

## // Melden von Nebenwirkungen durch Ärztinnen und Ärzte //

U. KÖBERLE

S. DICHEVA-RADEV

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

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

U. GUNDERT-REMY

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

(Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärztes-  
schaft, Berlin)

### **DAS MELDESYSTEM DER AKDÄ**

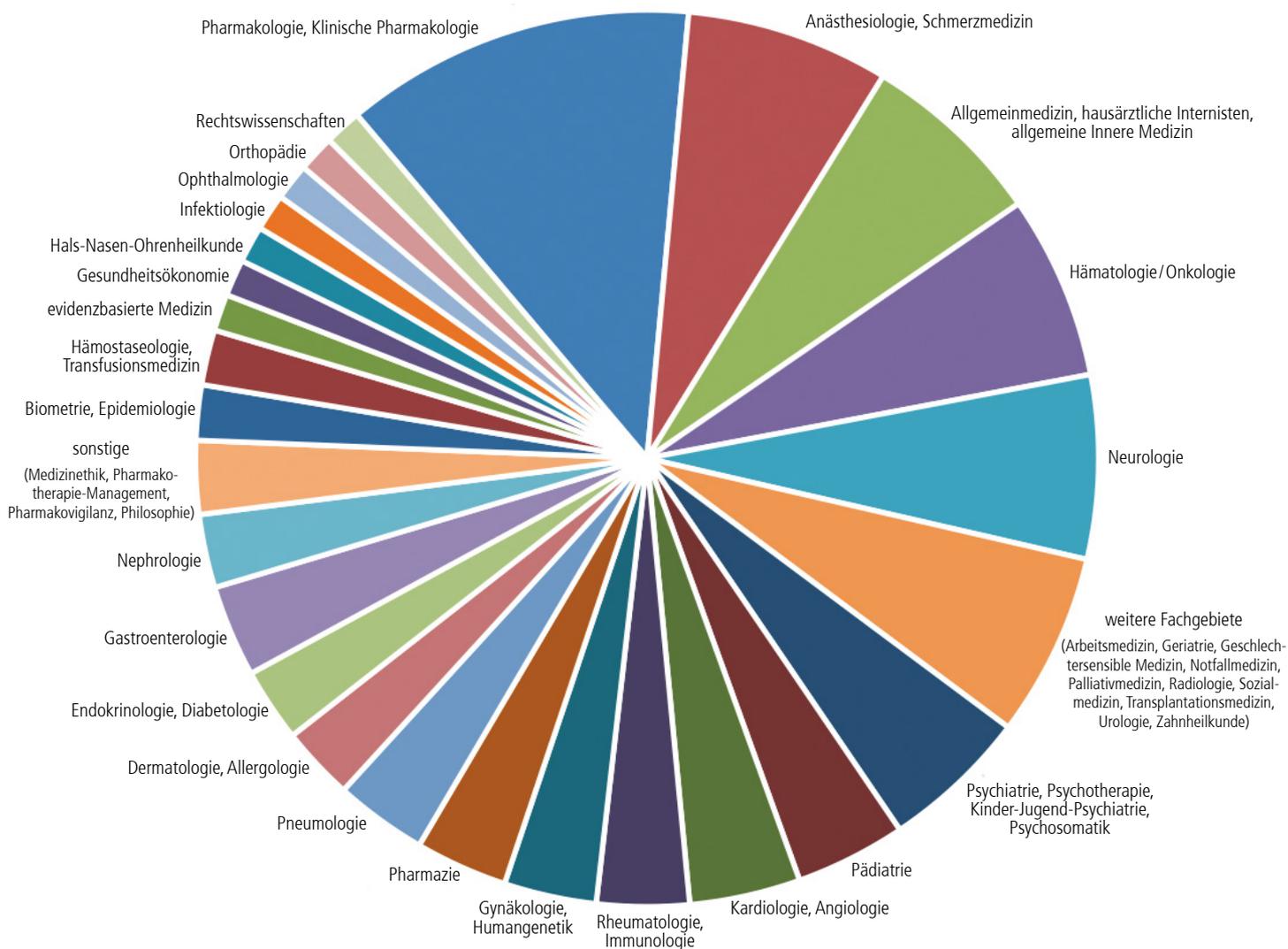
Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels sind noch nicht alle Nebenwirkungen bekannt. Ein Grund hierfür ist, dass Zulassungsstudien zeitlich begrenzt sind und in einem eng definierten Studiensetting stattfinden. Risiken der Langzeitanwendung im klinischen Alltag mit verschiedenen Einflussfaktoren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

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

### Kasten 1: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

**Abbildung 1:**  
Zusammensetzung der AkdÄ nach  
Fachgebieten/Schwerpunkten



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

### **Fallbeispiel 1: Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol**

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

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

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

### **Fallbeispiel 2: Falsch-positives Neugeborenencreening nach Anwendung von Pivmecillinam in der Schwangerschaft**

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

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

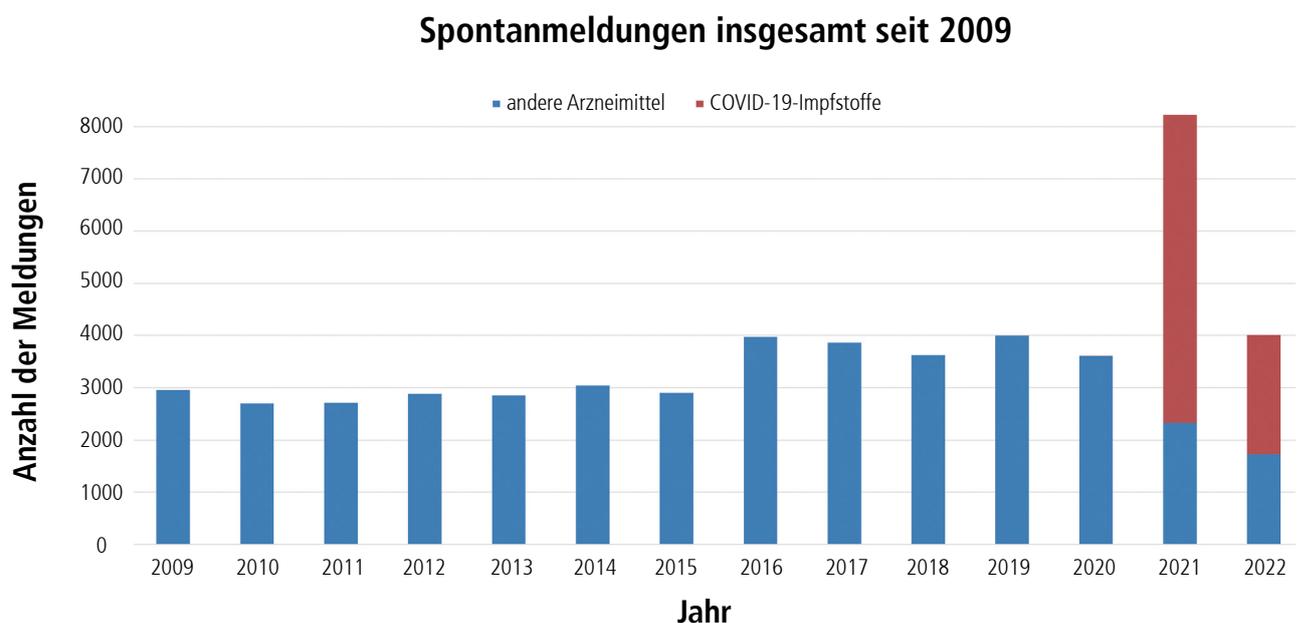
Auch dieser Fall wurde im Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und somit mit Vertretern des BfArM diskutiert. Dieses veranlasste eine Änderung der Fachinformation von Pivmecillinam: Inzwischen sind dort Hinweise auf die Möglichkeit des falsch-positiven Neugeborenen Screenings bei Anwendung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

### FALLMELDUNGEN AN DIE AKDÄ

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

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

**Abbildung 2:**  
Spontanmeldungen an die  
AkdÄ seit 2009



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

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

Quelle: nach<sup>9</sup>

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

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

#### **Kasten 2: Fallmeldungen von besonderem Interesse<sup>10</sup>**

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

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

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

Das Spontanmeldesystem dient in erster Linie dazu, Hinweise auf neue Risikosignale zu generieren. Die Häufigkeit einer bestimmten Nebenwirkung kann daraus nicht abgeleitet werden. Hierzu sind Untersuchungen mit geeigneter Methodik notwendig. Dass das Spontanmeldesystem trotz des sogenannten Underreportings funktioniert, zeigt das Beispiel der COVID-19-Impfstoffe: Bei diesen wurden innerhalb kürzester Zeit schwerwiegende Nebenwirkungen identifiziert, die bei der Zulassung noch nicht bekannt waren. Als Beispiele zu nennen sind hier das Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom im Zusammenhang mit Vaxzevria,<sup>11-16</sup> das Myokarditis-Risiko im Zusammenhang mit mRNA-COVID-19-Impfstoffen<sup>17</sup> oder das Risiko für ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) im Zusammenhang mit Vaxzevria (Fallbeispiel 3)<sup>18</sup>:

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

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

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

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

### PROJEKT ZUR ERFASSUNG UND BEWERTUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN

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

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

#### **Fallbeispiel 4: Risiko von Fehltransfusionen von Erythrozytenkonzentraten**

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

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

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

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

#### **Fallbeispiel 5: Xylometazolin-Überdosierung bei einem Säugling**

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

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

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

**REFERENZEN**

1. Stammschulte T et al.: Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arthritis + Rheuma – Zeitschrift für Orthopädie und Rheumatologie. 2019;39:219-225
2. Köberle U et al.: Medikationsfehler: Perspektive der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Internistische Praxis. 2021;63(4):693-704
3. Bundesärztekammer: (Muster-) Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages. Kiel; 2011. Verfügbar unter: [www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/MBO\\_08\\_20112.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/MBO_08_20112.pdf)
4. Bundesärztekammer (Hrsg.): Tätigkeitsbericht 2022 der Bundesärztekammer. Berlin; 2023. Verfügbar unter: [www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Ueberuns/Taetigkeitsbericht/ePaper/2022/index.html](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueberuns/Taetigkeitsbericht/ePaper/2022/index.html)
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol. Deutsches Ärzteblatt. 2023; 120(15):A-685-686
6. Karo Pharma AB: Fachinformation X-Systo® 400 mg Filmtabletten; September 2020
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank: Falsch-positives Neugeborenen-Screening auf Isovalerianazidämie nach Anwendung von Pivmecillinam in der Schwangerschaft. Deutsches Ärzteblatt. 2019;116(9):A-440-441
8. García-Abeijón P et al.: Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. Drug Saf. 2023; 46(7):625-636. doi: 10.1007/s40264-023-01302-7
9. Stammschulte T et al.: What German physicians think about the spontaneous reporting system and how they would change it: Results of an online survey. Poster für 18th ISO-P Annual Meeting, 11–14 November. Geneva, Switzerland; 2018

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

**INFORMATIONEN DER ÄRZTESCHAFT ZU ARZNEIMITTLRISIKEN DURCH DIE AKDÄ**

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

**Fallbeispiel 6: Überdosierung mit Vitamin D3 bei einem Säugling**

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

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

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

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

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

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

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

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nebenwirkungen melden: Ein Leitfaden für Ärzte; 1. Auflage, März 2019. Verfügbar unter: [www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen\\_melden.pdf](http://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## FAZIT

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

Weitere Informationen unter:



Interessenkonflikte

UK: keine  
SDR: keine  
UGR: keine

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

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

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

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