

Übersicht über Risikoinformationen der AkdÄ aus dem zweiten Halbjahr 2022

Gemäß ihrem Statut erfasst und bewertet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden (müssen), und informiert die Ärzteschaft über die rationale Anwendung von Arzneimitteln. Unter anderem weist sie mit ihrem Newsletter *Drug Safety Mail* (DSM) auf aktuelle Themen der Arzneimittelsicherheit hin. Grundlage hierfür sind Informationen deutscher und internationaler Behörden und Institutionen, Rote-Hand-Briefe (RHB) oder Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die der AkdÄ gemeldet wurden. Geplante Änderungen der Fachinformation auf Grund von neu bewerteten Arzneimittelrisiken werden ebenfalls über DSM mitgeteilt. Derzeit haben über 22.000 Personen den kostenfreien Newsletter abonniert.

In der vorliegenden Übersicht werden die Risikoinformationen aus dem zweiten Halbjahr 2022 zusammenfassend dargestellt.

Die Risikoinformationen wurden für die leichtere Übersicht in vier Gruppen unterteilt:

1. Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden (Tabelle 1):

Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wird angenommen, dass die Anzahl Behandler hoch ist und die Arzneimittel nicht überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden. Es handelt sich überwiegend um Risiken mit potenziell schwerwiegenden Folgen.

2. Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete (Tabelle 2):

Diese Gruppe umfasst ähnliche Informationen wie die vorherige. Allerdings handelt es sich hier um Arzneimittel, die vermutlich überwiegend von spezialisierten Fachärztinnen und Fachärzten verordnet werden.

3. Informationen zur Änderung des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3):

Basierend auf Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) wird über geplante Änderungen von Produktinformationen informiert, die sich aus der monatlichen Diskussion von Risikosignalen ergeben. Informationen über Signale zu Arzneimittelrisiken, die im PRAC diskutiert wurden, sind auch auf der [Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur \(EMA\)](#) zu finden.

4. Sonstige Risikoinformationen (Tabelle 4)

umfassen DSM, die sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lassen, die nur für einen kleinen Teil der Ärztinnen und Ärzte bzw. Patientinnen und Patienten relevant sind oder die inzwischen überholt sind, z. B. Chargenrückrufe.

Im zweiten Halbjahr 2022 (Juli bis Dezember) wurden 23 *Drug Safety Mails* versendet. Kategorie 1 und 2 wurden jeweils sieben DSM zugeordnet (Tabelle 1, Tabelle 2). Drei Informationen basieren auf Empfehlungen des PRAC zu Änderungen des Wortlauts der Produktinformation (Tabelle 3), sechs fallen in die Kategorie „sonstige Informationen“ (Tabelle 4).

Die Tabellen enthalten die wichtigsten Inhalte der Risikoinformationen sowie weiterführende Links.

Köberle, U.

Dicheva-Radev, S.

Gundert-Remy, U.

Tabelle 1: Risikoinformationen mit Relevanz für einen großen Kreis von Verordnenden

Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel (Antidiabetikum)	
Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel insbesondere bei höherer Dosierung, längerer Behandlungsdauer, Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren für Vitamin-B12-Mangel.	DSM 2022-34 Information der Britischen Arzneimittelbehörde vom 20.06.2022
Vitamin D3: Überdosierung bei einem Säugling (als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel)	
Risiko der Überdosierung insbesondere bei hoher Dosierung/hoher Konzentration. Anwendung sollte gemäß Produktinformation bzw. bei Nahrungsergänzungsmitteln unter Beachtung der Dosierungsempfehlungen/altersspezifischen sicheren Zufuhrmengen der European Food Safety Agency erfolgen.	DSM 2022-35 Bekanntgabe vom 05.09.2022
Sicherheitsbericht des PEI* zu den COVID-19-Impfstoffen vom 07.09.2022	
Themen waren unter anderem: – Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 11 Jahren – Myokarditis (mRNA-Impfstoffe) – männliche Jugendliche im Alter vom 12 bis 17 Jahren – Peri-/Myokarditis (mRNA-Impfstoffe) – Boosterimpfung (mRNA-Impfstoffe)	DSM 2022-36 Sicherheitsbericht des PEI* vom 07.09.2022
DPP-4-Inhibitoren (Gliptine): Cholezystitis (Antidiabetika)	
Mögliches Risiko einer Cholezystitis in systematischem Review, insbesondere bei Langzeitanwendung. Gabe von DPP-4-Inhibitoren sollte individuell abgewogen werden.	DSM 2022-42 Bekanntgabe vom 14.10.2022
Spikevax® bivalent Auffrischungsimpfstoffe: korrekte Dosierung (COVID-19-Impfstoff)	
Fälle versehentlicher Unterdosierung der bivalenten Spikevax®-Auffrischungsimpfstoffe (blaue Kappe) durch Verwechslung der Dosis mit monovalentem Spikevax®-Impfstoff (rote Kappe). Die korrekte Dosierung für die bivalenten Auffrischungsimpfstoffe beträgt 0,5 ml (50 Mikrogramm), die Dosierung der ursprünglichen monovalenten Spikevax®-Impfstoffs beträgt 0,25 ml (50 µg).	DSM 2022-47 Information der Firma Moderna vom 14.11.2022
Lidocain intraossär: potenziell gefährlicher Off-Label-Use (hier: Off-Label-Anwendung zur Schmerzbehandlung in Notfallsituation)	
Die intraossäre Off-Label-Anwendung zur Schmerzbehandlung bei Kindern ist wissenschaftlich nicht fundiert und sollte nicht angewendet werden, da sie die Sicherheit von Kindern gefährden kann.	DSM 2022-50 Bekanntgabe vom 02.12.2022
L-Thyroxin: verfälschte Laborergebnisse bei gleichzeitiger Anwendung von Biotin (Schilddrüsenhormon)	
Änderung der Produktinformation L-Thyroxin-haltiger Arzneimittel: Die Einnahme von Biotin (als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel) kann verfälschte Laborergebnisse zur Folge haben, wenn zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus bestimmte Immunassays verwendet werden. Auch andere Laborwerte können durch die Einnahme von Biotin verfälscht sein.	DSM 2022-52 Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 4/2022 siehe auch: RHB zu Biotin vom Mai 2019
* PEI – Paul-Ehrlich-Institut	

Tabelle 2: Risikoinformationen mit besonderer Relevanz für einzelne Fachgebiete

Intensivmedizin	
Hydroxyethylstärke (HES) (kolloidale Volumenersatzmittel zur Behandlung von Hypovolämie bei akutem Blutverlust)	
Wegen eines erhöhten Risikos von Nierenschäden und Mortalität bei Sepsis und kritischen Erkrankungen waren in der Vergangenheit risikomindernde Maßnahmen eingeführt worden. Da diese (weiterhin) nicht ausreichend beachtet wurden, wurde das vorläufige Ruhen der Zulassung (Umsetzung in Deutschland voraussichtlich zum 24. November 2023) angeordnet.	DSM 2022-30 RHB vom 01.07.2022
Terlipressin: Ateminsuffizienz, Sepsis (Behandlung blutender Ösophagusvarizen sowie des hepatorenenalen Syndroms Typ 1)	
Bei hepatorenalem Syndrom Typ 1 kann Terlipressin häufiger als bisher bekannt eine schwere Ateminsuffizienz auslösen. Das Risiko für Sepsis/septischen Schock ist erhöht.	DSM 2022-49 RHB vom 01.12.2022
Onkologie	
Rucaparib (Rubraca®): Einschränkung der Indikation	
Indikationseinschränkung wegen nachteiliger Auswirkungen von Rucaparib auf Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo: Rucaparib ist weiterhin zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung erwachsener Patientinnen mit platinenswertem, rezidiviertem high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter oder primärem Peritonealkarzinom, die auf die platinbasierte Chemotherapie ansprechen.	DSM 2022-32 RHB vom 08.08.2022
Ibrutinib (Imbruvica®): kardiale Ereignisse (Behandlung verschiedener hämatologischer maligner Erkrankungen)	
Erhöhtes Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, ECOG*-Score ≥ 2 , kardiale Begleiterkrankungen. Vor Behandlungsbeginn sollten kardiale Vorerkrankungen erfragt und die Herzfunktion beurteilt werden. Während der Behandlung sollte auf eine verschlechterte Herzfunktion geachtet werden.	DSM 2022-44 RHB vom 03.11.2022
Crizotinib (Xalkori®): Sehstörungen (Behandlung verschiedener onkologischer Erkrankungen)	
Sehstörungen wurden auch bei Kindern berichtet. Pädiatrische Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko informiert und aufgefordert werden, gegebenenfalls ärztlichen Rat einzuholen. Vor und während der Behandlung sollten ophthalmologische Untersuchungen erfolgen.	DSM 2022-46 RHB vom 10.11.2022 Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen
Gynäkologie	
Chlormadinon, Nomegestrol: Meningeomrisiko (Anwendung in verschiedenen gynäkologischen Indikationen, u. a. in kombinierten hormonalen Kontrazeptiva)	
In Abhängigkeit von der kumulativen Dosis erhöhtes Risiko von Meningeomen. Daher sind Chlormadinon und Nomegestrol bei bestehendem oder früherem Meningeom kontraindiziert. Bei Neuauftreten eines Meningeoms muss die Behandlung abgesetzt werden.	DSM 2022-45 RHB vom 09.11.2022
Dermatologie, Allergologie, Pneumologie	
Dupilumab (Dupixent®): Nebenwirkungen am Auge (Anwendung bei atopischer Dermatitis, Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)	
Verschiedene Nebenwirkungen am Auge sind bekannt, u. a. allergische Konjunktivitis, (ulzerative) Keratitis, Blepharitis. Patienten und Betreuungspersonen sollten über das Risiko und Symptome aufgeklärt werden. Symptome sollten umgehend abgeklärt werden.	DSM 2022-51 Information der Britischen Arzneimittelbehörde vom 29.11.2022
* ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group	

Tabelle 3: Informationen zur Änderung des Wortlauts der Produktinformation infolge von Beschlüssen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA

Arzneimittel	Geänderter Abschnitt in der Fachinformation	Bekannt gewordenes unerwünschtes Ereignis (Risikosignal)
PRAC-Sitzung vom 29.08. bis 01.09.2022 DSM 2022-37; Information der EMA vom 26.09.2022		
Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (23 Serotypen)	4.8 Nebenwirkungen	ausgeprägte Schwellung an der geimpften Gliedmaße
PRAC-Sitzung vom 26. bis 29.09.2022 DSM 2022-43; Information der EMA vom 24.10.2022		
Codein, Ibuprofen	4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen 4.9 Überdosierung	Hypokaliämie, renale tubuläre Azidose bei verlängerter Anwendung von Ibuprofen in höherer als der empfohlenen Dosierung. Erhöhtes Risiko in Kombination mit Codein, da Patienten hiervon abhängig werden können.
PRAC-Sitzung vom 24. bis 27.10.2022 DSM 2022-48; Information der EMA vom 21.11.2022		
Durvalumab	4.2 Dosierung 4.4 Warnhinweise 4.8 Nebenwirkungen	transverse Myelitis
Elasomeran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Spikevax®)	4.8 Nebenwirkungen	starke Monatsblutung (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend)
Tozinameran (COVID-19-mRNA-Impfstoff Comirnaty®)	4.8 Nebenwirkungen	starke Monatsblutung (meist nicht schwerwiegend und vorübergehend)

Tabelle 4: Sonstige Risikoinformationen

Wirkstoff bzw. Arzneimittel	Problem	Links
Evusheld® (Tixagevimab/Cilgavimab)	Verlängerung der Haltbarkeit	DSM 2022-31
Mecain® (Mepivacain) 20 mg/ml Injektionslösung	inkorrekte Farbkodierung der Konzentrationsangabe der Kunststoffampulle	DSM 2022-33 Informationsschreiben vom Juli 2022
Nulojix® (Belatacept)	Änderung der Erhaltungsdosis / Risiko von Medikationsfehlern	DSM 2022-38 RHB vom 04.10.2022
Custodiol® Kardioplegische Lösung / Organkonservierungslösung, 500 ml und 1000 ml Flaschen	sichtbare Partikel in Lösung, Verwendung eines Filters	DSM 2022-39 RHB vom 06.10.2022
Natpar® (Parathormon)	Lieferengpass, Einstellung der Produktion	DSM 2022-40 RHB vom 04.10.2022 Anhang zum RHB
Novocart® 3D (autologe Chondrozyten)	Produktkontamination, Risiko einer mikrobiellen Infektion	DSM 2022-41 RHB vom 19.10.2022

Die Drug Safety Mail ist ein kostenfreier Service der AkdÄ mit wichtigen Informationen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln. Falls Sie noch nicht Abonnent sind, können Sie sich [hier](#) anmelden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin
akdae@baek.de

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy, Berlin