



Fortbildungsveranstaltung am 28. Januar 2017 in Stuttgart

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

Dr. med. Thomas Stammschulte



## Interessenkonflikte

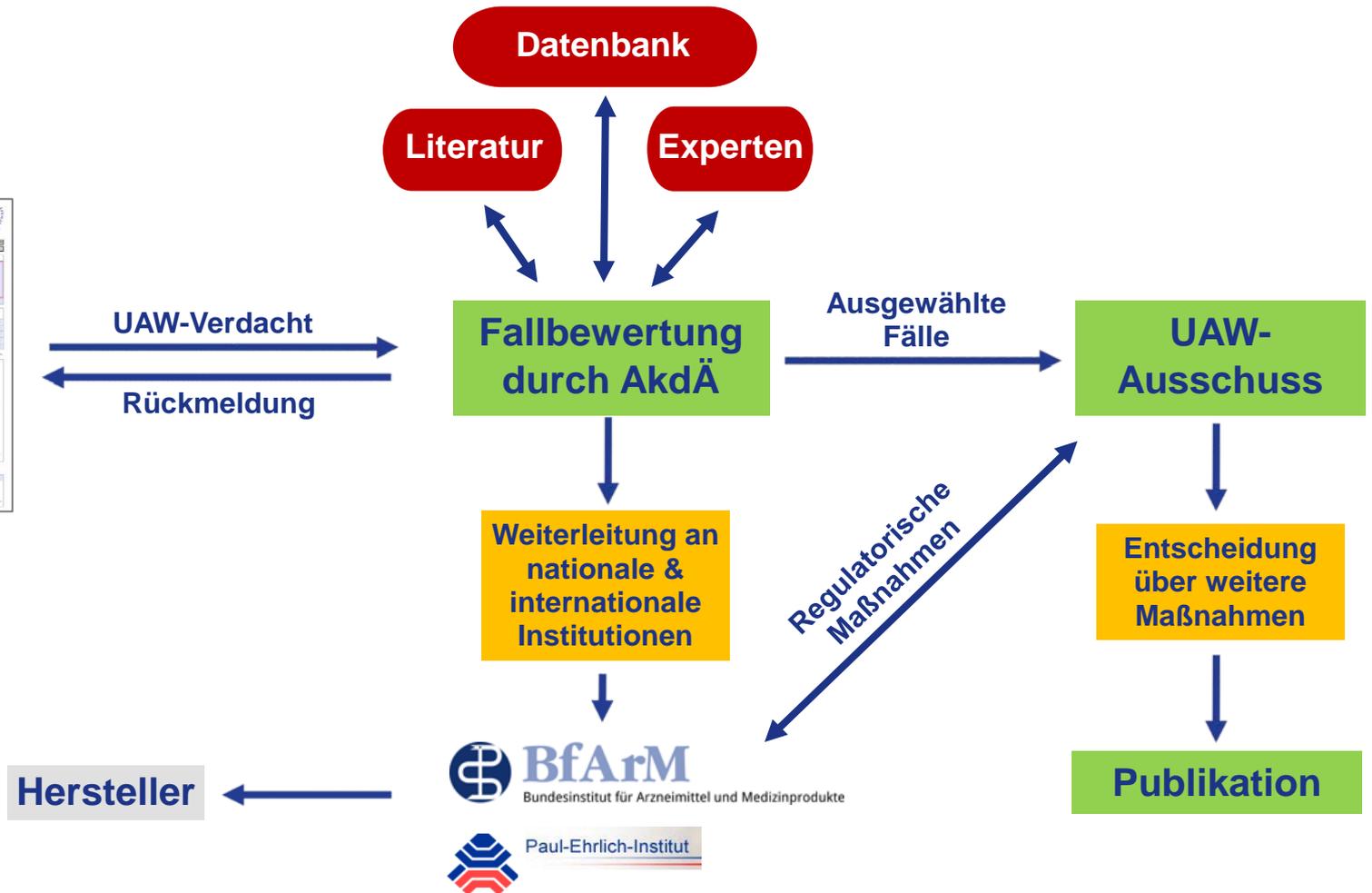
- Referent für Pharmakovigilanz bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
- Tätigkeit in der Testberatung bei der Berliner Aidshilfe e.V.



## Inhalt

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

# Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?





## **Fluorchinolone**

**Ciprofloxacin**

**Levofloxacin**

**Moxifloxacin**

**Norfloxacin**

**Ofloxacin**



# Fluorchinolone: Nebenwirkungen

## Muskuloskelettal / Peripheres Nervensystem:

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

## Zentrales Nervensystem:

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

## Sonstige:

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

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

Hintergrund: schwerwiegende Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden

Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig bei

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



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

Nutzen-Risiko-Verhältnis weiter günstig:

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



## Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 2/2012

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

### Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen



Orale Antibiotika

AVP Arzneiverordnung in der Praxis  
THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 3. AUFLAGE 2013

# ATEMWEGS- INFEKTIONEN

ATEMWEGS-  
INFEKTIONEN



## Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 3/2013

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

### Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der unteren Atemwege



Antibiotika

- Fluorchinolone
- Lincosamide
- Makrolide
- Oxazolidinone
- Tetracycline

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

und erfordert in den meisten Fällen keine Antibiotika.

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

Patienten mit ambulant behandelter CAP ohne Risikofaktoren sind korrekte Diagnosestellung, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie Verlaufskontrolle dient nicht nur dem Patienten, sondern auch die Kosten.

der unteren Atemwege sind korrekte Diagnosestellung, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie Verlaufskontrolle dient nicht nur dem Patienten, sondern auch die Kosten.



## Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 1/2012

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

### Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der oberen Atemwege



Orale Antibiotika

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

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

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

#### Indikation

Infektionen der oberen Atemwege

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

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

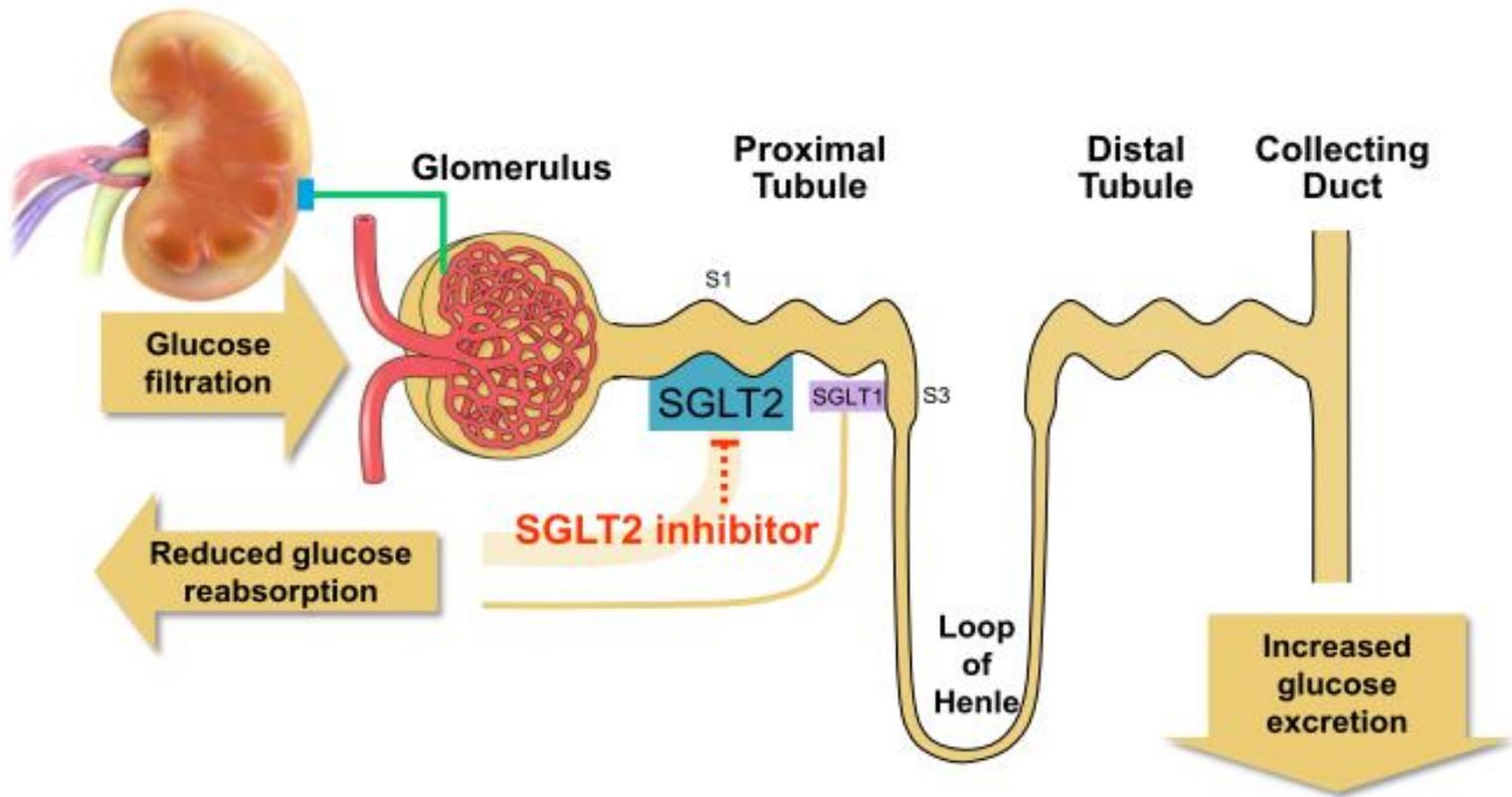
Tonsillopharyngitis	Akute Otitis media
<p>Erreger der Tonsillopharyngitis sind vorwiegend Viren, darunter Parainfluenza- und Adenoviren. Wichtigster bakterieller Erreger ist <i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A). Eine Indikation zur Antibiotikatherapie besteht nur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



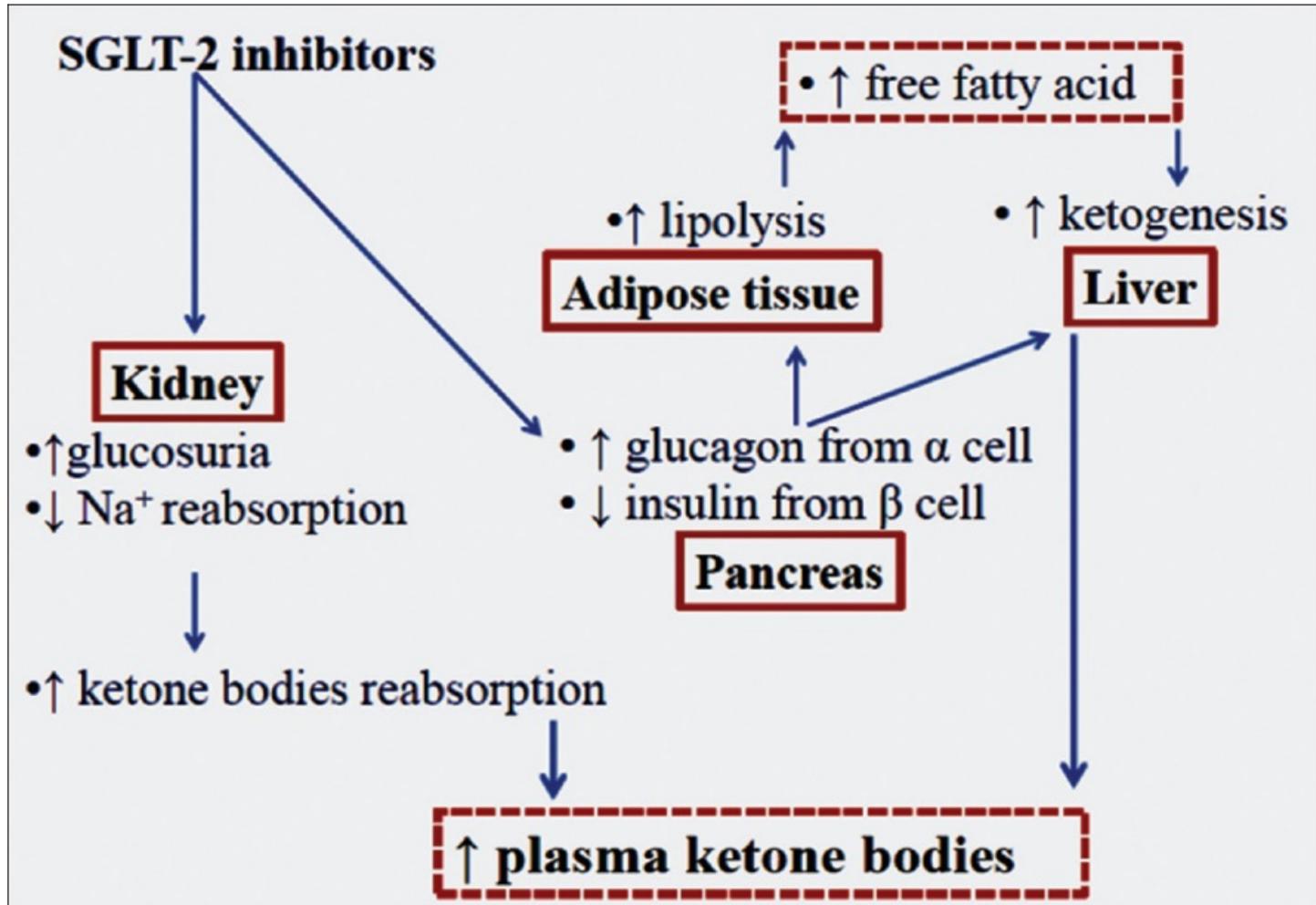
## **SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) Ketoazidose, Amputationen**

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

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



# Diabetische Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren: Pathophysiologie





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

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

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

Patienten über Zeichen einer Azidose aufklären, ggf. zum Arzt

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

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

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

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



## Schulungsmaterial Die Blaue Hand

**PATIENTENAUSWEIS** 520 37083

**Pradaxa®**  
Dabigatranetexilat

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

25.04.2014

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

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

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

1

**Patientenausweis**

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

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

**PATIENTEN-  
AUSWEIS**

5 mg und 2,5 mg, 2 x täglich

**Eliquis®**  
Apixaban

# Informationen für Ärzte zu Sicherheitsaspekten von Arzneimitteln

- Fach- und Gebrauchsinformationen

- Schulungsmaterial



- Rote-Hand-Briefe / Informationsbriefe



- weitere: Newsletter (z. B. Drug Safety Mail)  
AkdÄ-Mitteilungen im Deutschen Ärzteblatt  
Artikel in Fachzeitschriften / Drug Bulletins  
Websites: Bundesoberbehörden, EMA  
UAW-Datenbanken  
elektronische Verordnungssysteme

## Rote-Hand-Briefe

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





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

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



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

# Schulungsmaterial und weitere Broschüre des Herstellers mit ähnlichen Inhalten



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

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

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




**Alles auf einen Blick**

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

# Xarelto



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

11/15

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



**Vertrauen in Fortschritt**

# Beispiel Gilenya® (Fingolimod): übersichtliche Darstellung vorgeschriebener Untersuchungen



Die Therapiebegleitung auf einen Blick

## Die Therapiebegleitung auf einen Blick

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

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

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

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

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

# Schulungsmaterial: Wo zu finden?

## Schulungsmaterialien (educational material)

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



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

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

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

### Service

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



## **Projekt zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern**



# Projekt der AkdÄ zur Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern



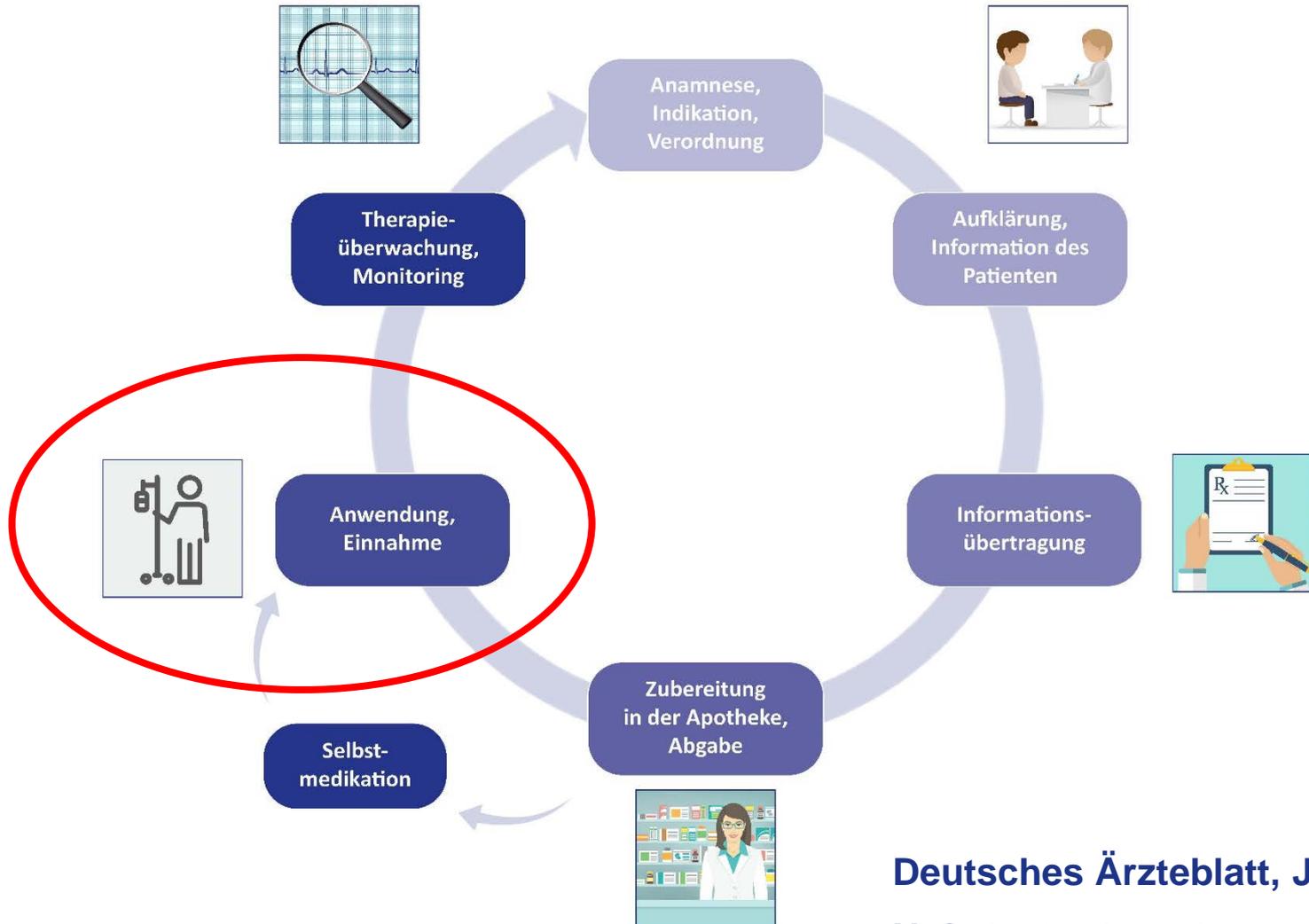
- Erfassung von Medikationsfehlern im Rahmen des Spontanmeldesystems der AkdÄ
- Medikationsfehler = (Unbeabsichtigtes) Abweichen vom für den Patienten optimalen Medikationsprozess

## Fragestellung:

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

Ziel: Verbesserung der Patientensicherheit

# Der Medikationsprozess





## Fallbeispiel Colchicin: Patient, 73 Jahre

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

## Colchicin: geringe therapeutische Breite

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

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

Therapie: kein spezifisches Antidot  
symptomatische Therapie





## Trend of colchicine exposures reported to the Poisons Information Centre Erfurt

### Case series

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

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

# Berichtsbogen für Medikationsfehler

**Bericht über Medikationsfehler**

(auch Verdachtsfälle)

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

Per E-Mail senden  
Drucken

**Patient / in**

Initialen  Geburtsdatum

Geschlecht  w  m Schwangerschaft  Monat

Gewicht  kg Größe  cm

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

Fehler aufgetreten am  Dauer der Nebenwirkung

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

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

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

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

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

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

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

auf organisatorischer Ebene (z.B. Schnittstellenproblem):

sonstiges:

**Ausgang des Ereignisses**

ohne Schaden  bleibender Schaden

noch nicht erholt  tödlich

gebessert  unbekannt

**Empfehlung zur Fehlervermeidung**

**Anregungen zum Berichtsbogen**

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

Name:  Tätigkeit:  Klinik  niedergelassen  Sonstiges Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail:

Unterschrift

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

## Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?



BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

**BUNDESÄRZTEKAMMER**

**Mitteilungen**

**ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT**

„Aus der UAW-Datenbank“

## Medikamentös-toxische Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock unter Quetiapin

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

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

**Fallbericht**

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

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 113 | Heft 38 | 23. September 2016

diotropen Viren. Unter dem Verdacht auf eine durch Quetiapin induzierte medikamentös-toxische Kardiomyopathie wurde die antipsychotische Medikation auf Aripiprazol umgestellt. Neben einer medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz wurde der Patientin eine Restriktion der Trinkmenge und körperliche Schonung verordnet. Zusätzlich wurde sie primär-prophylaktisch mit einer Defibrillator-Weste\* versorgt.

Unter diesen Maßnahmen kam es klinisch und echokardiographisch zu einer Befundbesserung und das NT-pro-BNP ab laborchemischer Verlaufsparameter der Herzinsuffizienz war rückläufig. Über einen Zeitraum von sechs Monaten konnte die Herzinsuffizienzmedikation schrittweise ausgeschlichen werden. Echokardiographisch war eine Erholung der linksventrikulären Funktion zu verzeichnen, die zuletzt bei der inzwischen wieder asymptomatischen Patientin (NYHA I) mit einer Ejektionsfraktion von 57 % wieder normal war.

\*Eine Defibrillator-Weste erkennt ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern mit Hilfe von eingeklebten Elektroden. Im Alarmfall wird dann an die Defibrillatorelektroden ein Strom geleitet, um einen Herzschrittmacher zu starten.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

**AkdÄ Drug Safety Mail | 38–2016**

08.11.2016

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

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

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

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

Herausgegeben von der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

# AVP

## Arzneiverordnung in der Praxis

Jahrgang 43 – Ausgabe 3  
Juli 2016

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

Übersichten

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

Arbeitskreis  
Schmerzspez.

U. M. Stamer<sup>1</sup> · U. Gundert-Remy<sup>2</sup> · E. Biermann<sup>3</sup> · J. Erlenwein<sup>4</sup> · W. Meißner<sup>5</sup> · S. Wirtz<sup>6</sup> · T. Stammschulte<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselklinik und Departement für Klinische Forschung, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Schweiz

<sup>2</sup>Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Richtstellung, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg, Deutschland

<sup>4</sup>Klinik für Anästhesiologie, Unversitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

<sup>5</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Unversitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

<sup>6</sup>Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

## Metamizol

### Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose

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

Die Fachinfor- mationen der letzten Jahre durch- geführt. Es wurden Informationen zur Symptomatik und Diagnose einer Agra- nulozytose und zur Durchführung von Blutbildkontrollen evaluiert.

Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation

Im Musterfot für die Metamizol-Fachin- formation heißt es:

Bei längerfristiger Therapie mit Metami- zol sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschlägig Differenzialblutbild erfor- derlich.

Für die behandelnden Ärzte bleibt unklar, was dies konkret bedeutet. Dazu kei- ne konkreteren Angaben zu Intervallen und Häufigkeit von Blutbildkontrollen gemacht werden, liegt vor allem an feh- lenden Studien, auf die man sich stüt- zen könnte. So wird in der klinischen Praxis die Durchführung von Blutbild- kontrollen vermutlich häufig nicht kon- form mit der Fachinformation gehand- habt. Da eine Agranulozytose auch schon kurz nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol auftreten kann, stellt sich auch die Frage, ab welcher Behandlungsdauer



# Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

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

Postfach 120864 • 10598 Berlin

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

Per E-Mail senden

Drucken

## Patient / in

Initialen  Geburtsdatum

Geschlecht  w  m Schwangerschaft  Monat

Gewicht  kg Größe  cm

## Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am

Dauer

## Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)

1   
2   
3

Applikation

Dosierung

Dauer der Anwendung von bis

Indikation

4  5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

## Folgen der vermuteten UAW

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

## Therapieabbruch nach UAW

ja  nein  keine Angabe

## Besserung nach Therapieabbruch

ja  nein  keine Angabe

## Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja  nein  keine Angabe

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

Name des Arztes:

Klinik:  ja  nein

Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail:

Unterschrift

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

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

[thomas.stammschulte@akdae.de](mailto:thomas.stammschulte@akdae.de)