



Fortbildungsveranstaltung am 28. Januar 2017 in Stuttgart

**Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern
aus dem Spontanmeldesystem**

Dr. med. Thomas Stammschulte



Interessenkonflikte

- Referent für Pharmakovigilanz bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
- Tätigkeit in der Testberatung bei der Berliner Aidshilfe e.V.



Inhalt

- Übersicht Nebenwirkungsmeldungen an die AkdÄ 2016
- Fluorchinolone – Empfehlungen der FDA
- SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) – Ketoazidose, Amputationen
- Medikationsfehler-Projekt – Fallbeispiel zu Colchicin
- Schulungsmaterial – die Blaue Hand
- Welche Nebenwirkungen sollen gemeldet werden?

Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arzneimittelname: _____

Hersteller: _____

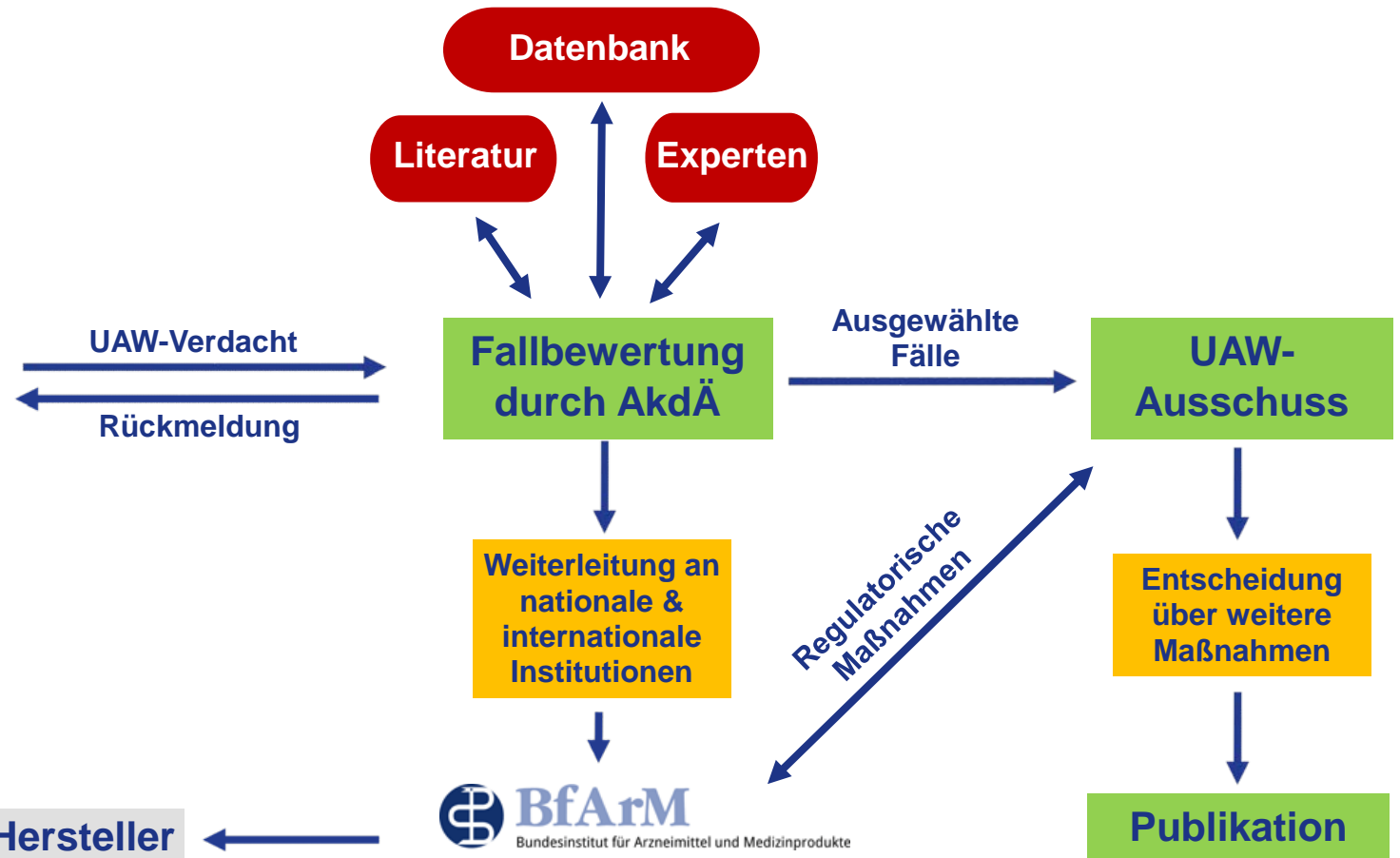
Datum: _____

Verdacht auf Nebenwirkung: Ja Nein

Art der Nebenwirkung: Todesfall Hospitalisierung Dauerschaden Behinderung Geburtsschaden Schwangerschaftsabbruch Schwangerschaftsverlust Schwangerschaftsdiabetes Schwangerschaftshypertonie Schwangerschaftsstillstand Schwangerschaftsstillstand vor dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand nach dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen vor dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen nach dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen ohne Angabe von Umständen Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen ohne Angabe von Umständen vor dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen ohne Angabe von Umständen nach dem 20. Schwangerschaftswoche Schwangerschaftsstillstand ohne Angabe von Umständen ohne Angabe von Umständen ohne Angabe von Umständen

Hersteller / Pharmazeut: _____

Arzt: _____





Fluorchinolone

Ciprofloxacin

Levofloxacin

Moxifloxacin

Norfloxacin

Ofloxacin



Fluorchinolone: Nebenwirkungen

Muskuloskelettal / Peripheres Nervensystem:

- Sehnenentzündung (Tendinitis) / Sehnenriss
- Muskelschmerz / Muskelschwäche
- Gelenkschmerz / Gelenkschwellung
- Periphere Neuropathie

Zentrales Nervensystem:

- Psychose
- Angstzustände
- Schlafstörungen
- Depression / Suizidalität
- Halluzinationen
- Verwirrtheit

Sonstige:

- Verschlechterung M. gravis
- QT-Verlängerung
- Überempfindlichkeit/Anaphylaxie
- Phototoxizität
- Blutzuckeränderungen
- Cl. difficile-assoz. Diarrhoen

Aktualisierte Warnhinweise der FDA für Fluorchinolone (oral, injizierbar) aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Juli 2016)

Hintergrund: schwerwiegende Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden

Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig bei

- akuter bakterieller Sinusitis
- akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- unkomplizierter Harnwegsinfektion



In deutschen Leitlinien sind Chinolone bei diesen Indikationen nicht Mittel der Wahl!

Nutzen-Risiko-Verhältnis weiter günstig:

- einige schwere Infektionen durch Fluorchinolon-sensible Bakterien (Pneumonien / intraabdominelle Infektionen)



Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 2/2012

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen



Orale Antibiotika

AVP Arzneiverordnung in der Praxis

3. AUFLAGE 2013

ATEMWEGS- INFEKTIONEN

ATEMWEGS-
INFEKTIONEN



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 3/2013

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der unteren Atemwege



Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 1/2012

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der oberen Atemwege



Orale Antibiotika

- Betalaktamantibiotika
 - Penicilline mit schmalen Spektrum
 - Aminopenicilline
 - Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitor
 - Cephalosporine
- Tetracycline
- Makrolide
- Lincosamide

Infektionen der oberen Atemwege werden vorwiegend durch Viren verursacht. Die akute Tonsillopharyngitis, die akute Otitis media, die akute Rhinosinusitis und die akute nichtspezifische Atemwegsinfektion sind in der Regel selbstlimitierende Erkrankungen und erfordern in den meisten Fällen keine antibiotische Therapie.

Grundlage für eine rationale Antibiotikatherapie sind die korrekte Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern verringert auch die Kosten und reduziert die Entstehung resistenter Erreger.

Indikation

Infektionen der oberen Atemwege

- akute Tonsillopharyngitis
- akute Otitis media
- akute Rhinosinusitis
- nichtspezifische Atemwegsinfektion

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

1. Spezifische Empfehlungen zur rationalen Antibiotikatherapie bei Infektionen der oberen Atemwege („Upper Respiratory Tract Infections“, URTI) (Tab. 1) (1–9)

Tonsillopharyngitis	Akute Otitis media
<p>Erreger der Tonsillopharyngitis sind vorwiegend Viren, darunter Parainfluenza- und Adenoviren. Wichtigster bakterieller Erreger ist <i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A). Eine Indikation zur Antibiotikatherapie besteht nur bei gesicherter A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis oder bei hochgradigen Verdacht auf A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis. Mittel der Wahl bei A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis ist die zehntägige Gabe von Penicillin V. Bei Therapieversagen oder Penicillinallergie vom Spättyp sind Orally Cephalosporine, Clindamycin oder Makrolide indiziert.</p>	<p>Häufigste Erreger der akuten Otitis media sind Viren (RS-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren). Bakterielle Infektionen werden meist durch <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken) und meist unkapselte Stämme von <i>Haemophilus influenzae</i> verursacht. Seltener werden <i>Moraxella catarrhalis</i> oder A-Streptokokken als Auslöser einer Otitis media nachgewiesen. Die akute Otitis media ist eine in der Regel selbstlimitierende Erkrankung und heilt in 80 % der Fälle innerhalb von 7 Tagen. Eine antibiotische Therapie ist in den meisten Fällen nicht indiziert. Ausnahme sind Kinder mit stärkeren Allgemeinsymptomen (Fieber, starke</p>

otika

- Fluorchinolone
- Lincosamide
- Makrolide
- Oxazolidinone
- Tetracycline

extrakt. Hierzu zählen die akute Bronchitis, die exazerbierte ambulante erworbene Pneumonie (CAP). Obwohl Bakterien verursacht werden, erhalten Patienten häufig

und erfordert in den meisten Fällen keine Antibiotika-

DPD-Schweregrad GOLD I und II benötigen in der Regel vorbestehendem COPD-Schweregrad GOLD III und IV eine Typ-II-Exazerbation (Dyspnoe mit eitrigem *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* oxycillin, falls kein Hinweis auf Ampicillinresistenz von

Patienten mit ambulant behandelter CAP ohne Risikoaminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor.

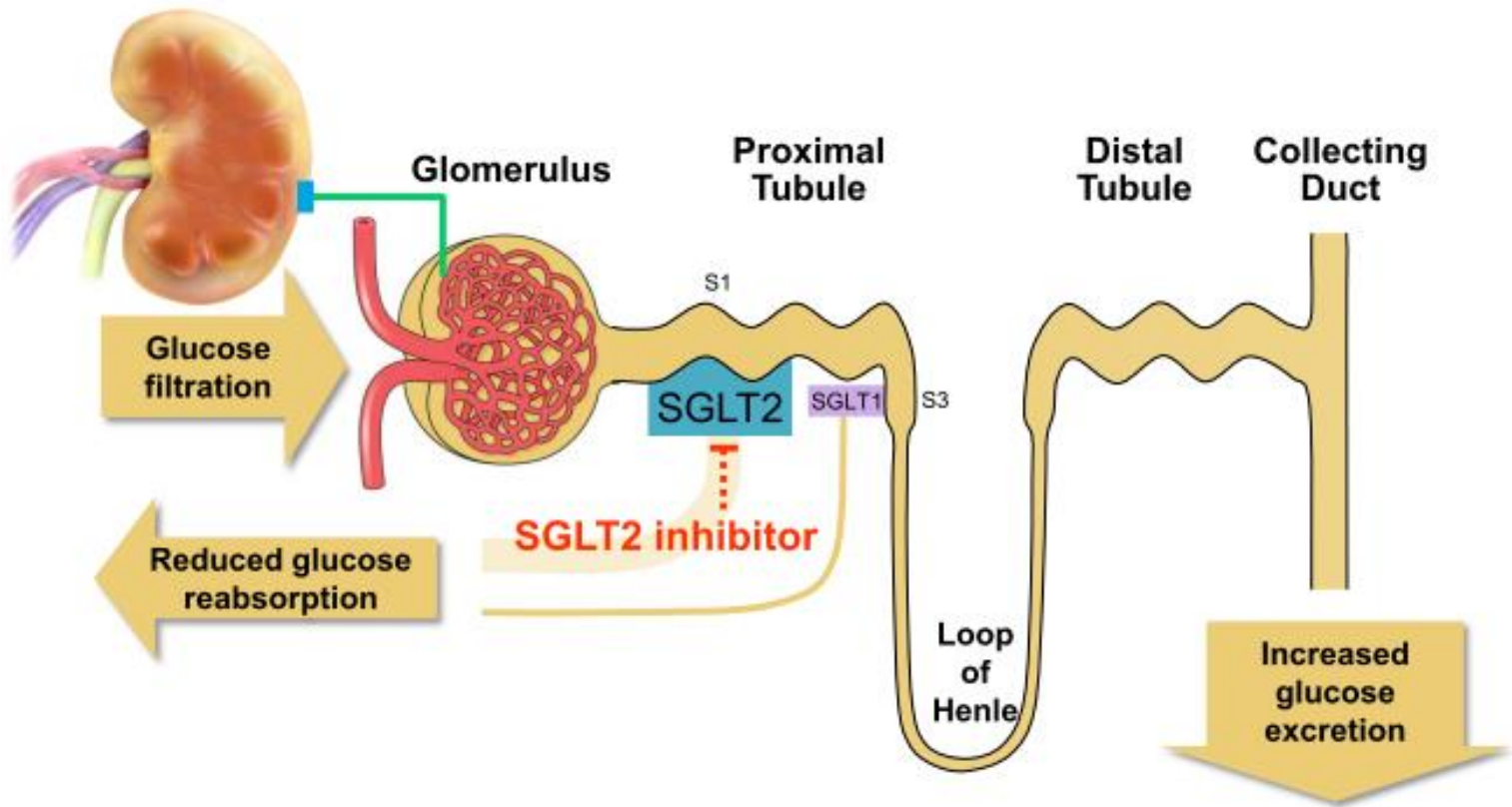
der unteren Atemwege sind korrekte Diagnosestellung, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern auch die Kosten.



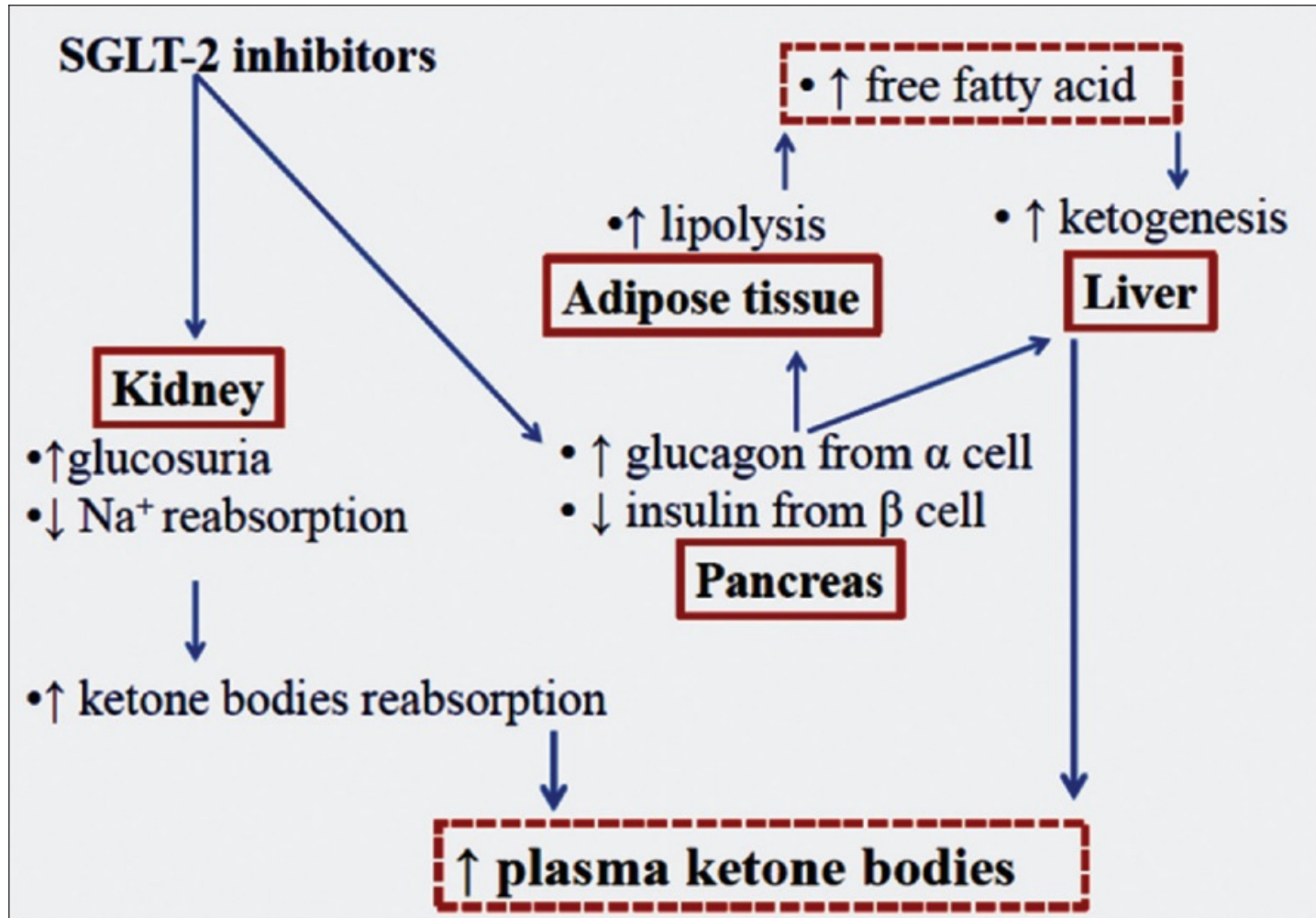
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) Ketoazidose, Amputationen

Verordnungen der SGLT-2-Inhibitoren 2015 (AVR 2016)

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %
Forxiga [®]	Dapagliflozin	24,4	+89,5
Xigduo [®]	Metformin Dapagliflozin	10,9	+80,8
Jardiance [®]	Empagliflozin	6,0	+532,4
Summe		41,3	+108,1



Diabetische Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren: Pathophysiologie





Informationsbrief zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose unter Gliflozinen vom 14. März 2016

Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit

→ diabetische Ketoazidose (DKA) in Betracht ziehen
(auch bei nur mäßig erhöhtem Blutzucker)

Patienten über Zeichen einer Azidose aufklären, ggf. zum Arzt

- Verdacht oder Diagnose DKA → Gliflozine sofort absetzen;
(erneute Behandlung nur, wenn anderer eindeutiger Auslöser ermittelt und beseitigt wurde)
 - bei Hospitalisierung wegen größeren chirurgischen Eingriffs oder akuter schwerer Krankheit
- Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren unterbrechen
Fortsetzung sobald Zustand des Patienten stabilisiert

Risikobewertungsverfahren bei der EMA zu fraglich erhöhter Rate von Zehenamputationen unter Gliflozinen

In March 2016, the EMA was informed by the marketing authorisation holder of an **increased potential risk of lower limb amputations by approximately 2-fold increase in canagliflozin-treated subjects compared to placebo** in the MAH sponsored cardiovascular event study CANVAS. CANVAS is an ongoing Phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled, 3-arm, parallel-group, multicentre study to evaluate the effects of canagliflozin on cardiovascular (CV) outcomes in adult subjects with T2DM receiving standard of care but with an inadequate glycaemic control and at an elevated risk of CV events. **The majority of the amputations were amputations of the toe. Incidence rates per 1000 patient-years exposure for lower extremity amputations were 7.3 for patients on the arm receiving canagliflozin 100mg, 5.4 for patients receiving canagliflozin 300mg and 3 for patients on placebo. Although no dose-response relationship was seen, the difference between arms was seen early in the study. This increased risk was observed independent of predisposing risk factors, although the absolute risk was higher in patients with previous amputations, existing peripheral vascular disease or neuropathy.**

In addition, an analysis of CANVAS-R, an ongoing renal assessment study with a similar population as CANVAS, showed a numerical imbalance with regard to amputation events (16 events in the canagliflozin group and 12 events in the placebo group). The estimated annualised incidence rate of amputations is 7 and 5 events per 1000 patient-year exposure in the canagliflozin and placebo group, respectively with no statistically significant difference. A higher incidence of amputation was not observed across 12 other completed Phase 3/4 clinical trials with a mean follow-up of 0.9 years (0.6/1000 patient-years in canagliflozin and 2/1000 patient-years in control groups).



Schulungsmaterial Die Blaue Hand

PATIENTENAUSWEIS 520 37083

Pradaxa®
Dabigatranetexilat

- Führen Sie den Patientenausweis immer mit sich
- Stellen Sie sicher, dass Sie die aktuellste Version verwenden

25.04.2014

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

Ihr Arzt hat bei Ihnen eine Behandlung mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) begonnen. Damit Sie Pradaxa® sicher anwenden können, beachten Sie bitte die wichtigen Informationen auf der Innenseite dieses Ausweises.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen über Ihre Behandlung. Bitte tragen Sie ihn jederzeit bei sich, um medizinisches Fachpersonal über Ihre Einnahme von Pradaxa® zu informieren.

1

Patientenausweis

Xarelto® 2,5 mg
Xarelto® 15 mg
Xarelto® 20 mg

- ◆ Tragen Sie diesen Ausweis **ständig** bei sich
- ◆ Zeigen Sie diesen Ausweis **jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung**

**PATIENTEN-
AUSWEIS**

5 mg und 2,5 mg, 2 x täglich

Eliquis®
Apixaban

Informationen für Ärzte zu Sicherheitsaspekten von Arzneimitteln

- Fach- und Gebrauchsinformationen
- Schulungsmaterial 
- Rote-Hand-Briefe / Informationsbriefe 
- weitere: Newsletter (z. B. Drug Safety Mail)
AkdÄ-Mitteilungen im Deutschen Ärzteblatt
Artikel in Fachzeitschriften / Drug Bulletins
Websites: Bundesoberbehörden, EMA
UAW-Datenbanken
elektronische Verordnungssysteme

Rote-Hand-Briefe

- EU: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)
Deutschland: Informationsbrief / Rote-Hand-Brief (RHB)
- RHB: neu erkannte erhebliche Gefahren durch Arzneimittel, unmittelbare Änderung der Therapieentscheidungen oder -empfehlungen von Ärzten/Apothekern erforderlich
- in der Regel behördlich angeordnet (EMA, BfArM, PEI)
- Versendung durch pharmazeutische Unternehmer an einzelne Fachgruppen nach Indikation
- verfügbar auf AkdÄ-Website (www.akdae.de)
- Newsletter der AkdÄ: Drug Safety Mail





Schulungsmaterialien („educational material“) (Auszüge BfArM-Homepage)

= ergänzende Informationen, die für die sichere Anwendung bestimmter Arzneimittel von Bedeutung sind und zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt werden müssen.



- möglicher Bestandteil des Risikomanagementplans (RMP) („additional risk minimisation measure“)
- Schulungsmaterial kann aus Sicht der Behörden erforderlich sein, damit Nutzen-Risiko-Verhältnis für Arzneimittel als „positiv“ beurteilt werden kann.

Schulungsmaterial und weitere Broschüre des Herstellers mit ähnlichen Inhalten



Sicherheitshinweise zur Anwendung von **Xarelto® (Rivaroxaban)** ▼ für den behandelnden Arzt

Dieses Schulungsmaterial wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angeordnet. Freigabe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.




Alles auf einen Blick

Unter den NOAK:
Die größte Erfahrung.
Die meisten Indikationen.
Millionen Patienten weltweit*

Xarelto



- Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem VHF
- Behandlung von TVT und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE
- Behandlung von LE und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE
- Thrombose-Prophylaxe nach elektiver HTEP/KTEP
- Sekundär-Prophylaxe nach ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern

11/15 * Patientenzahl basierend auf Schätzungen aufgrund interner Berechnungen von IMS Health MIDAS. Database Monthly Sales



Vertrauen in Fortschritt

Beispiel Gilenya® (Fingolimod): übersichtliche Darstellung vorgeschriebener Untersuchungen



Die Therapiebegleitung auf einen Blick

Die Therapiebegleitung auf einen Blick

Während der Behandlung mit Fingolimod erfolgen begleitende Untersuchungen. Diese Therapiekontrolle dient dazu, potenziell auftretende Nebenwirkungen zu erkennen und einen optimalen Therapieverlauf sicherzustellen. Damit der Therapieverlauf genau beobachtet werden kann, sind verschiedene Untersuchungen vor Therapiebeginn (Phase 1), bei Erstgabe (Phase 2) und während der gesamten Behandlungsdauer mit Fingolimod (Phase 3) erforderlich.

Um sicherzustellen, dass Ihre Patienten jederzeit über die Therapie mit Fingolimod informiert sind, ist es erforderlich, ihnen die Erinnerungskarte für Patienten zu übergeben. Diese stellt Ihnen Novartis zur Verfügung.

Phase 1: Voruntersuchungen	Phase 2: Erste Gabe von Fingolimod	Phase 3: Regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach			
	1. Therapietag	1. Monat	3.–4. Monat	6. / 9. / 12. Monat	Regelmäßige Kontrolluntersuchungen
Neurologische Untersuchung ¹ Blutuntersuchung ² Schwangerschaftstest ³	Neurologische Untersuchung 6 h Überwachung / EKG ⁴	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung ²	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung ² Augenuntersuchung ⁵	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung ²	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung ² Augenuntersuchung ⁵
Risikopatienten Kardiale Untersuchung ⁷ Augenuntersuchung ⁸					Risikopatienten Augenuntersuchung ⁸

¹Neurologische Untersuchung und allgemeine Anamnese; Befunde Risikopatienten: Immunsuppressiva, Impfstatus. ²Labor: großes Blutbild, Immunstatus, insb. Lymf. ³EKG und Blutdruckmessung vor und 6 Stunden nach der ersten Dosis, (Echtzeit-) 3–4 Monaten, beim Augenarzt. ⁴Kardiale Untersuchung bei Patienten mit einem

kardialen Risiko. ⁵Augenuntersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis. ⁶Labor: großes Blutbild und Leberenzyme. ⁷kardiale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Uveitis; Medikation: Klasse Ia + III Antiarrhythmika, Kalziumkanal-Blocker, Beta-Blocker, Phosphatasehemmer, Varizella zoster virus Antikörper, Leberenzyme. ⁸Ausschluss einer Schwangerschaft, Kontrazeption sicherstellen. ⁹EKG-Überwachung und stündliche Messungen von Puls und Blutdruck während der ersten 6 Stunden. ¹⁰Labor: Leberenzyme. ¹¹nach kardialen Risiko. ¹²Augenuntersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis. ¹³Labor: großes Blutbild und Leberenzyme.

Schulungsmaterialien (educational material)

[STARTSEITE](#) → [ARZNEIMITTEL](#) → [PHARMAKOVIGILANZ](#) → [RISIKOINFORMATIONEN](#)
→ [SCHULUNGSMATERIALIEN \(EDUCATIONAL MATERIAL\)](#)



Schulungsmaterialien (sog. „educational material“) sind ergänzende Informationen, die für die sichere Anwendung des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind und zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation für bestimmte Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden müssen. Ergänzendes Schulungsmaterial ist bei zentral zugelassenen Arzneimitteln, seltener auch bei solchen, die andere Zulassungsverfahren durchlaufen haben, möglicher Bestandteil der 2005 eingeführten Risikomanagementpläne (RMP). Die Nutzung von Educational Material stellt eine über die Kenntnisnahme der Produktinformation hinausgehende Risikominimierungsmaßnahme („additional risk minimisation measure“) dar. Die Bereitstellung solcher ergänzender Schulungsmaterialien ist in bestimmten Fällen aus Sicht der Behörden erforderlich, damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel als positiv beurteilt werden kann.

Die Rechtsgrundlagen für die an den Zulassungsinhaber gerichtete Auflage zur Erstellung von Schulungsmaterialien finden sich für die zentralen Zulassungsverfahren im Artikel 21 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer jeweils aktuellen Fassung bzw. für national, dezentral oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel in § 63 b) sowie § 28 Absatz 3 a) und b) AMG.

Das [BfArM](#) stellt an dieser Stelle eine Tabelle mit den Wirkstoffen - basierend auf der entsprechenden Zusammenstellung der [EMA](#) für zentral zugelassene Arzneimittel - zur Verfügung, für die Schulungsmaterialien angeordnet worden sind. Die Liste enthält zusätzlich Substanzen, die andere Zulassungsverfahren durchlaufen haben und für die die Bereitstellung von Schulungsmaterial ebenfalls beauftragt worden ist. Der Inhalt dieser Schulungsmaterialien unterliegt der Genehmigung durch das [BfArM](#). Die Liste wird in regelmäßigen Abständen ergänzt und fortgeschrieben.

Service

- [Wirkstoffe und Warenzeichen, für die die Erstellung von Schulungsmaterialien beauftragt worden ist \(PDF, 235KB, Datei ist barrierefrei / barrierearm\)](#)
- [Harmonisiertes Schulungsmaterial](#)
- [FAQ Educational Material \(beauftragte Schulungsmaterialien\)](#)



Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern



Projekt der AkdÄ zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern



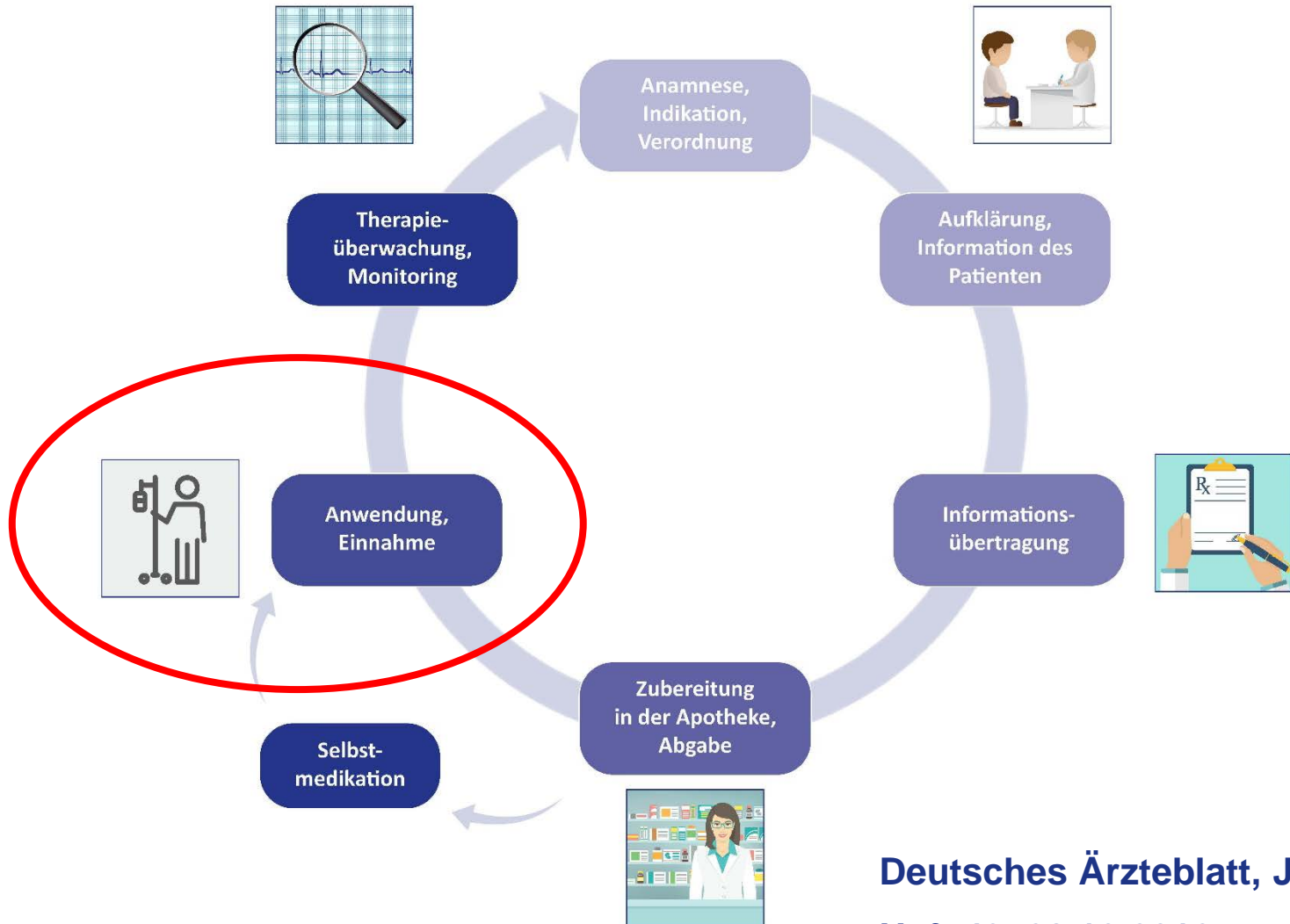
- Erfassung von Medikationsfehlern im Rahmen des Spontanmeldesystems der AkdÄ
- Medikationsfehler = (Unbeabsichtigtes) Abweichen vom für den Patienten optimalen Medikationsprozess

Fragestellung:

- Melden Ärzte Medikationsfehler?
- Lassen sich durch eine systematische Analyse Erkenntnisse zu Risikofaktoren und Interventionsstrategien ableiten?

Ziel: Verbesserung der Patientensicherheit

Der Medikationsprozess





Fallbeispiel Colchicin: Patient, 73 Jahre

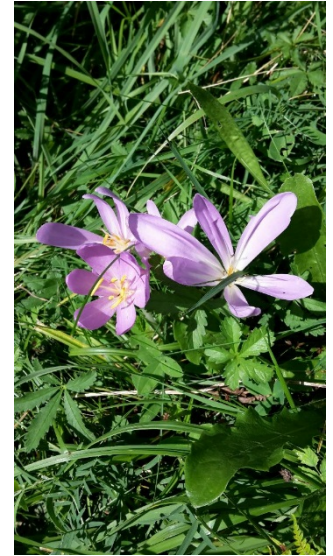
- Metabolisches Syndrom, 2-Gefäß-KHK, Stent, Niereninsuffizienz (Stadium 2), Hyperurikämie
- 3 Uhr nachts: wegen Schmerzen im Vorfuß Einnahme von ca. 60 ml Colchicin
- 12 Stunden nach Einnahme: Vorstellung in Notaufnahme wegen Diarrhoe, Erbrechen, Kopf-/Gliederschmerzen, hypertensiver Entgleisung
- Intensivstation: respiratorische Insuffizienz, Intubation, symptomatische Therapie, Analgosedierung
- 50 Stunden nach Einnahme: Tod im Multiorganversagen
- Empfehlung der Kollegen: Begrenzung der Abgabemenge

Colchicin: geringe therapeutische Breite

Dosierung: max. 8 mg/24 Stunden
max. 12 mg pro Gichtanfall (= 24 ml)
Vergiftung ab 20 mg (Erwachsene)

Intoxikation: Beginn nach ca. 2–5 Stunden
hämorrhagische Enteritis, Elektrolytstörungen,
metabolische Azidose, Atemlähmung,
Herzversagen u. a.
Tod nach 2–3 Tagen

Therapie: kein spezifisches Antidot
symptomatische Therapie





Trend of colchicine exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt

Case series

Between October 1994 and October 2015, a total of 210 exposures to colchicine were reported; hereof 139 cases of exposure to *Colchicum autumnale* (in 55 cases uncertain) and 71 cases of (certain) exposure to various colchicine containing drugs.

Of all 155 certain exposures, 31 cases (20 %) were suicide attempts, 80 cases (51.6 %) were accidental ingestions – about two-thirds of those by children (51 cases); both of the drug (9 cases) and of the leaves of *Colchicum autumnale* (42 cases) due to confusion with *Allium ursinum* (wild garlic). In 5 cases (3.2 %) adverse events at therapeutic doses had occurred. Medication errors were observed in 38 cases (24.5 %), in which prolonged application of a therapeutic dose often resulted in at least gastrointestinal symptoms, but no fatality.

Berichtsbogen für Medikationsfehler

Bericht über Medikationsfehler

(auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(Akda) gemäß der Berufsordnung für Ärzte
Postfach 120864 • 10598 Berlin
Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Per E-Mail senden
Drucken

Patient / in

Initialen Geburtsdatum

Geschlecht w m Schwangerschaft Monat

Gewicht kg Größe cm

Beschreibung des Medikationsfehlers (Ursache) und der Nebenwirkung (Folge)
(z. B. falscher Applikationsweg (i.v. statt i.m.), anschließende Atemnot)

Fehler aufgetreten am Dauer der Nebenwirkung

Betroffene(s) Arzneimittel (genaue	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung	Indikation
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Erfassung von Medikationsfehlern, die zu einem (schwerwiegenden) Schaden geführt haben oder hätten führen können.

Gab es Faktoren, die das Entstehen des Medikationsfehlers begünstigt haben? (Bitte kurz erläutern.)

bezogen auf das Arzneimittel (z.B. Produktinformation nicht eindeutig):

von Seiten des Patienten (z.B. eingeschränkte Sehfähigkeit):

von Seiten des Personals (z.B. mangelnde Ausbildung):

im direkten Arbeitsumfeld/-ablauf (z.B. unzureichende Ausstattung):

auf organisatorischer Ebene (z.B. Schnittstellenproblem):

bleibender Schaden

angeborener Schaden

medizinisch relevanter Schaden

Tod (Sektion: ja nein)

Ausgang des Ereignisses

ohne Schaden bleibender Schaden

noch nicht erholt tödlich

gebessert unbekannt

Empfehlung zur Fehlervermeidung

Anregungen zum Berichtsbogen

Ihre Kontaktangaben werden für etwaige Rückfragen benötigt und gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen behandelt. Bei schweren UAW ist das Belegen des pseudonymisierten Arztbriefes hilfreich.

Name: Tätigkeit: Klinik niedergelassen Sonstiges Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail:

Unterschrift

anonyme Meldung (Bitte geben Sie Ihre Fachrichtung/Tätigkeit an. Das Ausfüllen des Formulars "MF-Berichtsbogen Zusatzinformationen" wäre hilfreich.)

Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?



BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Medikamentös-toxische Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock unter Quetiapin

Quetiapin: Indikation, Verordnungszahlen, Nebenwirkungen
Quetiapin gehört zu den Antipsychotika der zweiten Generation (second generation antipsychotics, SGA, früher: atypische Antipsychotika) und ist chemisch verwandt mit Clozapin und Ziprasidon (trizyklische Antipsychotika). Es ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie. Bei bipolaren Störungen ist es außerdem indiziert zur Behandlung und Rückfallprävention von manischen oder schweren depressiven Episoden (1). Je nach Indikation liegt die empfohlene Dosis zur Erhaltungstherapie bei 150 bis 800 mg. Quetiapin ist in Deutschland vor Olanzapin und Risperidon das mit Abstand häufigsten verordnete Antipsychotikum (2).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Quetiapin ($n = 10$) sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Erhöhung von Gesamtcholesterin (über LDL) und Triglyceriden im Serum, verringertes Hämoglobin, extrapyramidale Symptome. Beim Beenden einer Behandlung können Absetzsymptome auftreten. Als kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind in der Fachinformation Bradykardie, orthostatische Hypotonie und venöse Thromboembolien (1).

Fallbericht
Der AkdÄ wurde der Fall einer 30-jährigen Patientin berichtet (DE-DGSMA-165956), die unter Behandlung einer Psychose mit 600 mg Quetiapin pro Tag über vier Monate eine schwere Kardiomyopathie entwickelt hat. Bei der anamnese physisch gesunden Patientin hatte vor Therapiebeginn echokardiographisch ein unvollständiger Befund mit guter Links- und Rechtsventrikelfunktion. Die Einnahme anderer kardiotoxischer Nerven ist nicht dokumentiert. Unter Behandlung mit Quetiapin hatte die Patientin dann über mehrere Wochen zunehmende Luftnot verspürt. Nachdem bei einer ambulanten Echokardiographie ein hochgradig eingeschränkter Pumpfunktions mit geringem Perikarderguss festgestellt wurde, erfolgte die stationäre Aufnahme. Im Krankenhaus zeigte sich ein manifeste kardiogene Schock (Schokindex NT-pro-BNP 14.534 ng/l). Eine kardiale MRT-Untersuchung ergab Hinweise auf eine zugrunde liegende inflammatorische Kardiomyopathie („Noncompaction-Kardiomyopathie“ (NCCM; genetisch bedingte, aber auch erworben) oder eine myokardiale Speicherkrankung, die Koronarangiographie zeigte eine stenosierende KHK ausgeschlossen. Die linksventrikulären Myokardbiopsien ergaben sich kein Hinweis auf akute oder chronische Entzündungsreaktion oder eine Infektion mit

Herausgegeben von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

AVP

Arzneiverordnung in der Praxis

Jahrgang 43 – Ausgabe 3
Juli 2016

Newsletters nicht lesbar? [Newsletter-Archiv online](#)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 38–2016

08.11.2016

Rote-Hand-Brief zu Otezla® (Apremilast): neue Hinweise zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten

Otezla® (Apremilast) ist allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es ist ebenfalls indiziert bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, wenn andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA) nicht wirksam waren, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (mit oder ohne Depression in der Anamnese) in klinischen Studien und nach Markteinführung (Häufigkeit $\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$). Auch Fälle von vollendetem Suizid wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Symptomen oder bei Einnahme von Arzneimitteln, die psychiatrische Symptome verursachen können, ist der Nutzen von Apremilast sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen. Die Behandlung mit Apremilast sollte abgebrochen werden, wenn neue psychiatrische Symptome oder eine Verschlechterung bestehender Symptome auftreten oder Suizidgedanken oder ein Suizidversuch festgestellt werden. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Anzeichen von Suizidgedanken zu informieren.

Übersichten

60-3
Shaft e.V. Published
Hilberg - all rights

U. M. Stamer¹ · U. Gundert-Remy² · E. Biermann³ · J. Erlenwein⁴ · W. Meißner⁵ · S. Wirtz⁶ · T. Stammschulte⁷

- ¹Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselklinik und Departement für Klinische Forschung, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Schweiz
- ²Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland
- ³Richtstellung, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg, Deutschland
- ⁴Klinik für Anästhesiologie, Unversitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland
- ⁵Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Unversitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- ⁶Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

Metamizol

Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose

Metamizol ist ein wirksames Schmerzmittel, das in Deutschland seit fast 20 Jahren in Deutschland und der Schweiz kontinuierlich zunehmend [7, 24], sollte auch zukünftig mit steigenden Fallzahlen gerechnet werden.

Die Fachinformation zu Metamizol enthält Hinweise auf das Risiko einer Agranulozytose, eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist in Deutschland und der Schweiz kontinuierlich zunehmend [7, 24], sollte auch zukünftig mit steigenden Fallzahlen gerechnet werden.

Methodik
Da Agranulozytosen sehr selten sind und Metamizol ein bereits seit vielen Jahrzehnten eingeführtes Medikament ist, liegen keine prospektiven klinischen Untersuchungen zu schweren metamizolbedingten Nebenwirkungen vor. Un-

ter Berücksichtigung von Fallberichten, Übersichtsartikeln und epidemiologischen Untersuchungen zu Metamizol wurde eine Literaturrecherche der Veröffentlichungen der letzten Jahre durchgeführt. Es wurden Informationen zur Symptomatik und Diagnose einer Agranulozytose und zur Durchführung von Blutbildkontrollen evaluiert.

Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation
Im Musterfot für die Metamizol-Fachinformation heißt es:
Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.

Für die behandelnden Ärzte bleibt unklar, was dies konkret bedeutet. Das keine konkreteren Angaben zu Intervallen und Häufigkeit von Blutbildkontrollen gemacht werden, liegt vor allem an fehlenden Studien, auf die man sich stützen könnte. So wird in der klinischen Praxis die Durchführung von Blutbildkontrollen vermutlich häufig nicht konform mit der Fachinformation gehandhabt. Da eine Agranulozytose auch schon kurz nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol auftreten kann, stellt sich auch die Frage, ab welcher Behandlungsdauer



Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

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

Postfach 120864 • 10598 Berlin

Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Per E-Mail senden

Drucken

Patient / in

Initialen Geburtsdatum

Geschlecht w m Schwangerschaft Monat

Gewicht kg Größe cm

Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am . . Dauer

Arzneimittel (Genaue Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)

	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von	bis	Indikation
1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4 5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

Folgen der vermuteten UAW

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

Therapieabbruch nach UAW

ja nein keine Angabe

Besserung nach Therapieabbruch

ja nein keine Angabe

Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja nein keine Angabe

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

Name des Arztes: Klinik: ja nein Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail: Unterschrift _____

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.akdae.de

thomas.stammschulte@akdae.de