



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

**Dr. med. Ursula Köberle, MPH**

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

**Fortbildungsveranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in  
Kooperation mit der Ärztekammer Sachsen-Anhalt und der Kassenärztlichen Vereinigung  
Sachsen-Anhalt**

Halle, 22.04.2023

# Interessenkonflikte

---

**Arbeitgeber:** Referentin bei der Bundesärztekammer

**Mitgliedschaften in verschiedenen Fachgesellschaften:** Berliner Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie (BGPN); Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM); International Society of Pharmacovigilance (ISoP); Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V. (AMSP); Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie e.V. (GAA); Mein Essen Zahl' Ich Selbst e.V. (MEZIS)

**Honorare:** Vorträge für Ärztekammern; Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

# 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 („Signaldetektion“)

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

## Fallbeispiel 1: 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.

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

---



Agranulozytoserisiko im Zusammenhang mit Metamizol lange bekannt.

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

# 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 Selbstmedikation mit Metamizol

BEKANNTMACHEN DER HERAUSGEBER

**BUNDESÄRZTEKAMMER**

**Mitteilungen**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
 am der IAWI Ostbayern

**Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol**

Das Analgetikum Metamizol besitzt neben schmerzlindernden auch antipyretische und spasmolytische Eigenschaften (1). Wegen seines Agranulozytose-Risikos ist es in zahlreichen, nach EU-Ländern, nicht verfügbar. In Deutschland treten 1987 eine Einschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie ein Widerruf der Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombipräparationen in Kraft (2,3). Dennoch steigt das Verordnungsmaß an: Im Jahr 2011 wurden über 260 Millionen definierte Tagesdosen in Kassen der Österreichischen Krankenkassen verschrieben (4).

**Kasten 1: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation (1)**

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Kopfschmerzen
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere in therapeutische Maßnahmen nicht wirken und
- Hohe Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Der AkkA wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Patienten gemeldet. Dieser hatte keine bekannte Vorerkrankungen und erkrankte einige Tage lang (keine Angabe) an einer Infektion (genau Natur und Dosis sind nicht bekannt) und sich dann wegen Halsschmerzen und starken Schilddrüsenvergrößerungen in einer universitären Klinik vorgestellt. Dort wurde eine ausgeprägte Leukopenie (2000/µl) sowie ein Perforationsrisiko festgestellt; der operativ saniert wurde.

Im weiteren intermedialen Verlauf traten verschiedene Komplikationen auf: Unter anderem musste der Patient mehrfach re-intubiert werden, und es entwickelte sich ein septischer Schock sowie eine Critical Illness Polyneuropathie (ICD-Galen-Link-Syndrom). Bei progredientem „Waning“ (Erosion) von Bestrahlungseffekten ergab eine Trepanktion, die eine Neuropathie mit CSF mit Leukozyten nur langsam anstieg, ergab eine Knochenmarksanalyse, welche keinen Hinweis für eine maligne Erkrankung ergab. Zum Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere WNO-Station bestand noch eine Temperatur (39,0/38,7), die Abmung ergab über die sogenannte „Pulsrate Natur“ (Die Angaben über nur zu diesem Zeitpunkt vollständig gegeben). Zweimalig wurden später wurde der Patient – mobil mit Rollator – nach Hause entlassen. Eine Rehabilitationsbehandlung war geplant.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 123 | Heft 15 | 14. April 2023

A 855

BEKANNTMACHEN DER HERAUSGEBER

Metamizol wird auf das erhöhte hämatologische Potenzial von Metformin bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol hingewiesen und von der gleichzeitigen Behandlung abgeraten (1).

Der Patient in der obigen Kasuistik hat Metamizol eigenständig auf Grund von (vermutlich allmählich stark) Rücken- und Gelenkschmerzen eingenommen, was keine spezifische Indikation darstellt (s. Kasten 1). Die Anwendung von Metamizol außerhalb der Zulassung ist jedoch nicht selten. In der oben erwähnten Auswertung von Agranulozytose-Fällen, die der AkkA vorliegen, war die Anwendung von Metamizol bei etwa einem Viertel der Betroffenen innerhalb der zugelassenen Indikation, etwa bei muskuloskeletalen Schmerzen, Kopf- oder Zahnschmerzen. Bei einem weiteren Fünftel war die Indikation unklar (2). Insbesondere ambulant schmerz Metamizol häufig „off-label“ angewendet zu werden (3). Bei der Verwendung sollte bei unklarer Schmerzursache und auch nicht klären, unter Wahl zur Fieberreduktion ist (s. Kasten 1) (10). Gemäß der Notizen von Versorgungsleitlinien: „Nicht-spezifischer Kreuzrechner“ kann Metamizol bei Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber anderen Nicht-Opioid-Analgetika eine Option darstellen. Dabei wird auch auf das Agranulozytose-Risiko hingewiesen (11).

Offener wird Metamizol immer wieder auch ohne irrtümliche Verwendung angewendet, zum Beispiel nach Witterung des Arzneimittels unter Verzicht (2). Des Weiteren ist auch die erste Anwendung nach eigenen Kenntnissen, aber ohne spezifischen Anreize und ohne ärztliche Aufsicht, aus einer früheren guten Verträglichkeit von Metamizol kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass sich bei einer erneuten Anwendung keine Agranulozytose auslösen (2).

Gemäß Fachinformationen werden bei langwieriger Anwendung regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutes empfohlen, wobei nicht spezifiziert wird, wann bzw. wie häufig die Kontrollen erfolgen sollen (1). Durch kein kein eindeutiges Zeitpunkt empfohlen werden, wann eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden sollte (6). Auf jeder Fall sollte bei Auftreten Agranulozytose-Verdachts Symptome von Fieber, Blutschnitten und Störungen der Schilddrüse (s. Kasten 2) unverzüglich als (Differential-)Blutbild kontrolliert werden (2,12). Bestätigt sich der Verdacht auf eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose, dürfte die Behandlung nach möglichem Metamizol mehr erlauben (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Novorivon ein System für Metamizol ist (13).

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

- Halsschmerzen
- Entzündliche Schleimhäutentzündungen wie:
  - Stomatitis
  - Pharyngitis
  - Tonsillitis
  - Proctitis

Fazit  
 Der dargestellte Fallbericht beleuchtet einen speziellen Aspekt der gut bekannten Agranulozytose-Risikopraxis in Zusammenhang mit Metamizol, nämlich dessen eigenständige Anwendung ohne Anamnese- und

sonst eine Risikoanforderung. Patienten und Patienten sollten bei der Verwendung von Metamizol in der Apotheke aufgeklärt werden, dass Metamizol nicht zu einem zeitlichen Zeitpunkt eigenständig eingenommen oder Rente im Dritte verschrieben werden sollte. Bei der Verwendung sollte beachtet werden, dass bei starke Schmerzen wie leicht bis mäßiggradige Zahne-, Kopf-, Rücken- oder Gelenks- oder muskuloskeletale Schmerzen vorliegen, was keine spezifische Indikation darstellt (s. Kasten 1). Die Anwendung von Metamizol außerhalb der Zulassung ist jedoch nicht selten. In der oben erwähnten Auswertung von Agranulozytose-Fällen, die der AkkA vorliegen, war die Anwendung von Metamizol bei etwa einem Viertel der Betroffenen innerhalb der zugelassenen Indikation, etwa bei muskuloskeletalen Schmerzen, Kopf- oder Zahnschmerzen. Bei einem weiteren Fünftel war die Indikation unklar (2). Insbesondere ambulant schmerz Metamizol häufig „off-label“ angewendet zu werden (3). Bei der Verwendung sollte bei unklarer Schmerzursache und auch nicht klären, unter Wahl zur Fieberreduktion ist (s. Kasten 1) (10). Gemäß der Notizen von Versorgungsleitlinien: „Nicht-spezifischer Kreuzrechner“ kann Metamizol bei Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber anderen Nicht-Opioid-Analgetika eine Option darstellen. Dabei wird auch auf das Agranulozytose-Risiko hingewiesen (11).

Offener wird Metamizol immer wieder auch ohne irrtümliche Verwendung angewendet, zum Beispiel nach Witterung des Arzneimittels unter Verzicht (2). Des Weiteren ist auch die erste Anwendung nach eigenen Kenntnissen, aber ohne spezifischen Anreize und ohne ärztliche Aufsicht, aus einer früheren guten Verträglichkeit von Metamizol kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass sich bei einer erneuten Anwendung keine Agranulozytose auslösen (2).

Gemäß Fachinformationen werden bei langwieriger Anwendung regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutes empfohlen, wobei nicht spezifiziert wird, wann bzw. wie häufig die Kontrollen erfolgen sollen (1). Durch kein kein eindeutiges Zeitpunkt empfohlen werden, wann eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden sollte (6). Auf jeder Fall sollte bei Auftreten Agranulozytose-Verdachts Symptome von Fieber, Blutschnitten und Störungen der Schilddrüse (s. Kasten 2) unverzüglich als (Differential-)Blutbild kontrolliert werden (2,12). Bestätigt sich der Verdacht auf eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose, dürfte die Behandlung nach möglichem Metamizol mehr erlauben (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Novorivon ein System für Metamizol ist (13).

Gemäß Fachinformationen werden bei langwieriger Anwendung regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutes empfohlen, wobei nicht spezifiziert wird, wann bzw. wie häufig die Kontrollen erfolgen sollen (1). Durch kein kein eindeutiges Zeitpunkt empfohlen werden, wann eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden sollte (6). Auf jeder Fall sollte bei Auftreten Agranulozytose-Verdachts Symptome von Fieber, Blutschnitten und Störungen der Schilddrüse (s. Kasten 2) unverzüglich als (Differential-)Blutbild kontrolliert werden (2,12). Bestätigt sich der Verdacht auf eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose, dürfte die Behandlung nach möglichem Metamizol mehr erlauben (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Novorivon ein System für Metamizol ist (13).

Gemäß Fachinformationen werden bei langwieriger Anwendung regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutes empfohlen, wobei nicht spezifiziert wird, wann bzw. wie häufig die Kontrollen erfolgen sollen (1). Durch kein kein eindeutiges Zeitpunkt empfohlen werden, wann eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden sollte (6). Auf jeder Fall sollte bei Auftreten Agranulozytose-Verdachts Symptome von Fieber, Blutschnitten und Störungen der Schilddrüse (s. Kasten 2) unverzüglich als (Differential-)Blutbild kontrolliert werden (2,12). Bestätigt sich der Verdacht auf eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose, dürfte die Behandlung nach möglichem Metamizol mehr erlauben (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Novorivon ein System für Metamizol ist (13).

Sie können auch unter [www.akkA.de/Service/Newsletter](http://www.akkA.de/Service/Newsletter) für einen Newsletter der AkkA anmelden, der auf neue Risiko-Informationen zu Arzneimitteln informiert.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachwissen im Bundesärzteblatt (Plan 1) 10623 Berlin, Telefon 0 30 40 04 54-5, Fax 0 30 40 04 54-5 55, E-Mail: [akkA@bka.de](mailto:akkA@bka.de), Internet: [www.akkA.de](http://www.akkA.de)

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 123 | Heft 15 | 14. April 2023

A 856

# Deutsches Ärzteblatt vom 14.04.2023

# Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol

**BUNDESÄRZTKAMMER**

**Mitteilungen**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Aus der IAHM-Datenbank

**Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol**

Das Analgetikum Metamizol besitzt neben seiner schmerzmittelartigen und spasmolytischen Eigenschaften eine Agranulozytose-Risikofähigkeit. In EU-Ländern, in denen Metamizol nicht verfügbar ist, wird die Anwendung aller Metamizol-haltiger Arzneimittel in Kraft (2,3). Dennoch steigerte die Verwendung im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen Packungen im Rahmen der Österreichischen Krankenkassen (4).

**Kasten 1: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation**

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder
- Kopfschmerzen
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen in therapeutischen Maßnahmen nicht möglich sind
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht

Der AkkA wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Mannes. Dieser hatte wegen Rückenschmerzen einige Tage lang Metamizol angewendet (Dosis und Dosis sind nicht bekannt) und sich dann wegen zunehmender Schmerzen in einer orthopädischen Ambulanz vorgestellt. Dort wurde eine Augoprinie (200 µg) sowie ein Penicillinallergietest durchgeführt. In weiterer internistischer Verlauf traten weitere Komplikationen auf. Unter anderem musste der Patient rehospitalisiert werden, und es entwickelte sich ein Virus-empfindliches Sepsis sowie eine Critical Illness Polyneuropathie (CIP) (Gullain-Baré-Syndrom). Bei progredientem „Waking“ (Erhellung von Bewusstseinsstörungen) erfolgte eine Transkraniale Dopplersonographie mit einer Leukozyten nur geringen Anstieg, erfolgte eine Inkompatibilität, welche keinen Hinweis auf eine maligne Erkrankung ergab. Zum Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere Neuro-Station bestand noch eine Therapie (Kongregat), die Abmung erfolgte über die sogenannte „Punkte Nasen“. Die Agranulozytose war zu diesem Zeitpunkt vollständig gelöst. Zweimalige Wochen später wurde der Patient – mobil im Rollator – nach Hause entlassen. Eine Rehabilitationsempfehlung war gegeben.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 120 | Heft 15 | 14. April 2023

A 855

**BUNDESÄRZTKAMMER**

**Mitteilungen**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Aus der IAHM-Datenbank

**Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol**

Metamizol wird auf das erhöhte hämatotoxische Potenzial von Metamizol bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol hingewiesen und von der gleichzeitigen Einnahme abgeraten (1). Der Patient in der obigen Kasuistik hat Metamizol eigenständig auf Grund von (vorwiegend intermittierend) starken Rückenschmerzen eingenommen, was keine zugelassene Indikation darstellt (s. Kasten 1). Die Anwendung von Metamizol außerhalb der Zulassung ist jedoch nicht selten. In der oben erwähnten Anwendung von Agranulozytose-Fällen, die der AkkA vorliegen, war die Anwendung von Metamizol bei etwa einem Viertel der Betroffenen außerhalb der zugelassenen Indikation, etwa bei muskuloskeletalem Schmerz, Kopf- oder Zahnschmerzen. Bei einem weiteren

semal ohne Risikofaktoren. Peritissimen und Peritissimen sollen bei der Verabreichung von Metamizol in der Apotheke darüber aufgeklärt werden, dass Metamizol nicht zu einem späteren Zeitpunkt eigenständig erneut eingenommen oder Rente in Dritte weitergegeben werden sollen. Bei der Verabreichung sollte betont werden, dass bei starken Schmerzen wie leicht- bis mäßiggradige Zahne-, Kopf-, Rückenschmerzen etc. kein zugelassenes Anmündungsgebiet von Metamizol darstellt (s. Kasten 1). Peritissimen und Peritissimen sollen über die typische Symptomatik einer Agranulozytose (s. Kasten 2) aufgeklärt und aufgefordert werden, bei vorliegenden Symptomen die Anwendung von Metamizol zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat einholen. Ein größerer Restbestand nach Abschluss der Be-

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachauschuss für Arzneimittelrisikoprüfung, Berlin-Lichtenberg-Platz 1, 10623 Berlin, Telefon: 0 30 40 04 56-5 00, Fax: 0 30 40 04 56-5 55, E-Mail: akkde@bka.de, Internet: www.akkde.de

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 120 | Heft 15 | 14. April 2023

A 856

- Aufklärung der Pat. über Warnsymptome und Konsequenzen
- Keine eigenständige erneute Einnahme
- Keine Weitergabe von Restbeständen an Dritte
- Bedenken, dass leicht-/mittelgradige Schmerzen kein zugelassenes Anwendungsgebiet darstellen

Deutsches Ärzteblatt  
vom 14.04.2023

# Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol



Typische Symptomtrias:

- Fieber
- Halsschmerzen
- Entzündliche Schleimhautläsionen

**BUNDESÄRZTEKAMMER**

**Mitteilungen**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
 Aus der IAHM-Datenbank  
**Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol**

Das Analgetikum Metamizol besitzt neben seiner schmerzmittelartigen und spasmolytischen Eigenschaften eine Agranulozytose-Risikofähigkeit. In EU-Ländern, in denen es nicht zugelassen ist, wurde die Anwendung von Metamizol durch die Beschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie die Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombipräparate (z. B. Schmerzmittel) in Kraft (2,3). Dennoch steigerte die Verwendung von Metamizol im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen Packungen in 17 Ländern der Europäischen Union abgesetzt (4).

**Kasten 1: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation**

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder
- Kopfschmerzen
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen in therapeutischen Maßnahmen nicht möglich sind
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht

Der AkkA wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Patienten, dessen Krankheitsverlauf durch eine typische Agranulozytose (AG) charakterisiert ist, und dessen Verlauf durch eine schwere Sepsis sowie eine Critical Illness Polyneuropathie (CIP) (Guillain-Barré-Syndrom) bei progredientem „Waning“ (Erosion) von Beatmungsmitteln, einer Transfusionsreaktion, einer Anämie und einer Leukopenie nur langsam abgeklungen, erregte eine Inzidenz von 1:100.000 bis 1:100.000, welche keinen Hinweis auf eine mögliche Dosisabhängigkeit zum Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere Intensive Care Unit (ICU) bot. Die Agranulozytose war zu diesem Zeitpunkt vollständig gebessert. Zweiwöchentlich wurde der Patient – mobil im Rollator – nach Hause entlassen. Eine Rehabilitationsbehandlung war geplant.

Die Agranulozytose (AG) ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine Abnahme der Neutrophilen (AG-Neutropenie) gekennzeichnet ist. In Deutschland wird die AG durch die Beschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie die Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombipräparate (z. B. Schmerzmittel) in Kraft (2,3). Dennoch steigerte die Verwendung von Metamizol im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen Packungen in 17 Ländern der Europäischen Union abgesetzt (4).

**Kasten 2: Anwendungsgebiete von Metamizol gemäß Fachinformation**

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder
- Kopfschmerzen
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen in therapeutischen Maßnahmen nicht möglich sind
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht

Der AkkA wurde der Fall eines 37-jährigen, bislang gesunden Patienten, dessen Krankheitsverlauf durch eine typische Agranulozytose (AG) charakterisiert ist, und dessen Verlauf durch eine schwere Sepsis sowie eine Critical Illness Polyneuropathie (CIP) (Guillain-Barré-Syndrom) bei progredientem „Waning“ (Erosion) von Beatmungsmitteln, einer Transfusionsreaktion, einer Anämie und einer Leukopenie nur langsam abgeklungen, erregte eine Inzidenz von 1:100.000 bis 1:100.000, welche keinen Hinweis auf eine mögliche Dosisabhängigkeit zum Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere Intensive Care Unit (ICU) bot. Die Agranulozytose war zu diesem Zeitpunkt vollständig gebessert. Zweiwöchentlich wurde der Patient – mobil im Rollator – nach Hause entlassen. Eine Rehabilitationsbehandlung war geplant.

**Fazit**

Die dargestellte Fallgeschichte illustriert ein typisches Beispiel für eine Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. In Deutschland wird die AG durch die Beschränkung der Indikation (s. Kasten 1) sowie die Zulassung aller Metamizol-haltiger Kombipräparate (z. B. Schmerzmittel) in Kraft (2,3). Dennoch steigerte die Verwendung von Metamizol im Jahr 2021 wurden über 260 Millionen Packungen in 17 Ländern der Europäischen Union abgesetzt (4).

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachabteilung der Bundesärztekammern, Hohenheimer Platz 1, 10623 Berlin, Telefon: 0 30 40 04 56-5 00, Fax: 0 30 40 04 56-5 55, E-Mail: akdaz@bda.de, Internet: www.akdaz.de**

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 123 | Heft 15 | 14. April 2023

- Aufklärung der Pat. über Warnsymptome und Konsequenzen
- Keine eigenständige erneute Einnahme
- Keine Weitergabe von Restbeständen an Dritte
- Bedenken, dass leicht-/mittelgradige Schmerzen kein zugelassenes Anwendungsgebiet darstellen

Deutsches Ärzteblatt  
 vom 14.04.2023



# Metamizol: Verordnungszahlen und Fallberichte von Agranulozytosen

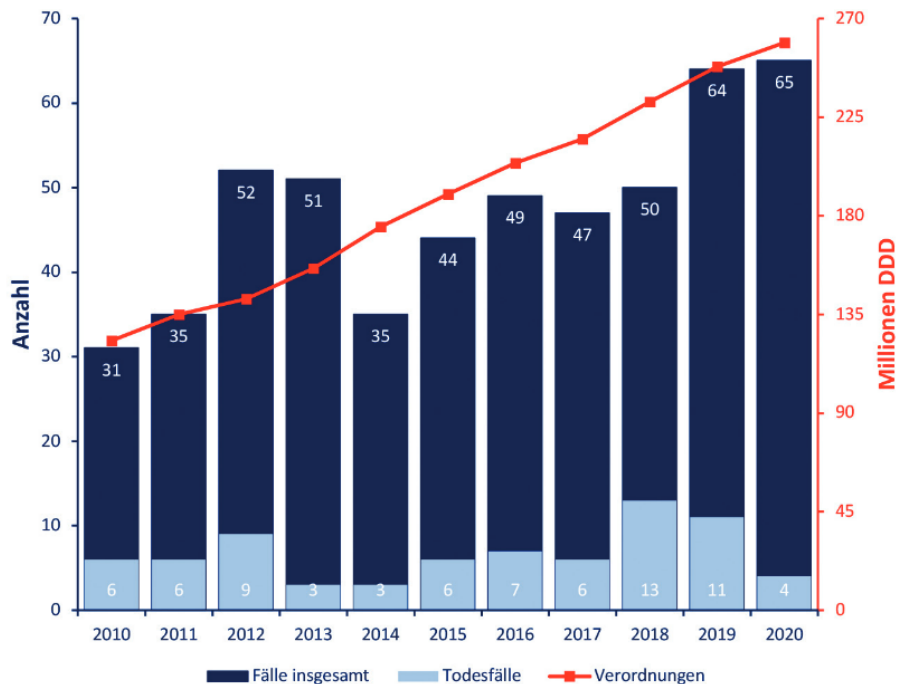
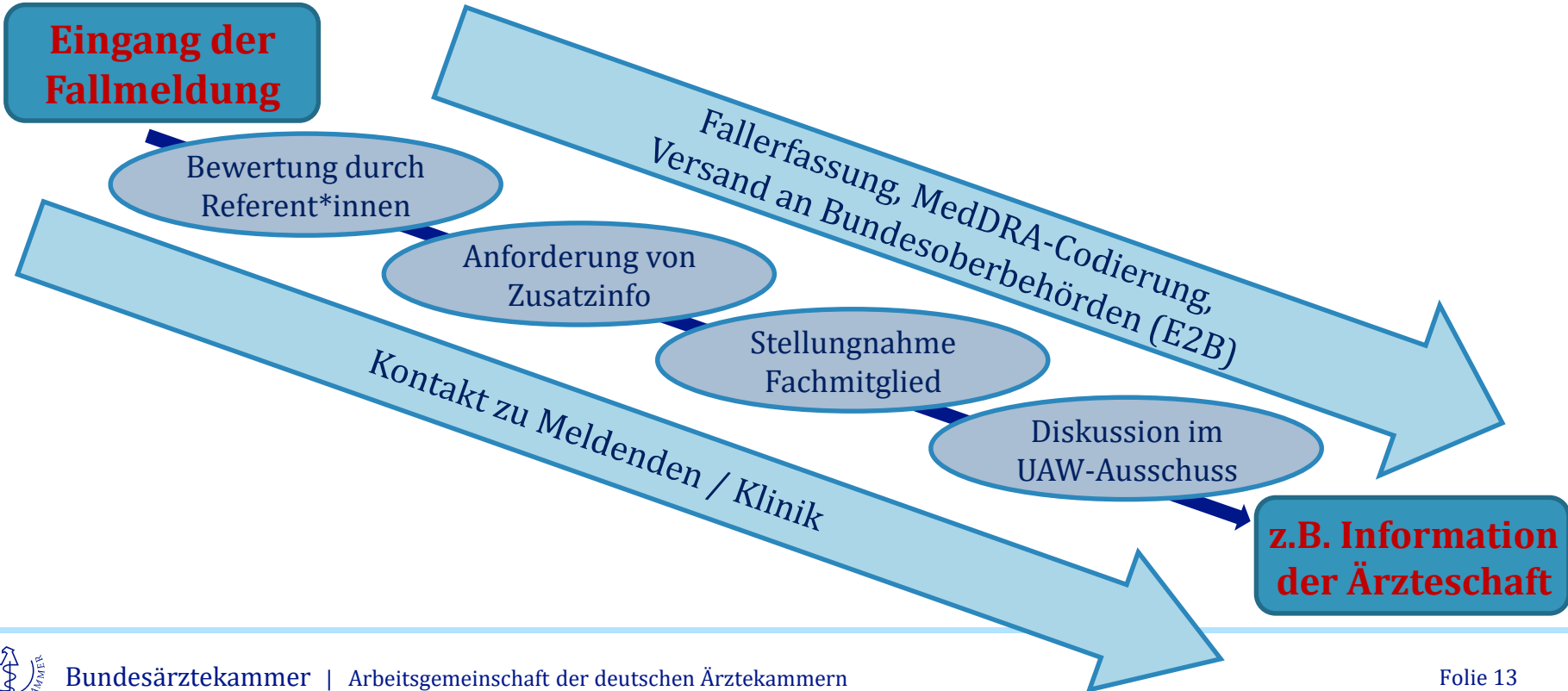


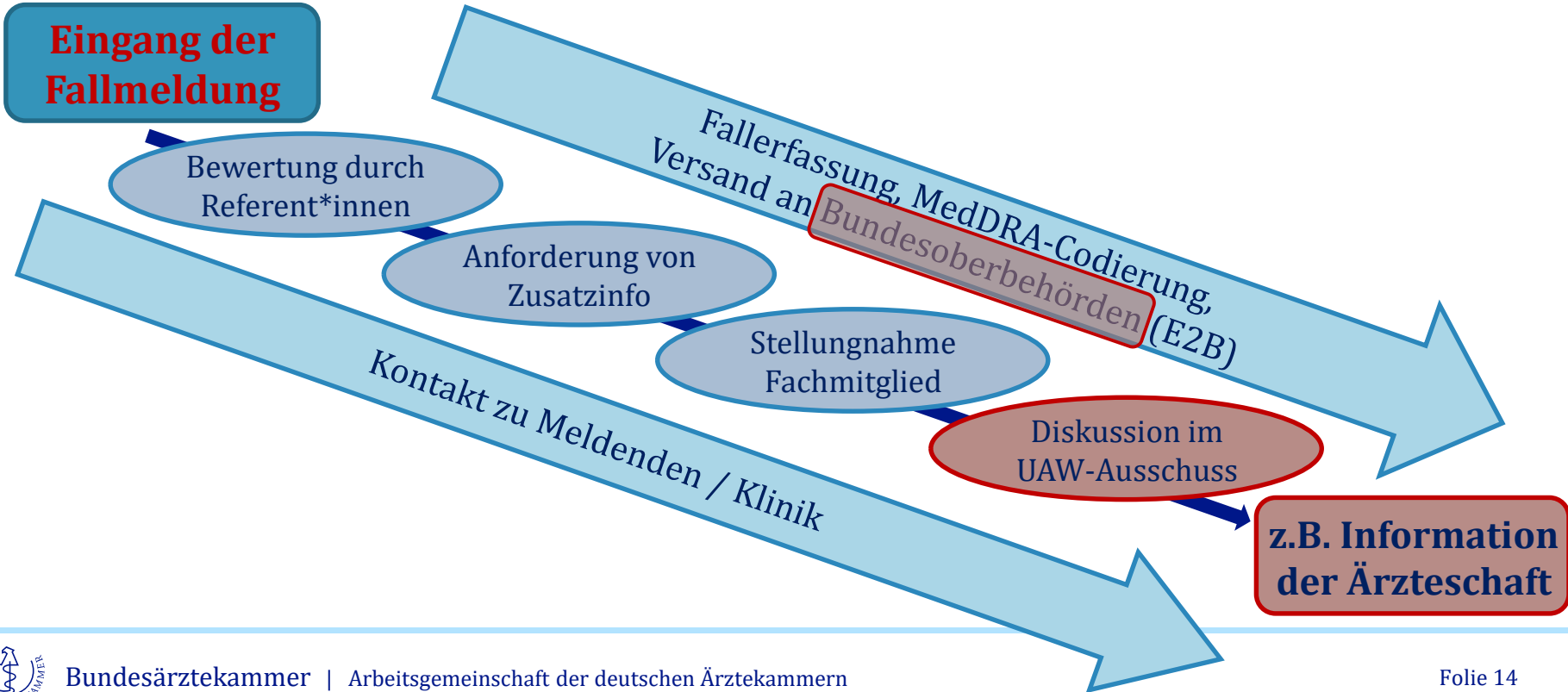
Abbildung 1:  
Metamizol in Deutschland –  
Fallberichte über Agranulozy-  
tose, einschließlich Todes-  
fälle; ambulant verordnete  
Tagesdosen (DDD) auf Basis  
von Daten aus dem  
Arzneiverordnungs-Report  
(Ausgaben 2011 bis 2021)

Lübow et al. Bulletin zur  
Arzneimittelsicherheit 4/2022

# Vorgehen der AkdÄ bei der Bearbeitung von Fallberichten



# Vorgehen der AkdÄ bei der Bearbeitung von Fallberichten



# Was kann aus Fallmeldungen resultieren?

## Fallbeispiel 2: 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.



# 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	Halpérin & 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	Felner & White <sup>20</sup>	Mütter	Östrogen-Creme	3 präpubertäre Jungen	Gynäkomastie, erhöhte Estradiolspiegel, beschleunigtes Größenwachstum (2), vorzeitiges Knochenalter (2)
2003	Franklin & Geffner <sup>21</sup>	Vater	Testosteron-Gel	Junge, 2,7 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, gesteigertes 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 UAW-Datenbank

## Pseudopubertas praecox nach akzidenteller Übertragung von Estradiol-Gel auf Kind

Sexualhormone werden in verschiedenen Indikationen wie Substitution einer ungenügenden körpereigenen Produktion oder zur Kontrazeption angewendet (1). Verschiedene Sexualhormone sind in Deutschland zur topischen Anwendung zugelassen, z. B. Estradiol (u. a. zur perimenopausalen Hormonbehandlung, meist in Kombination mit einem Gestagen) oder Testosteron zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus. Sie sind aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften für eine topische Applikation geeignet (2).

Mitteilung im Deutschen Ärzteblatt  
vom 03.02.2023

# 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  
Deutsc  
(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

# 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

# Änderung der Fachinformation L-Thyroxin-haltiger Arzneimittel



## Auswirkung auf Laboruntersuchungen:

Biotin kann Auswirkungen auf Schilddrüsen-Immunoassays haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen, die entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen steigt mit höheren Dosen von Biotin.

## Auswirkung auf Laboruntersuchungen:

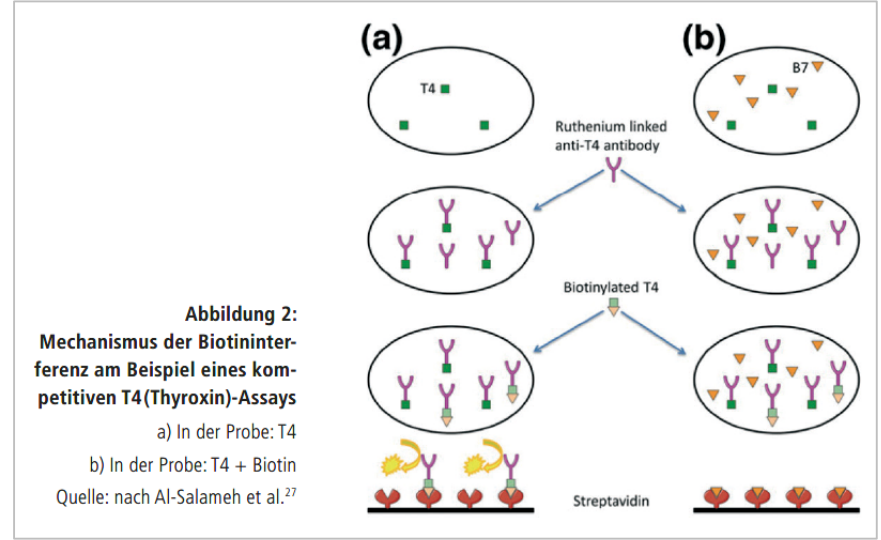
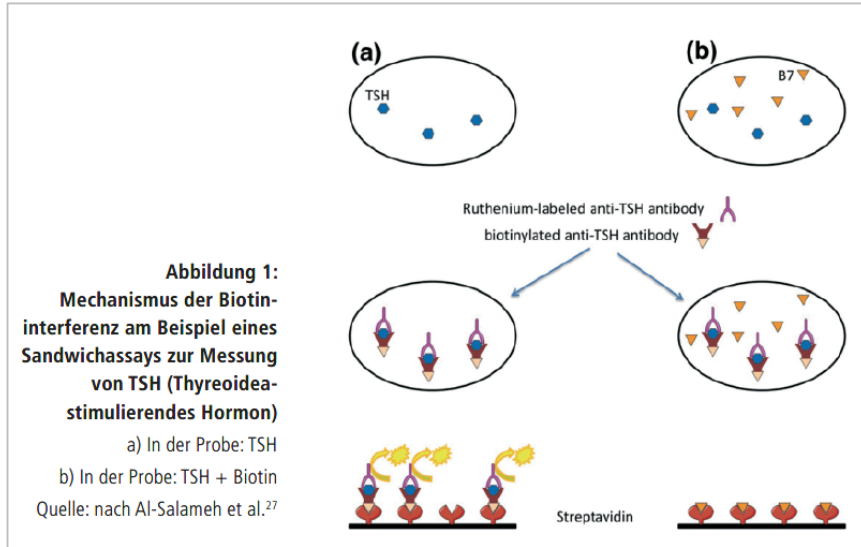
Biotin kann Auswirkungen auf Schilddrüsen-Immunoassays haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen, die entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen steigt mit höheren Dosen von Biotin.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Laboruntersuchungen muss eine mögliche Auswirkung des Biotins berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Bild beobachtet wird.

Bei Patienten, die Biotin-haltige Produkte einnehmen, sollte das Laborpersonal informiert werden, wenn eine Untersuchung der Schilddrüsenfunktion angefordert wird. Sofern verfügbar, sollten alternative Untersuchungen, die für Auswirkungen von Biotin nicht anfällig sind, verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Fachinformation  
L-Thyroxin Henning® 25-200  
(Stand Nov. 2022)

# Prinzip der Streptavidin-Biotin-Immunoassays

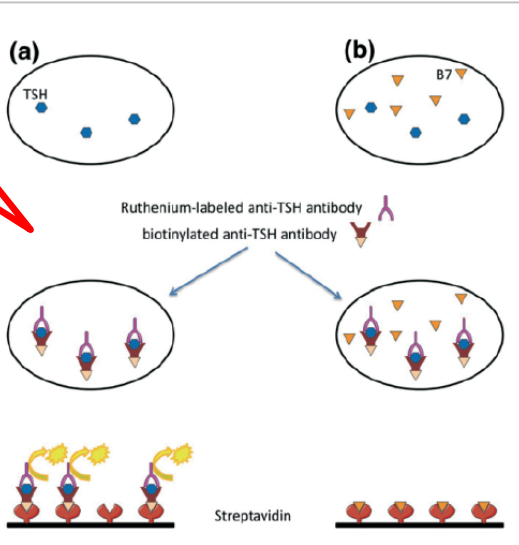


Katić, Bick. Bulletin zur  
 Arzneimittelsicherheit 4/2018

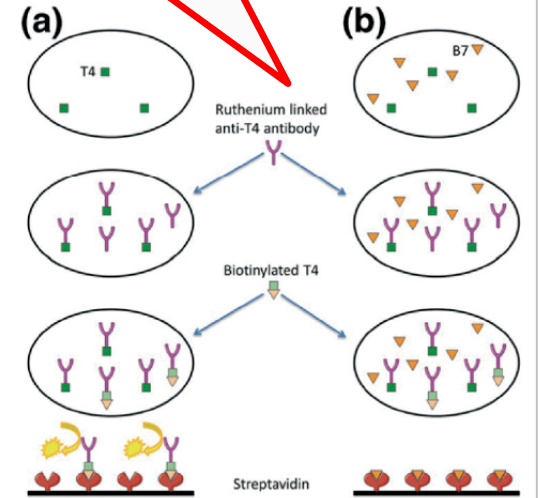


# Prinzip der Streptavidin-Biotin-Immunoassays

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

# Biotin: Risiko falscher Laborergebnisse durch Interferenz mit Tests

---



## Rote-Hand-Brief vom Mai 2019:

- Vor Laboruntersuchung Pat. nach Einnahme von Biotin fragen
- Insb. bei Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und Laborwerten an Biotininterferenz denken
- Falsch hohe und falsch niedrige Ergebnisse möglich
- Ggf. Rücksprache mit Labor halten / ggf. alternative Methode wählen
- Besondere Aufmerksamkeit bei Hochdosis-Biotin-Behandlung, Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern, Schwangeren

# Haben Sie die Änderung der Fachinformation L-Thyroxin-haltiger Arzneimittel mitbekommen?



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

SUCHE ENGLISH PRESSE KONTAKT TWITTER LEICHTE SPRACHE

**Arzneimittel** Medizinprodukte Kodiersysteme Bundesopiumstelle

PSURs/PSUSA > PSUSA

06.04.2023

**Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh /EMA/CMDh/795679/2022 vom 13.10.2022 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Levthyroxin**

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

## Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4, Dezember 2022

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2022**

EDITORIAL	INHALT Ausgabe 4   Dezember 2022	
	Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen	03
ARZNEIMITTELM IM BLICK	Verunreinigung von pflanzlichen, homöopathischen oder anthroposophischen Arzneimitteln mit Pyrrolizidinalkaloiden – regulatorische Vorgaben und Maßnahmen durch die pharmazeutische Industrie zur Risikominimierung	04
	Langwirksame Wachstumshormonanaloga zur Substitution des endogenen Wachstumshormons bei Kindern und Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel: einmal wöchentliche Gabe	09
	Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update	24
	Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach den Variantenimpfstoffen Cominaty Original/Omicron BA.1, Cominaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 bis 31.10.2022 aus Deutschland	29
NEUES IN KÜRZE	Meldungen aus BfArM und PEI	35
PRAC-MELDUNGEN	PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – September bis Dezember 2022	37
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	43
	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	52



# 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

22.12.2022

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):

# 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)

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**  
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

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

Home • Service • Newsletter

## Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen.

Sie können bis zu drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren, die auf aktuelle Aktivitäten, Termine und Publikationen der AkdÄ, auf Risikoinformationen zu Arzneimitteln und auf Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln hinweisen.

**Registrierung**  
Bitte kreuzen Sie an...\* ([mehr Informationen](#))

- AkdÄ News**  
Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP)
- Drug Safety Mail**  
Risikoinformationen zu Arzneimitteln
- Neue Arzneimittel**  
Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln

# 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 <sup>⊕</sup>	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] (a)
<b>Faiblement exp. (&lt;=0,36 g)</b>	1 535 775	104	6,8	réf.	réf. <sup>⊕</sup>
<b>Exposée (&gt; 0,36 g)</b>	888 305	164	18,5	2,7 [2,1-3,5]	4,4 [3,4-5,8] <sup>⊕</sup>
<b>selon la dose cumulée<sup>⊕</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 [ <sup>⊕</sup>	168109	19	11,3	1,7 [1-2,7] <sup>⊕</sup>	2,6 [1,4-4,7] <sup>⊕</sup>
[2,88 g ; 5,76 g [ <sup>⊕</sup>	177799	22	12,4	1,8 [1,2-2,9] <sup>⊕</sup>	2,5 [1,5-4,2] <sup>⊕</sup>
[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>⊕</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 <sup>†</sup>	RR [IC 95 %]	HRa [IC 95 %] <sup>†</sup> (a)
<b>Groupe contrôle. (&lt;=0,15 g)</b>	2 418 616	169	7,0	référence	référence <sup>†</sup>
<b>Exposées (&gt; 0,15 g)</b>	884 716	171	19,3	2,8 [2,2-3,4]	4,5 [3,5-5,7] <sup>†</sup>
<b>Selon la dose cumulée<sup>†</sup></b>					
]0,15 g ; 0,6 g [	330 660	21	6,4	0,9 [0,6-1,4]	1,1 [0,6-1,8] <sup>†</sup>
[0,6 g ; 1,2 g [	158 642	17	10,7	1,5 [0,9-2,5]	1,7 [0,9-2,9] <sup>†</sup>
[1,2 g ; 3,6 g [	234 002	41	17,5	2,5 [1,8-3,5]	2,6 [1,8-3,8] <sup>†</sup>
[3,6 g ; 6 g [	87 064	24	27,6	3,9 [2,6-6,1]	4,2 [2,7-6,6] <sup>†</sup>
6 g et plus	74 349	68	91,5	13,1 [9,9-17,4]	12,0 [8,8-16,5] <sup>†</sup>

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

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.

# 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></p> <p>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></p> <p>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))

## 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.
- Nomegestrol, Chlormadinon: Kontraindikation bei Meningeomen
- Paxlovid®: Komplexes Einnahmeschema beachten.

## Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

(auch Verdachtsfälle)

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

Par E-Mail senden  
Drucken

**Patient / in**  
Initialien:  Geburtsdatum:   
Geschlecht:  w  m Schwangerschaft:  Monat  
Gewicht:  kg Größe:  cm

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

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

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

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

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

**Maßnahmen / Therapie**

**Folgen der vermuteten UAW**  
 Tod (Sektion:  ja  nein)  
 lebensbedrohend  
 ohne 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 Beiliegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

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

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

## Danke für Unterstützung:

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

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

# 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:

<b>Arzneimittel</b>	<b>Geänderter Abschnitt in Fachinformation</b>	<b>Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)</b>
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