



# **Arzneimittelsicherheit – Aktuelle Themen und Fallbeispiele**

**Dr. med. Ursula Köberle, MPH**

**Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel**

**AkdÄ-Fortbildungstag 2023**

Berlin, 11.03.2023

# Warum ist Pharmakovigilanz wichtig?

---

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

# Warum ist Pharmakovigilanz wichtig?

---

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

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

bei breiter Anwendung hierin („Signal detektion“)

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

# Was kann aus Fallmeldungen resultieren?

## Fallbeispiel 1: Falldarstellung

---



Patient, 7 Jahre

Vorstellung in Kinderendokrinologie

- Brustwachstum
- Dunkle Behaarung im Schambereich + axillär
- Schweißgeruch
- Auffälliges Wachstum

Laborkonstellation: Pseudopubertas praecox feminina

Ausschluss von adrenogenitalem Syndrom, hormonprod. Tumor, pathologischer Hormonbildung in Nebennierenrinde, Chromosomenanalyse unauffällig (46, XY)

# Fallbeispiel 1: Verlauf

---



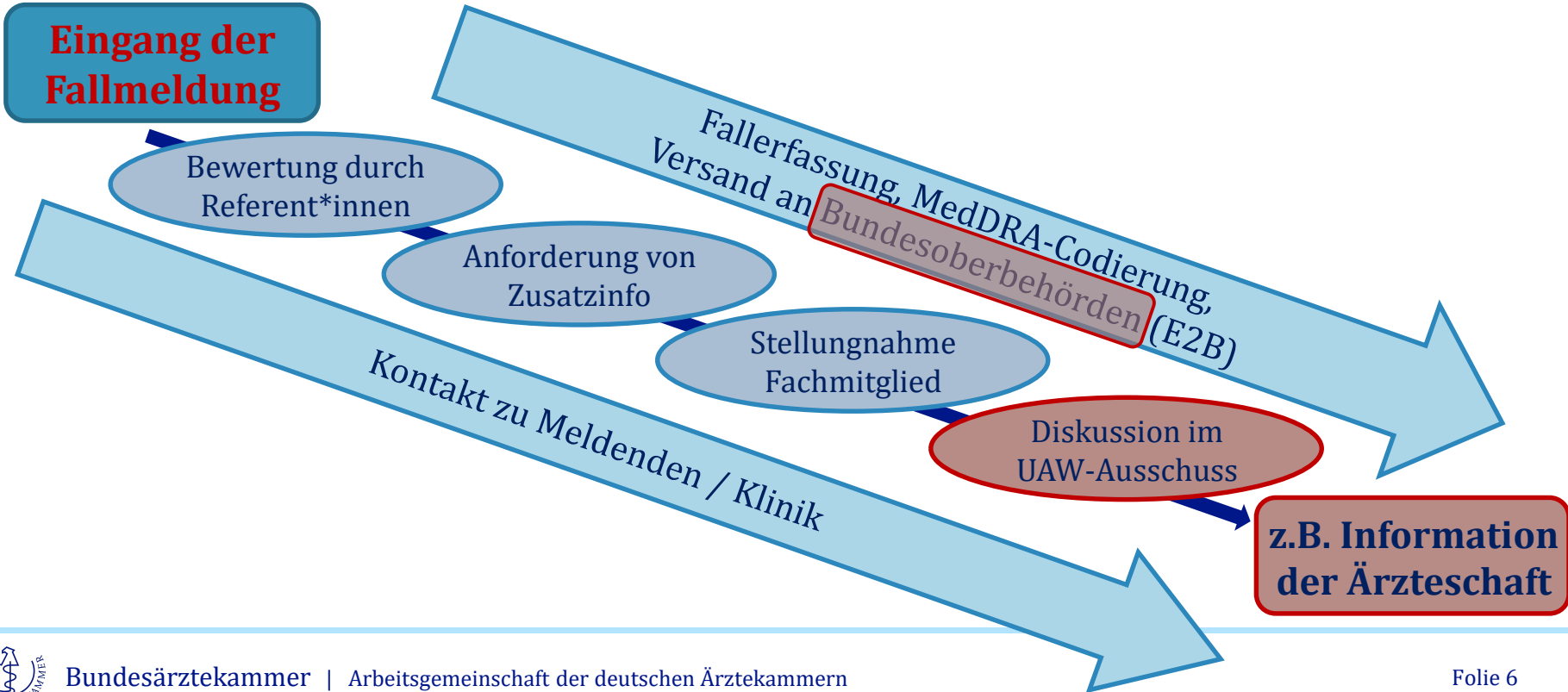
Befragung der Eltern:

Biologischer Vater hat seit sieben Jahren bei Mann-zu-Frau-Transidentität ein Östradiol-haltiges Gel angewendet.

Akzidentelle Übertragung des Gels auf den Jungen.

Ein Monat nach Umstellung der Mutter 2 auf Östrogen-haltiges Pflaster: Rückbildung der Brustdrüsenanschwellung, kein messbares Östradiol mehr im Serum, Wachstum verlangsamt.

# Vorgehen der AkdÄ bei der Bearbeitung von Fallberichten



# Fachinformation von Gynokadin® Dosiergel

---



## Potenzielle Estradiolübertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Estradiol-Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen:

FI Gynokadin® Dez. 2021

# Akzidentelle Übertragung topisch angewandter Sexualhormone auf Kinder

Tabelle 1: Literatur zur intraindividuellen Übertragung topischer Hormonpräparate auf Kinder

Jahr	Quelle	Anwendung durch	Wirkstoff/ Darreichungsform	Exponierte	Klinische Symptome
1969	Beas et al. <sup>16</sup>		Östrogen-Salbe		pseudovorzeitige Pubertät
1969	Goebel <sup>17</sup>		topisches Östrogen-Präparat		Hypertrophie der Mamillen
1983	Halperin & Sizonenko <sup>18</sup>		Östrogen-Salbe	Junge, 6,5 J (und Schwester)	präpubertäre Gynäkomastie, Hautpigmentierung
1999	Yu et al. <sup>19</sup>	Vater	Testosteron-Creme	Junge, 2 J	Virilisierung
2000	Feiner & White <sup>20</sup>	Mütter	Östrogen-Creme	3 präpubertäre Jungen	Gynäkomastie, erhöhte Estradiolspiegel, beschleunig- tes Größenwachstum (2), vorzeitiges Knochenalter (2)
2003	Franklin & Geffner <sup>21</sup>	Vater	Testosteron-Gel	Junge, 7,7 J	Virilisierung
2004	Kunz et al. <sup>22</sup>	Eltern	kutane androgene Steroid- Präparate	Kinder	Virilisierung
2005	Brachet et al. <sup>23</sup>	Väter	Testosteron-Lipogel	1. Mädchen, 2,5 J  2. Mädchen, 1,5 J  3. Junge, 2 J, 8 Mo	1. vergrößerte Klitoris, Schambehaarung, Komedonen, fettiges Haar, gestelgertes Knochenalter, erhöhter Testosteronspiegel  2. vergrößerte Klitoris, Schambehaarung, erhöhter Testosteronspiegel  3. vergrößerter Penis, Wachstumsbeschleunigung, Schambehaarung, Komedonen, erhöhtes Knochenalter
2007	Bhowmick et al. <sup>24</sup>	Vater	Testosteron	Junge, 1 J, 4 Mo	sexuelle Frühreife

Bick et al.  
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit  
Ausgabe 2, Juni 2022



# Maßnahmen durch AkdÄ: Information der Ärzteschaft



## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Aus der HAM-Datenbank

- Bei frühen Pubertätszeichen auch an versehentliche Exposition mit topischen Sexualhormonen denken;
- Ggf. mehrfach bei Eltern / Bezugspersonen nachfragen;
- Information der Anwendenden über Risiko der akzidentellen Übertragung auf Dritte;
- Ggf. alternative Applikationsform / Applikationsstelle wählen.

Sexual  
tion ei  
trazept  
Deuts  
(u. a. z  
tion mit einem Gestagen) oder Testosteron zur Behandlung des  
männlichen Hypogonadismus. Sie sind aufgrund ihrer physikoche-  
mischen Eigenschaften für eine topische Applikation geeignet (2).

Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt  
vom 03.02.2023

# Maßnahmen durch Behörden: Anpassung der Fachinformation von Gynokadin® Dosiergel



## Potenzielle Estradiolübertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Estradiol-Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen:

FI Gynokadin® Dez. 2021

## Mögliche Übertragung von Estradiol auf Kinder

Estradiol-Gel kann versehentlich von der Hautregion, auf die es aufgetragen wurde, auf Kinder übertragen werden.

Nach Markteinführung wurden bei präpubertären Mädchen Brustentwicklung und Raumforderungen in der Brust, bei präpubertären Jungen frühzeitige Pubertät, Gynäkomastie und Raumforderungen in der Brust nach einer unabsichtlichen Sekundärexposition gegenüber Estradiol berichtet. In den meisten Fällen gingen diese Symptome nach dem Beenden der Estradiol-Exposition wieder zurück.

Die Patientinnen sollten angewiesen werden:

FI Gynokadin®  
Juli 2022

# Comirnaty<sup>®</sup>, Spikevax<sup>®</sup>: Starke Menstruationsblutungen



The PRAC finalised the assessment of this safety signal after reviewing the available data, including cases reported during clinical trials, cases spontaneously reported in Eudravigilance and findings from the medical literature.

After reviewing the data, the Committee concluded that there is at least a reasonable possibility that the occurrence of heavy menstrual bleeding is causally associated with these vaccines and therefore recommended the update of the product information.

The available data reviewed involved mostly cases which appeared to be non-serious and temporary in nature.

PRAC\* Meeting Highlights 24-27 October 2022

\*Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur



# Sicherheitsbericht des PEI vom 07.09.2022 (Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bis 30.06.2022)

**Tabelle 6: Anzahl und Meldehäufigkeit pro 100.000 Impfungen von berichteten Zyklusstörungen bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im Alter von 12 bis 49 Jahren (mehr als 1 unerwünschte Reaktion pro Fall möglich).**

Berichtete Zyklusstörung	Anzahl der Reaktionen	Melderate pro 100.000
Menstruelle Erkrankung	6.981	18,12
Starke Menstruationsblutung	5.977	15,51
Amenorrhö	3.890	10,1
Polymenorrhö	3.583	9,3
Dysmenorrhö	2.729	7,08
Menstruation unregelmäßig	2.140	5,55
Zwischenblutung	2.000	5,19
Oligomenorrhö	1.894	4,92
Menstruation verzögert	1.220	3,17
Menstruationsbeschwerden	923	2,4
Hypomenorrhö	434	1,13
Menometrorrhagie	22	0,06

[www.pei.de](http://www.pei.de)

# Comirnaty<sup>®</sup>, Spikevax<sup>®</sup> - Starke Menstruationsblutungen



<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Nicht bekannt	Starke Menstruationsblutungen <sup>#</sup>
--	---------------	--

<sup>#</sup> Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein  
 Fachinformation Spikevax<sup>®</sup> (Stand 02.02.2023)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						starke Menstruationsblutungen <sup>h</sup>
---	--	--	--	--	--	--

<sup>h</sup> Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein  
 Fachinformation Comirnaty<sup>®</sup> (Stand 22.12.2022)

# Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen

Folgende Änderungen des Wortlauts in Produktinformationen hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in seiner Sitzung vom 24. bis 27. Oktober 2022 empfohlen:

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
Durvalumab	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	Transverse Myelitis (Häufigkeit nicht bekannt)
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Spikevax®)	4.8 Nebenwirkungen	Starke Monatsblutungen (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend; Häufigkeit nicht bekannt)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff – Comirnaty®)	4.8 Nebenwirkungen	Starke Monatsblutungen (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend; Häufigkeit nicht bekannt)

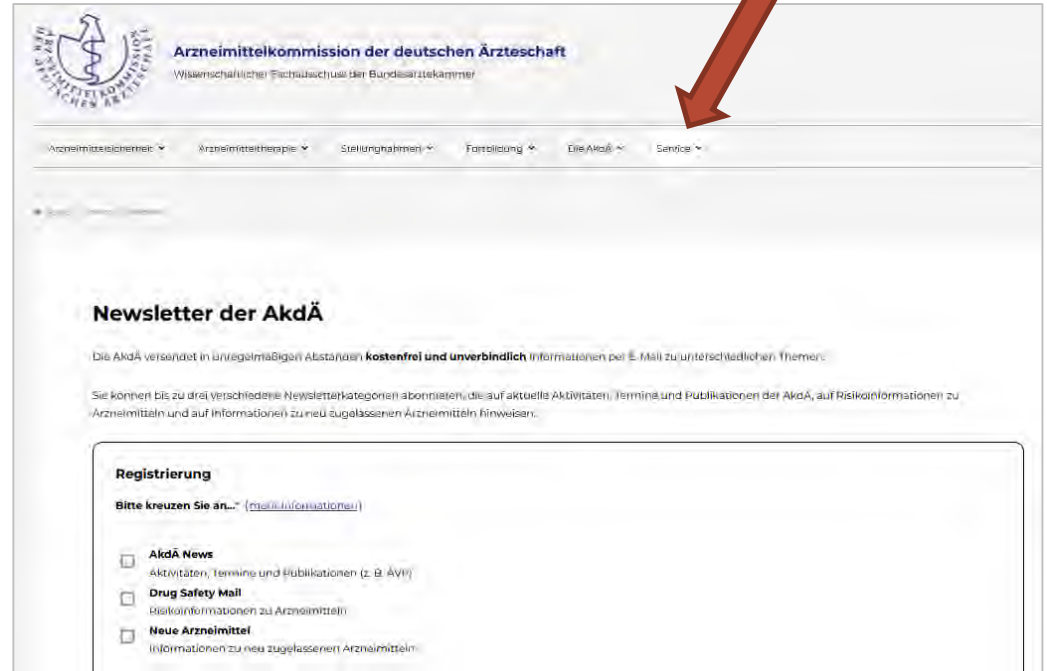
Weitere Informationen finden Sie [hier](#).

Drug Safety Mail 2022-48  
vom 23.11.2022

# Drug Safety Mail der AkdÄ



- E-Mail-basierter Newsletter
- Information über relevante Risiken von Arzneimitteln
- Grundlage z. B. Rote-Hand-Briefe, Informationen von Behörden/Institutionen
- Link zu weiterführenden Informationen
- Anmeldung unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de)





# L-Thyroxin: Verfälschte Laborergebnisse bei gleichzeitiger Anwendung von Biotin



## Information zu L-Thyroxin: Verfälschte Laborergebnisse bei gleichzeitiger Anwendung von Biotin

Drug Safety Mail 2022-52

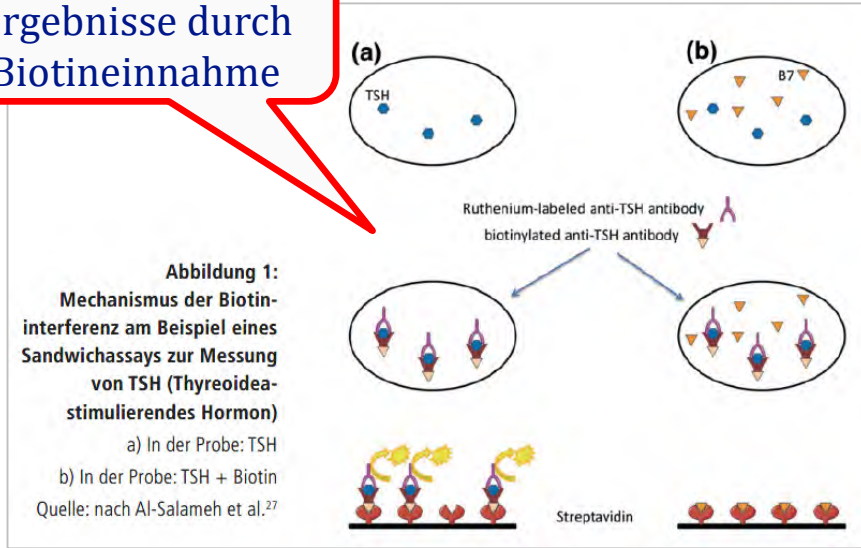
02.08.2022

Die Einnahme von Biotin kann fälschlicherweise erhöhte oder erniedrigte Ergebnisse verursachen, wenn zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus bestimmte Immunoassays eingesetzt werden. Das Risiko verfälschter Ergebnisse steigt mit der Dosis von Biotin. Da derartige Testergebnisse unter anderem zur Anpassung der Dosis von L-Thyroxin verwendet werden und verfälschte Testergebnisse eine unangemessene Patientenbehandlung zur Folge haben können, sind Änderungen der Produktinformation L-Thyroxin-haltiger Arzneimittel geplant, über die das BfArM\* informiert (1)

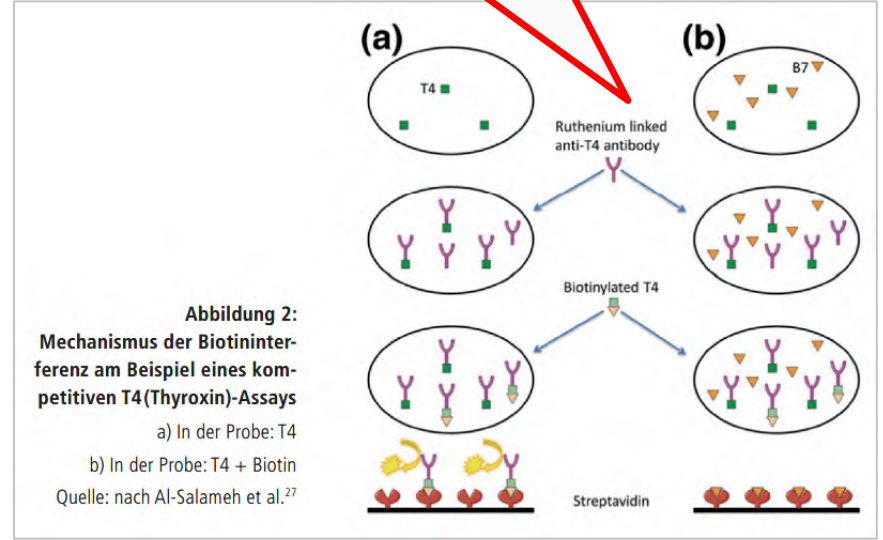


# Prinzip der Streptavidin-Biotin-Immunoassays

Cave: falsch-niedrige Ergebnisse durch Biotineinnahme



Cave: falsch-hohe Ergebnisse durch Biotineinnahme



Katić, Bick. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2018

# Betroffene Immunoassays (Liste nicht vollständig)

**Tabelle 1: Biomarker, für die Interferenzen in ausgewählten Fallberichten, nicht klinischen und klinischen Studien beobachtet wurden**

Testsystem	Sandwich-Immunoassays	Kompetitive Immunoassays
<b>Ortho Clinical Diagnostic Vitros 5.600</b>	CK-MB, TSH, AFP, Ferritin, Prolaktin, $\beta$ -HCG, NT-proBNP, PTH, FSH, LH, HBeAg <sup>28-31</sup>	Cortisol, Gesamttestosteron, Anti-HBe <sup>29-31</sup>
<b>Roche Cobas e602</b>	LH, FSH, TSH, SHBG, Prolaktin, Troponin T, Insulin, pro-BNP, freies PSA, PTH, ACTH, CA19-9, CA15-3, Troponin T hochsensitiv <sup>32, 33</sup>	DHEA-S, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Cortisol, freies T3, freies T4, anti-Tg, anti-TPO, anti-TSHR, Folat, Digoxin, 25-OHD, total T3 <sup>28, 32</sup>
<b>Siemens Dimension Vista 1.500</b>	Troponin, NT-Pro-BNP, TSH <sup>34</sup>	Progesteron, Estradiol, Digoxin, freies T3, freies T4 <sup>34</sup>
<b>Beckman Dxl</b>	Thyreoglobulin <sup>35</sup>	freies T3, freies T4 <sup>35</sup>

Katić, Bick. Bulletin zur  
Arzneimittelsicherheit 4/2018

# Rote-Hand-Brief (Mai 2019): Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen



- Patienten sollten vor einer Laboruntersuchung über eine Biotin-Einnahme befragt werden. Ggf. sollte Rücksprache mit dem Labor gehalten und bei patientennaher Diagnostik geprüft werden, ob biotinylierte Reagenzien eingesetzt werden
- Die Möglichkeit einer Biotin-Interferenz sollte bei Diskrepanz zwischen Laborwerten und klinischen Symptomen oder anderen Untersuchungen in Betracht gezogen werden.
- Besondere Aufmerksamkeit ist geboten bei Hochdosis-Biotin-Therapie, Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern und Schwangeren.
- Apotheker sollten bei der Abgabe Biotin-haltiger Produkte Patienten über das Risiko aufklären.
- Falls das Risiko einer Biotin-Interferenz besteht, sollten alternative Testmethoden bevorzugt werden.

Drug Safety Mail 2019-28 vom 15.05.2019

## Fallbeispiel 2: Agranulozytose nach Metamizol

---

37-jähriger Patient, bislang gesund

Einnahme von Metamizol, mehrfach täglich

Nach einigen Tagen:

- Halsschmerzen, Schluckbeschwerden
- Peritonsillarabszess
- Sepsis
- Agranulozytose

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

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

Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol lange bekannt.  
Im vorliegenden Fall: **Selbstmedikation** bei **Rückenschmerzen**

## 4.1 Anwendungsgebiete

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

Fachinformation Novalgin® Filmtbl.

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

---



Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol lange bekannt.

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

## Angehörige der Gesundheitsberufe:

- Informieren Sie Pat., dass Sie verschreibungspflichtige Arzneimittel nicht eigenständig anwenden oder an Dritte weitergeben sollen.
- Bitte klären Sie die Pat. bei Verschreibung/Abgabe von Metamizol über Agranulozytoserisiko sowie über Symptome und Konsequenzen auf!

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

Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol lange bekannt.

Im Vordergrund stehen bei Rückenschmerzen

## Typische Symptomtrias:

- Angebot**
- Fieber,
  - Halsschmerzen,
  - Schleimhautentzündung

## Bei Verdacht:

- Umgehend pausieren
- Differential-Blutbild

- eigenen Verantwortung weitergeben sollte
- Bitte klären Sie die Pat. bei Verschreibung/Abgabe von Metamizol über Agranulozytoserisiko sowie über Symptome und Konsequenzen auf!



# Metamizol: Verordnungszahlen und Fallberichte von Agranulozytosen

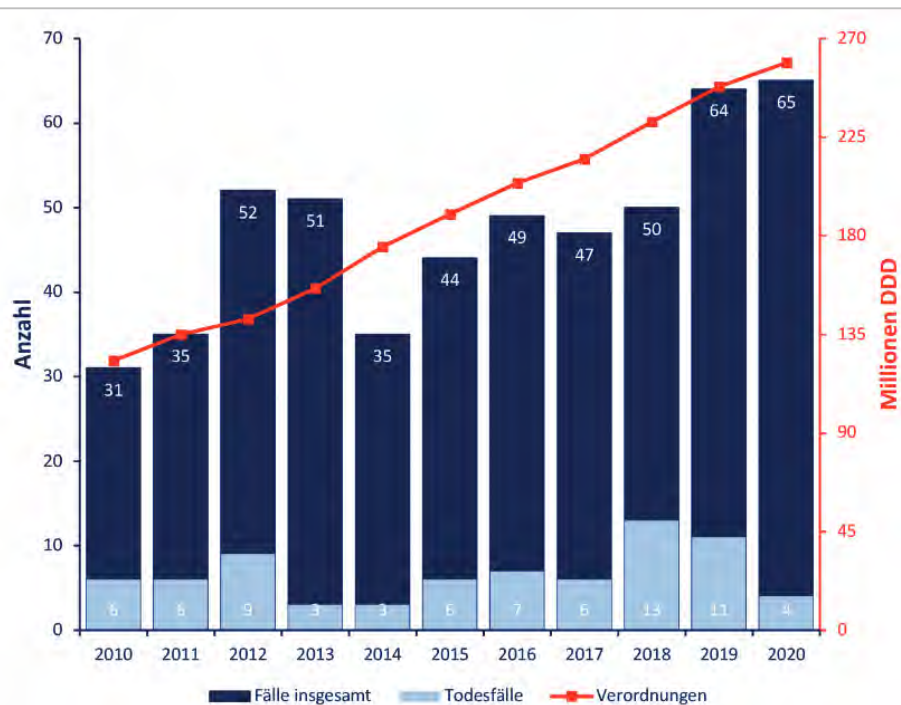


Abbildung 1:  
Metamizol in Deutschland –  
Fallberichte über Agranulozy-  
tose, einschließlich Todes-  
fälle; ambulant verordnete  
Tagesdosen (DDD) auf Basis  
von Daten aus dem  
Arzneiverordnungs-Report  
(Ausgaben 2011 bis 2021)

Lübow et al. Bulletin zur  
Arzneimittelsicherheit 4/2022



# Rote-Hand-Briefe



- Information über bedeutende, neu identifizierte Arzneimittelrisiken, die eine direkte Handlungskonsequenz zur Folge haben.
- Risikomindernde Maßnahmen sind z. B. Widerruf der Zulassung, neue Kontraindikation, Änderung der empfohlenen Dosierung.
- In der Regel vom pharmazeutischen Unternehmer erstellt;
- Mit zuständigen Behörden abgestimmt;
- AkdÄ ist nicht in die Erstellung von Rote-Hand-Briefen einbezogen;
- AkdÄ unterstützt die Verbreitung von Rote-Hand-Briefen durch die Drug Safety Mail.



# Rote-Hand-Brief vom 9. November 2022 zu Chlormadinon und Nomegestrol: Meningeomrisiko

---



Daten aus zwei französischen Kohortenstudien:

- Ca. 800.000 Patientinnen mit Chlormadinon
- Ca. 1.000.000 Patientinnen mit Nomegestrol
- Vergleich der Meningeom-Inzidenz bei niedriger versus hoher kumulativer Dosis

# Ergebnisse für Chlormadinon

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
<b>Faiblement exp. (&lt;=0,36 g)</b>	1 535 775	104	6,8	réf.	réf.
<b>Exposée (&gt; 0,36 g)</b>	888 305	164	18,5	2,7 [2,1-3,5]	4,4 [3,4-5,8]
<b>selon la dose cumulée<sup>a</sup></b>					
]0,36 g ; 1,44 g [	259034	13	5,0	0,7 [0,4-1,3]	1,1 [0,6-2,2]
[1,44 g ; 2,88 g [	168109	19	11,3	1,7 [1-2,7]	2,6 [1,4-4,7]
[2,88 g ; 5,76 g [	177799	22	12,4	1,8 [1,2-2,9]	2,5 [1,5-4,2]
[5,76 g ; 8,64 g [	100432	24	23,9	3,5 [2,3-5,5]	3,8 [2,3-6,2]
8,64 g et plus	182931	86	47,0	6,9 [5,2-9,2]	6,6 [4,8-9,2]

<sup>a</sup> Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps<sup>a</sup>

Nguyen P et al. (2021) – EPI\_PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM „Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracranien: une étude de cohorte à partir des données du SND“

# Ergebnisse für Nomegestrol

	PA	Cas	Incidence pour 100 000 PA	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
<b>Groupe contrôle. (&lt;=0,15 g)</b>	2 418 616	169	7,0	référence	référence
<b>Exposées (&gt; 0,15 g)</b>	884 716	171	19,3	2,8 [2,2-3,4]	4,5 [3,5-5,7]
<b>Selon la dose cumulée:</b>					
]0,15 g ; 0,6 g [	330 660	21	6,4	0,9 [0,6-1,4]	1,1 [0,6-1,8]
[0,6 g ; 1,2 g [	158 642	17	10,7	1,5 [0,9-2,5]	1,7 [0,9-2,9]
[1,2 g ; 3,6 g [	234 002	41	17,5	2,5 [1,8-3,5]	2,6 [1,8-3,8]
[3,6 g ; 6 g [	87 064	24	27,6	3,9 [2,6-6,1]	4,2 [2,7-6,6]
6 g et plus	74 349	68	91,5	13,1 [9,9-17,4]	12,0 [8,8-16,5]

Ajustement sur l'âge ; prise en compte de la dose cumulée et l'âge comme variables dépendantes du temps

Nguyen P et al. (2021) – EPI\_PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM „Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracranien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS“



# Rote-Hand-Brief vom 9. November 2022 zu Chlormadinon und Nomegestrol: Meningeomrisiko

---



Daten aus zwei französischen Kohortenstudien:

- Ca. 800.000 Patientinnen mit Chlormadinon
- Ca. 1.000.000 Patientinnen mit Nomegestrol
- Vergleich der Meningeom-Inzidenz bei niedriger versus hoher kumulativer Dosis
- Dosisabhängiges Risiko für hochdosierte Präparate festgestellt (in Deutschland nicht zugelassen)
- Kein Risikosignal für niedrigdosierte Präparate, aber da Risiko in Abhängigkeit von kumulativer Dosis ansteigt, gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen.

# Chlormadinon, Nomegestrol: Maßnahmen zur Risikominimierung

---



Nach Anwendung von Chlormadinon oder Nomegestrol ist das Risiko für die Entwicklung von Meningeomen (einzeln oder multipel) erhöht. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis.

- Bei bestehendem Meningeom oder Meningeom in der Vorgeschichte sind Chlormadinon- oder Nomegestrol-haltige Arzneimittel kontraindiziert.
- Wird während der Behandlung mit Chlormadinon oder Nomegestrol ein Meningeom diagnostiziert, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.
- Patientinnen sollten in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis auf Meningeome überwacht werden.

Drug Safety Mail  
2022-45  
vom 09.11.2022

# Effekt der Rote-Hand-Briefe: Beispiel Citalopram und Escitalopram (Köberle et al. 2022)

---



- RHB zu Citalopram und Escitalopram zum Risiko einer dosisabhängigen QTc-Verlängerung (2011)
  - Reduktion der maximalen Tagesdosis
  - QTc-verlängernde Komedikation kontraindiziert
- Frage: Wie gut wurden die RHB umgesetzt?
- Vergleich von Verordnungszahlen aus dem AMSP\*-Projekt vor (2004-2010) und nach (2013-2017) den Rote-Hand-Briefen zu Citalopram und Escitalopram
- Stationär behandelte Erwachsene mit Angsterkrankungen

\* Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e. V.



# Effekt der Rote-Hand-Briefe zu Citalopram und Escitalopram: Ergebnisse (Köberle et al. 2022)

Tabelle 2: Anteil der Personen mit hoher Dosierung und Anteil der Personen mit QTc-verlängernder Komedikation vor und nach Veröffentlichung der RHB

	Vor RHB (2004–2010)	Nach RHB (2013–2017)	p-Wert
<b>Anteil der Personen</b>			
- Mit hoher Dosierung	39 (10,7 %)	14* (5,4 %)	p = 0,019
- Mit zugelassener Dosierung	325 (89,3 %)	246** (94,6 %)	
<b>Anteil der Personen</b>			
- Mit QTc-verlängernder Komedikation	199 (54,7 %)	135 (51,5 %)	p = 0,437
- Ohne QTc-verlängernde Komedikation	165 (45,3 %)	127 (48,5 %)	

\*Bei zwei Personen nach Veröffentlichung der RHB wurde die Tagesdosis nicht angegeben.

- Einfache Empfehlungen können besser umgesetzt werden als komplexe.
- RHB sollten präzise formuliert sein und konkrete Empfehlungen geben.



## Fallbeispiel 3: Medikationsfehler durch ungewöhnliches Dosierungsschema von Paxlovid®



Im Rahmen der Retourenkontrolle ist eine Packung Paxlovid aufgefallen, die sowohl z.T. vollständige Blister als auch einzelne Tabletten enthielt (3 St. Ritonavir, 10 St. Nirmatrelvir).

Nach Rücksprache mit der Station und der behandelnden Ärztin soll der Patient jedoch keine Nieren-adaptierte Dosierung erhalten haben. Noch sei es zu keinem vorzeitigen Therapieabbruch gekommen.

Laut Arztbrief erfolgte die Paxlovid-Therapie vom 28.07.-01.08.. Die Packung hätte somit vollständig verbraucht sein müssen.

# Paxlovid®:

## Gebrauchsinformation: „Wie ist Paxlovid einzunehmen?“

---







Paxlovid besteht aus 2 Arzneimitteln: Nirmatrelvir und Ritonavir. Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tabletten Nirmatrelvir (pinkfarbene Tablette) und 1 Tablette Ritonavir (weiße Tablette) zur zweimal täglichen oralen Einnahme (am Morgen und am Abend).

Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage. Nehmen Sie für jede Dosis alle 3 Tabletten zusammen zur gleichen Zeit ein.

# Paxlovid®:

## Fact Sheet for Patients, Parents, and Caregivers (USA)

How to take PAXLOVID 300 mg; 100 mg Dose Pack	
<p><b>PAXLOVID™</b> (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged for oral use <b>300 mg nirmatrelvir;</b> <b>100 mg ritonavir</b></p> <p>nirmatrelvir tablet (150 mg)</p> <p><b>Morning Dose</b> Take 3 tablets at the same time. </p> <p>ritonavir tablet (100 mg)</p> <p>nirmatrelvir tablet (150 mg)</p>	<p><b>Morning Dose:</b> Take the 2 pink nirmatrelvir tablets and 1 white to off-white ritonavir tablet together at the same time each morning.</p> 
<p><b>PAXLOVID™</b> (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged for oral use <b>300 mg nirmatrelvir;</b> <b>100 mg ritonavir</b></p> <p>nirmatrelvir tablet (150 mg)</p> <p><b>Evening Dose</b> Take 3 tablets at the same time. </p> <p>ritonavir tablet (100 mg)</p> <p>nirmatrelvir tablet (150 mg)</p>	<p><b>Evening Dose:</b> Take the 2 pink nirmatrelvir tablets and 1 white to off-white ritonavir tablet together at the same time each evening.</p> 

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

# Welche Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollen der AkdÄ gemeldet werden?

---



- Alle (gemäß Berufsordnung)
- Von besonderer Relevanz sind (vermutete) Nebenwirkungen,
  - die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind,
  - die schwerwiegend sind,
  - von Arzneimitteln, die neu auf dem Markt sind (< 5 Jahre).
- Auf jeden Fall melden: (Vermutete) schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind.
- Weitere Informationen: Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ ([www.akdae.de](http://www.akdae.de))

# Welche Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sollen der AkdÄ gemeldet werden?



- Alle (gemäß Berufsordnung)
- Von besonderer Relevanz sind (vermutete) Nebenwirkungen
  - die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind;
  - die schwerwiegend sind, Reaktionen, die
    - lebensbedrohlich oder tödlich sind;
    - stationäre Aufnahme erfordern oder verlängern;
    - bleibenden oder angeborenen Schaden verursachen;
    - medizinisch relevant sind.
  - von Arzneimitteln, die neu auf dem Markt sind (< 5 Jahre).
- Auf jeden Fall melden: (Vermutete) schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind.
- Weitere Informationen: Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ ([www.akdae.de](http://www.akdae.de))

## Take-Home...

---

- Pharmakovigilanz essentiell für fortlaufende Nutzen-Risiko-Bewertung.
- Viele neu identifizierte Risiken basieren auf Spontanmeldungen.
- Besonders relevante Fallmeldungen: (Vermutete) schwerwiegende oder nicht bekannte Reaktionen; Reaktionen im Zusammenhang mit neuen Arzneimitteln.
- Topische Sexualhormone: Risiko der akzidentellen Übertragung auf Dritte.
- Biotin: mögliche Interferenz bei Laboruntersuchungen, z. B. Schilddrüsenstatus.
- Metamizol: Aufklärung der Pat. über Symptome der Agranulozytose, keine Selbstmedikation.
- Paxlovid®: Komplexes Einnahmeschema beachten.

### Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

(auch Verdachtsfälle)  
an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsaufsicht für Ärzte  
Postfach 1100664 • 10586 Berlin  
Fax: 030 / 400456-355 • Tel.: 030 / 400456-5100 • www.akda.de

Neu-Erfassung  Ergänzung

**Patient / In**  
 Inhalt:  Geburtsdatum:   
 Geschlecht:  w  m  m  f, Monat:   
 Gewicht:  kg  cm

**Beobachtete unerwünschte Wirkung**  
 Aufgetreten am:  Dauer:

**Arzneimittel** (Deutsche Bezeichnung / Darreichungsform / FZ / Ch-B.)  
 Applikation / Dosierung / Dauer der Anwendung / Indikation  
 von:  bis:

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel:  1  2  3  4  5

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

**Relevante Untersuchungsergebnisse**  
 (z. B. Laborwerte mit Datum)

**Maßnahmen / Therapie**

**Folgen der vermuteten UAW**  
 tödlich (Sektion)  ja  nein  
 lebensbedrohlich  
 ohne Schaden erfolgt  
 Krankenhausaufenthalt:  
 Krankenhausaufenthalt verlängert  
 noch nicht erfolgt  
 bleibende Schäden oder Behinderung  
 (medizinisch) schwerwiegend  
 sonstiges:  
 unbekannt

**Therapieabbruch nach UAW**  
 ja  nein  keine Angabe

**Besserung nach Therapieabbruch:**  
 ja  nein  keine Angabe

**Verschlechterung nach erneuter Gabe**  
 ja  nein  keine Angabe

Das Belegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausausschreibens ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Name des Arztes:  Klinik:  ja  nein Datum:   
 Nachschichtangabe:   
 Anschrift:   
 Telefonnummer:   
 E-Mail:  Unterschrift:

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

## Danke für Unterstützung:

- Fachmitgliedern der AkdÄ
- Kolleginnen und Kollegen im Dezernat 1 der BÄK
- Allen Meldenden

[ursula.koeberle@baek.de](mailto:ursula.koeberle@baek.de)