATION BEZÜGLICH DER MÖGLICHKEIT DES BRUCHS DER VAXNEUVANCE-FERTIGSPRITZE**

Der Zulassungsinhaber von Vaxneuvance, Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Niederlande (nachfolgend MSD), informiert in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Regierung von Oberbayern und dem Paul-Ehrlich-Institut über den folgenden Sachverhalt:

- Bruch an der Fingerauflage und/oder der Spitze der Glasspritze, mit der Folge von Schnittwunden oder Nadelstichverletzungen, wurden für Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze berichtet.
- Weitere Untersuchungen ergaben einen Zusammenhang mit einem Bauteil der Spritze. Während korrektive und vorbeugende Maßnahmen zur Behebung dieses Defekts implementiert wurden, könnten alle aktuell im Markt befindlichen Vaxneuvance-Spritzen potenziell von diesen Defekten betroffen sein.
- Um das potenzielle Verletzungsrisiko für Patienten, Pflegekräfte und/oder Angehörige von Heilberufen zu reduzieren, wird empfohlen, die Glasspritze vor Verwendung gründlich hinsichtlich eines Bruchs zu inspizieren. Wird ein Bruch bemerkt oder vermutet, sollte die Dosis vor Anwendung von Vaxneuvance verworfen werden.
- Falls vor Anwendung, während der Vorbereitung und der Anwendung des Impfstoffes kein Bruch bemerkt wird, sollten die Angehörigen der Heilberufe das Ausüben übermäßiger Kraft auf die Spritze (einschließlich auf die Spitze der Glasspritze) beim Abnehmen der Verschlusskappe oder dem Aufsetzen der Nadel auf die Spritze oder nach der Anwendung (z. B. bei Verwendung einer Nadel mit Sicherheitsmechanismus) und während der Entsorgung vermeiden.

LINK
ZUM BEITRAG

01.09.2023 **FENTANYLHALTIGE TRANSDERMALE PFLASTER: VERSPÄTETE AUFNAHME EINES WARNHINWEISES ZUR VERSEHENTLICHEN ANWENDUNG**

Die Zulassungsinhaber von fentanylhaltigen transdermalen Pflastern informieren in Abstimmung mit dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass aufgrund bestehender Produktlaufzeiten, Produktionszeiten und logistischer Engpässe die Umsetzung der Aufnahme des folgenden Warnhinweises auf der äußeren Verpackung und dem Pflasterbeutel von fentanylhaltigen transdermalen Pflastern etappenweise verläuft: „Versehentliche Anwendung oder Einnahme kann tödlich sein.“ Daher können bei den fentanylhaltigen Pflastern der im Rote-Hand-Brief aufgeführten Firmen in den nächsten Monaten sowohl Packungen mit altem Stand als auch bereits mit den neuen Hinweisen in Umlauf sein.

LINK
ZUM BEITRAG

24.08.2023 **MELOXICAM: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG FIXES ARZNEIMITTELEXANTHEM (FDE) ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG ZWEIER EINSTIMMIGER BESCHLÜSSE DER KOORDINIERUNGSGRUPPE**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Meloxicam wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 22.08.2023 setzt das BfArM diese Beschlüsse der Koordinierungsgruppe um. Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Aufgrund der verfügbaren Daten zum Risiko eines fixen Arzneimittelexanthems (FDE) in Spontanberichten und der wissenschaftlichen Literatur, darunter Fälle mit positiver Rechallenge oder bestätigter Allergie gegenüber Meloxicam, wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Meloxicam und FDE zumindest als plausible Möglichkeit angesehen. Die Produktinformation von Produkten, die Meloxicam enthalten, sollte dementsprechend angepasst werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

LINK
ZUM BEITRAG

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

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

PEI: www.pei.de/rhb