



Curriculum Entwicklungspsychopharmakologie:

Arzneimittel in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Ulm 2017

Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?–

Erläuterung und Diskussion anhand von Fallbeispielen

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

- die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Pharmakovigilanz – Was ist das und wofür braucht man das?
- Offene Fragen zur Sicherheit von Arzneimitteln
- Beispiele für Fallmeldungen und Basics der Bewertung
- Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1/2)

- wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer
- Aufgaben im Statut festgelegt
- unabhängige Beratung der BÄK in den das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen und politischen Fragen
- Information der Ärzteschaft über rationale Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit
- Abgabe von wissenschaftlichen Stellungnahmen in Fragen der Herstellung, Bezeichnung, Propagierung, Verteilung und Verwendung von Arzneimitteln für die BÄK

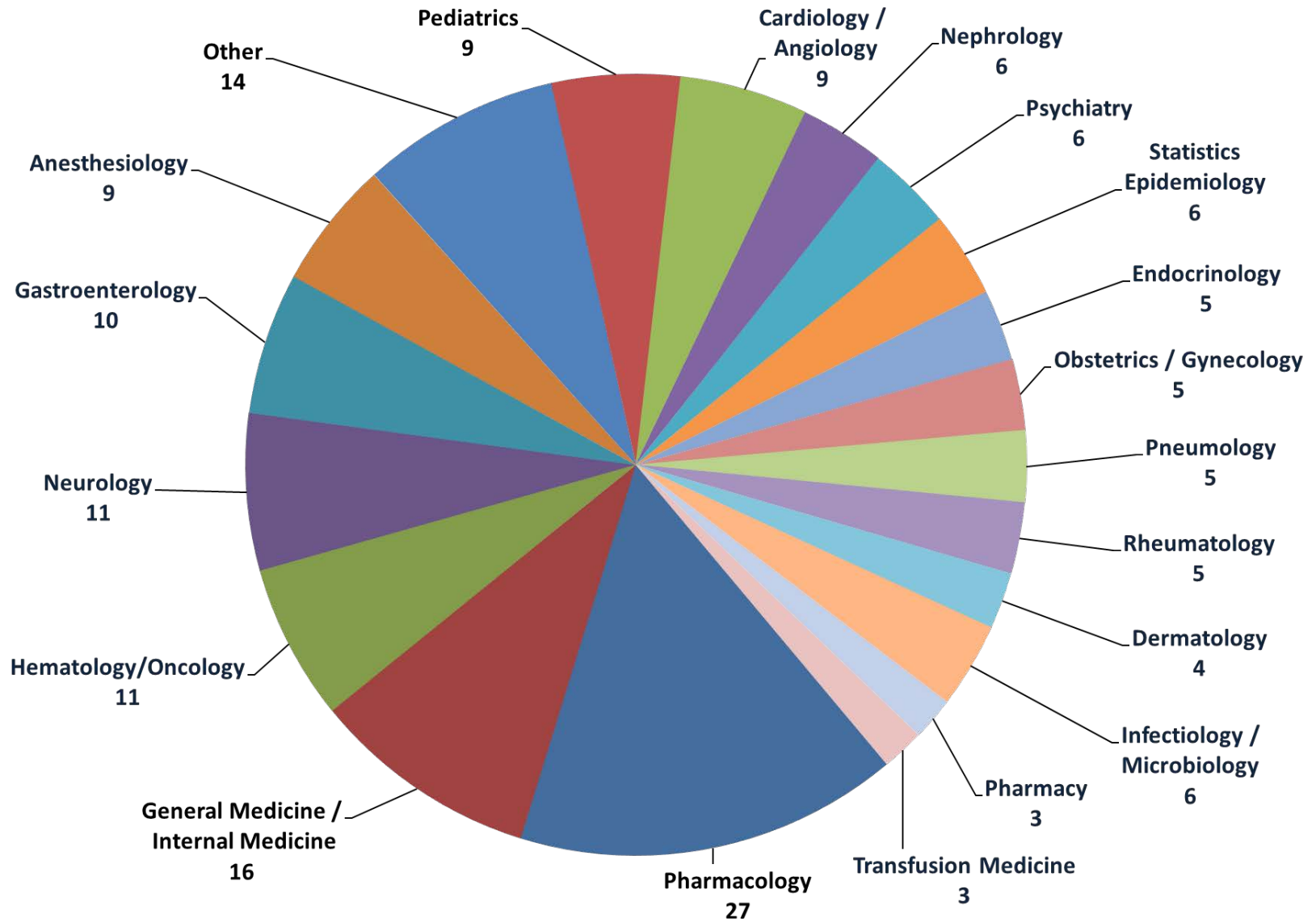


Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2/2)

- stellungnahmeberechtigte Organisation nach § 92 Abs. 3a SGB V (Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis)
- Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Stufenplanbeteiligte nach dem Arzneimittelgesetz (§ 62)
- Durchführung und Mitwirkung an ärztlichen Fortbildungen
- Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI)



Fachgebiete der AkdÄ-Mitglieder (n = 170).





1958: Aufruf an Ärzte, Nebenwirkungen an AkdÄ zu melden

1963: Erster Berichtsbogen zu UAW

Meldung von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln (auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
34 Göttingen, Hannoversche Straße 47, Telefon 34061/62

Patient (chiffriert): männl./weibl., Geb.-Daten (Tag, Mon., Jahr):
 Rasse bzw. Heimatland:
 Beruf: Wohnort: Größe cm: Gewicht kg:
 Diagnose der Grundkrankheit(en): Dauer:
 Besonderheiten in der Anamnese:

Nebenwirkung: welchem Mittel werden die Nebenwirkungen zugeschrieben?
 (Präparat- und Herstellername):
 Dosierung: Gesamtdos./24 Std. In wieviel Einzeldosen?
 Form (Tabl., Tr., Supp., Amp.):
 Applikation (oral, i.v., i.m. usw.):
 Beginn der Behandlung (Datum):
 Datum des Auftretens der Nebenwirkung: Datum der Beobachtung:
 Beschreibung der Beobachtung:

-Wurde das Mittel früher angewandt?
 Evtl. Ende der Behandlung:

Etwaige weitere Arzneltherapie: Angaben über alle gleichzeitig oder vorher angewandten Arzneimittel:

Arzneimittel		Form	Applikation	Dosierung	Behandlungs-			Wurde das Mittel früher angewandt?
Name	Hersteller	Tabl. Tr. Supp. Amp.	oral, i.v. i.m. usw.	Ges.Dos./24 Std. in wieviel Einzeldosen?	Grund	Beginn Datum	Ende Datum	
								ja/nein
								ja/nein
								ja/nein
								ja/nein
								ja/nein
								ja/nein



Pharmakovigilanz: Definition (WHO) und Ziel

- = Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimitteltherapiebezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten.
- Pharmakovigilanz soll sicherstellen, dass die verfügbaren Arzneimittel ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln

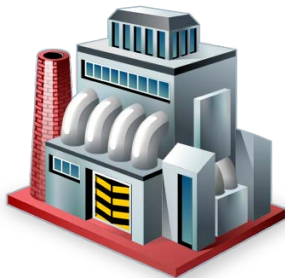
- **Ursache für 5 % der Krankenhausaufnahmen**
- **ca. 200.000 Todesfälle pro Jahr in der EU**



Beteiligte am europäischen Pharmakovigilanzsystem



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



Paul-Ehrlich-Institut

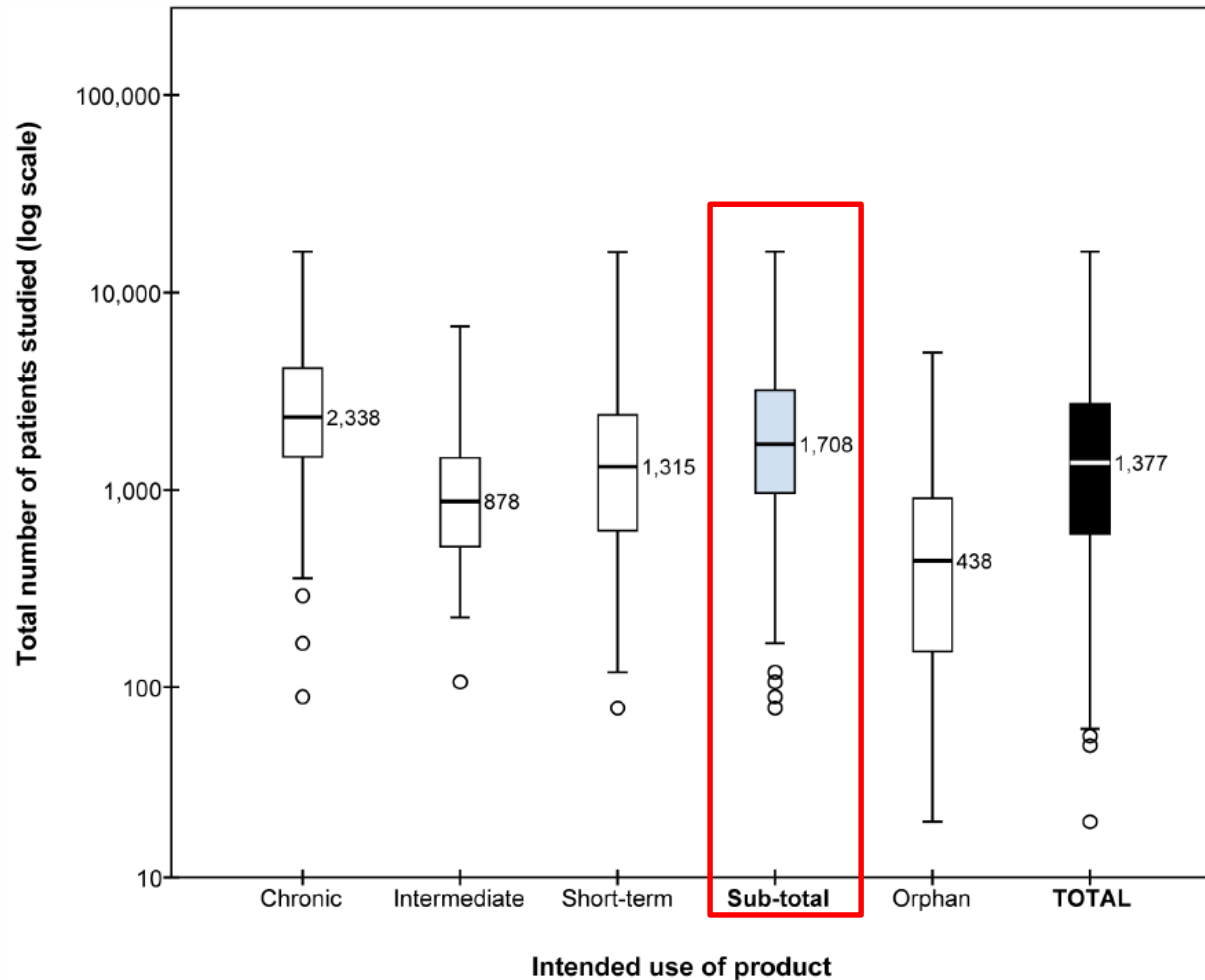


Offene Fragen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei Marktzulassung

- **seltene und sehr seltene Nebenwirkungen (< 0,1 %)**
- Langzeitanwendung / Spätfolgen
- spezielle Patientengruppen
(z. B. Kinder, Schwangere, Ältere, multimorbide Patienten)
- Wechselwirkungen
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch / Off-Label-Use
- Anwendung unter Alltagsbedingungen
- Monitoring

→ Überwachung der Sicherheit nach Markteinführung

Number of patients studied prior to approval of new medicines (Duijnhoven et al. 2013)



200 new molecular entities 2000–2010,
including 39 orphan drugs

Wie viele Patienten werden benötigt um UAW zuverlässig zu entdecken?

Inzidenz der UAW	Zahl der exponierten Patienten
$\geq 1 : 10$ (sehr häufig)	30
$\geq 1 : 100 < 1 : 10$ (häufig)	300
$\geq 1 : 1000 < 1 : 100$ (gelegentlich)	3.000
$\geq 1 : 10.000 < 1 : 1000$ (selten)	30.000

→ seltene und sehr seltene UAW werden nicht entdeckt



Auszug UK Public Assessment Report zu Elvanse® (Lisdexamphetamindimesilat)

Overall, in the Phase 2-4 Studies, 1941 subjects received at least 1 dose of SPD489. The median duration of exposure was 52 days (range 1 to 431 days). Total exposure to SPD489 in the safety population was 809.6 subject-years. Given the well established use of *d*-amfetamine for the treatment of ADHD in children and adolescents the extent of patient exposure in this population is sufficient. There is much less experience with *d*-amfetamine for the treatment of ADHD in adults. The extent of SPD489 exposure in adults is reasonably substantial but numbers treated long-term are likely to be insufficient to detect for example any increase in cardiovascular risk. The extent of SPD489 exposure in adults is sufficient.



Ausschnitt Fachinformation Strattera® Januar 2005 (Zulassung Dezember 2004)

STRATTERA wurde in Studien untersucht, in denen über 4000 Kinder und Jugendliche mit ADHS eingeschlossen waren. Die akute Wirksamkeit von STRATTERA in der ADHS-Behandlung wurde in sechs randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6 bis 9 Wochen andauernden Studien nachgewiesen. Anzeichen und Symptome von ADHS wurden durch einen Vergleich der mittleren Veränderung zwischen Ausgangspunkt und Endpunkt bei mit STRATTERA sowie mit Placebo behandelten Patienten beurteilt. In al-

Zusätzlich konnte durch eine placebokontrollierte, einjährige Studie mit über 400 Patienten die Langzeit-Wirksamkeit von Atomoxetin nachgewiesen werden. Die Studie wurde hauptsächlich in Europa durchgeführt. Auf eine etwa 3-monatige nicht-verblindete akute Behandlungsphase folgte eine 9-monatige, doppelblinde, placebokontrollierte Dauerbehandlung. Der Anteil an Patienten, die nach einem Jahr einen Rückfall erlitten hatten, betrug 18,7 % für Atomoxetin

Ausschnitt Fachinformation Strattera® Januar 2005 (Zulassung Dezember 2004)

Während der Therapie mit einer stark ausgeprägten Verstoffwechslung durch CYP2D6 („extensive metabolizer“) können selektive CYP2D6-Inhibitoren die Atomoxetin-Steady-State-Plasmakonzentration auf ein ähnliches Niveau erhöhen, wie es bei Patienten mit schwach ausgeprägter Verstoffwechslung durch CYP2D6 („poor metabolizer“) beobachtet wurde. In vitro Studien sprechen dafür, dass bei Patienten mit schwach ausgeprägter Verstoffwechslung durch CYP2D6 die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P450-Inhibitoren die Atomoxetin-Plasmakonzentration nicht erhöhen wird. Ein langsames Aufsitzen von Atomoxetin kann bei Patienten notwendig werden, die gleichzeitig CYP2D6-Inhibitoren einnehmen.

Salbutamol: Werden Patienten mit hohen Dosen von inhalativ oder systemisch (oral oder intravenös) angewandten Salbutamol (oder anderen Beta₂-Agonisten) behandelt, ist Atomoxetin vorsichtig anzuwenden, da die Wirkung von Salbutamol auf das Herzkreislaufsystem verstärkt werden kann.

ohne Risiko für den Fetus.

Atomoxetin und/oder seine Metaboliten werden bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Atomoxetin in Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der unzureichenden Datenlage dürfen stillende Mütter Atomoxetin nicht anwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Unter Atomoxetin trat im Vergleich zu Placebo vermehrt Müdigkeit auf. Nur bei pädiatrischen Patienten trat unter Atomoxetin im Vergleich zu Placebo vermehrt Somnolenz auf. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit durch die Einnahme von Atomoxetin nicht beeinträchtigt wird.

Die folgende Tabelle zu Nebenwirkungen basiert auf den unerwünschten Ereignissen sowie den Ergebnissen von Laboruntersuchungen aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig (1–10 %): Influenza (Erkältung, grippeartige Symptome)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig (> 10 %): Verminderter Appetit.

Häufig (1–10 %): Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig (1–10 %): frühmorgendliches Erwachen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig (1–10 %): Schwindel, Somnolenz

Augenerkrankungen

Häufig (1–10 %): Mydriasis

8758-X639 – STRATTERA – n

Fachinformation

Lilly

STRATTERA

Herzkrankungen

Gelegentlich (0,1–1 %): Palpitation, Sinustachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig (> 10 %): Abdominale Beschwerden, Erbrechen

Häufig (1–10 %): Verstopfung, Dyspepsie, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig (1–10 %): Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig (1–10 %): Müdigkeit

Untersuchungen

Häufig (1–10 %): Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig (1–10 %): Frühmorgendliches Erwachen, reduzierte Libido, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig (> 10 %): Schlaflosigkeit

Häufig (1–10 %): Schwindel, Durchschlafstörungen, Kopfschmerzen

Herzkrankungen

Häufig (1–10 %): Palpitation, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig (1–10 %): Hitzewallungen

Gelegentlich (0,1–1 %): Kältegefühl in den Extremitäten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig (> 10 %): Mundrockenheit, Übelkeit

Häufig (1–10 %): Abdominale Beschwer-

nen weiteren angemessenen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen. Eine Magenspülung kann sinnvoll sein, wenn sie kurz nach der Einnahme durchgeführt wird. Die Gabe von Aktivkohle kann helfen, die Resorption zu vermindern. Da Atomoxetin eine starke Plasmaproteinbindung aufweist, ist eine Dialyse zur Behandlung einer Überdosierung wahrscheinlich nicht sinnvoll.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06BA9.

Atomoxetin ist ein hochselektiver und poten-

Ausschnitt Fachinformation Strattera® Juni 2015 (Zulassung Dezember 2004)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit.	Anorexie (Appetitlosigkeit).		
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit ³ , Agitiertheit*, Angst, Depression und depressive Verstimmung*, Tics*.	Suizidale Verhaltensweisen, Aggression, Feindseligkeit, emotionale Labilität*, Psychose (einschließlich Halluzinationen)*.	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit ² .	Schwindel.	Ohnmacht, Zittern, Migräne, Parästhesie*, Hypästhesie*, Krampfanfall**.	
Augenerkrankungen		Mydriasis.	Verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Sinustachykardie, QT-Intervall-Verlängerung**.	
Gefäßerkrankungen				Raynaud-Syndrom.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen ¹ , Erbrechen, Übelkeit.	Verstopfung, Dyspepsie.		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung des Bilirubins im Blut*.	Erhöhte Leberwerte, Ikterus, Hepatitis, Leberschäden, akutes Leberversagen*.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag.	Vermehrtes Schwitzen, allergische Reaktionen.	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verzögerte Blasenentleerung, Harnverhalt.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus, Schmerzen am männlichen Genitale.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Lethargie, Brustschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).	Kraftlosigkeit.	
Untersuchungen	Erhöhter Blutdruck ⁴ , erhöhte Herzfrequenz ⁴ .	Gewichtsverlust.		

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Akutes Leberversagen unter Methylphenidat-Therapie

Informationen zur Indikation und Verordnung von Methylphenidat

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren indiziert, wenn sich andere Maßnahmen als therapeutisch unzureichend erwiesen haben (1). Die Behandlung muss dabei unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Eine therapeutische Gesamtstrategie sollte sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen beinhalten.

Methylphenidat ist ein Abkömmling von Amphetamin und Hemmstoff der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Es unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung und war im Jahr 2013 mit 56,7 Mio. definierten Tagesdosen das am meisten verordnete Psychostimulans in Deutschland (2).

Methylphenidat hat ein hohes Potenzial für UAW bei Kindern und Jugendlichen, wobei laut Fachinformation Schlaflosigkeit, Nervosität und Kopfschmerzen am häufigsten beobachtet werden (≥ 1 von 10 Patienten). Studien aus Deutschland (3), Großbritannien (4) und den USA (5) berichten, dass neben Impfstoffen Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen den größten Anteil der gemeldeten UAW ausmacht.

In den letzten Jahren wurde ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gelegt. 2009 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein Risikobewertungsverfahren zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen durchgeführt, in dem auch psychiatrische Erkrankungen sowie Einflüsse von Methylphenidat auf das Wachstum und die sexuelle Reifung untersucht wurden. Die Bewertung ergab ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, es wurde keine Notwendigkeit gesehen, die Verschreibung von Methylphenidat einzuschränken. Die Rahmenbedingungen für die Verordnung des Wirkstoffes wurden jedoch konkretisiert (6). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass verlässliche Daten zur Langzeitsicherheit von Methylphenidat fehlen.

Fallbericht (AkdÄ-Fallnummer: 162720)

Berichtet wird über einen 16-jährigen Jungen ohne somatische Vorerkrankungen. Es bestand keine regelmäßige Medikation mit Ausnahme einer Methylphenidat-Therapie (Concerta[®] 54 mg Retard-Tabletten) seit knapp zwei Jahren zur Behandlung einer ADHS. In der Familienanamnese sind keine Leber-, Nieren- oder immunologischen

Erkrankungen bekannt. Etwa ein halbes Jahr nach Beginn der Methylphenidat-Therapie hatte eine Kontrolle unauffällige Leberwerte ergeben. Knapp anderthalb Jahre später fiel der Patient mit Sklerenikterus und epigastrischen Bauchschmerzen auf, nachdem schon seit einigen Wochen eine diskrete Leistungsminderung beobachtet worden war. Kurz darauf zeigte sich eine rasch progrediente Leberschädigung (GPT/ALT 2976, GOT/AST 2122, AP 212 U/l, Gesamtbilirubin 24,5 mg/dl, INR 1,84). Wegen zunehmender Somnolenz, Anstieg des Ammoniaks und schwerer Koagulopathie erfolgten bei akutem Leberversagen zunächst Plasmapheresen in Kombination mit Hämodialyse und schließlich mit dringlicher Indikation (High-Urgency Listing) eine orthotope Lebertransplantation. Nach dann erfreulichem weiterem Verlauf konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand nach etwa fünf Wochen aus der stationären Behandlung entlassen werden. Als Ursache des akuten Leberversagens ergaben sich keine Hinweise auf Infektionen (einschließlich Hepatitis A, B, C, D, E, CMV, EBV, HHV, Parvovirus B19, Herpes simplex 1/2, Adono- und Echoviren, VZV, Masmern), Substanzabusus, Autoimmunerkrankungen oder Stoffwechselfstörungen. Unter Einbeziehung des histopathologischen Befunds wurde daher die Dauerbehandlung mit Methylphenidat als wahrscheinlich ursächlich für die schwere Leberschädigung gesehen.

Arzneimittelinduzierte Leberschädigungen

Arzneimittelinduzierte Leberschädigungen (drug-induced-liver injury, DILI) lassen sich in zwei Gruppen einteilen (7). Die intrinsische DILI ist dosisabhängig und vorhersehbar, wie beispielsweise die Paracetamol-Toxizität bei Überdosierung. Im Gegensatz dazu ist die idiosynkratische DILI dosisunabhängig und lässt sich nicht durch die bekannten pharmakologischen Eigenschaften erklären. Sie ist beim einzelnen Patienten deshalb nicht vorhersehbar.

Letztere ist für den Großteil der hepatotoxischen Reaktionen in Verbindung mit einer Medikamenteneinnahme verantwortlich. Die idiosynkratische DILI ist selbst bei Patienten, die Medikamente mit bekanntem hepatotoxischen Potenzial einnehmen, sehr selten. Bei Patienten mit Medikamenteneinnahme wird von einer Häufigkeit von 1/10.000 bis 1/100.000 ausgegangen (8).

Die klinische Symptomatik der DILI ist sehr breit gefächert und umfasst unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen oder Schmerzen im rechten Oberbauch. Zu den auffälligeren Symptomen gehören Stuhlentfärbung, Dunkelfärbung des Urins und ein Ikterus als Zeichen einer toxischen Hepatitis und Cholestase.

Leberschäden im Zusammenhang mit Methylphenidat

In der Primärliteratur wurde bisher nur vereinzelt über Leberschädigungen unter Methylphenidat berichtet (9–12). In zwei Fällen handelte es sich um missbräuchliche, intravenöse Gaben von Methylphenidat (9; 10). Im Tierrmodell konnte eine Schädigung der Leber durch sehr hohe Dosen Methylphenidat gezeigt werden (13). Die Übertragbarkeit auf den Menschen und die Vergleichbarkeit mit den therapeutisch eingesetzten Dosierungen ist nicht geklärt.

In der Fachinformation werden Leber- und Gallenerkrankungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Methylphenidat erwähnt (1). Gelegentlich (1/1.000 bis <1/100) treten erhöhte Leberenzymwerte auf und sehr selten (<1/10.000) wird eine abnormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma beobachtet. ▶

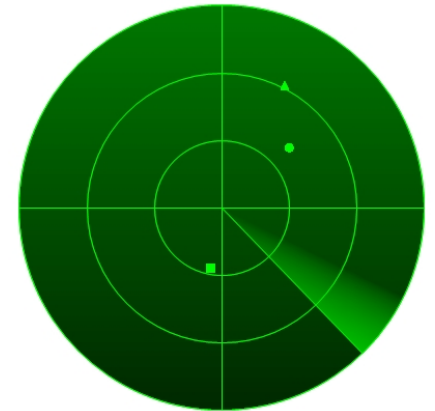


Offene Fragen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei Marktzulassung

- seltene und sehr seltene Nebenwirkungen ($< 0,1 \%$)
- Langzeitanwendung / Spätfolgen
- spezielle Patientengruppen
(z. B. Kinder, Schwangere, Ältere, multimorbide Patienten)
- Wechselwirkungen
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch / Off-Label-Use
- Anwendung unter Alltagsbedingungen
- Monitoring

→ Überwachung der Sicherheit nach Markteinführung

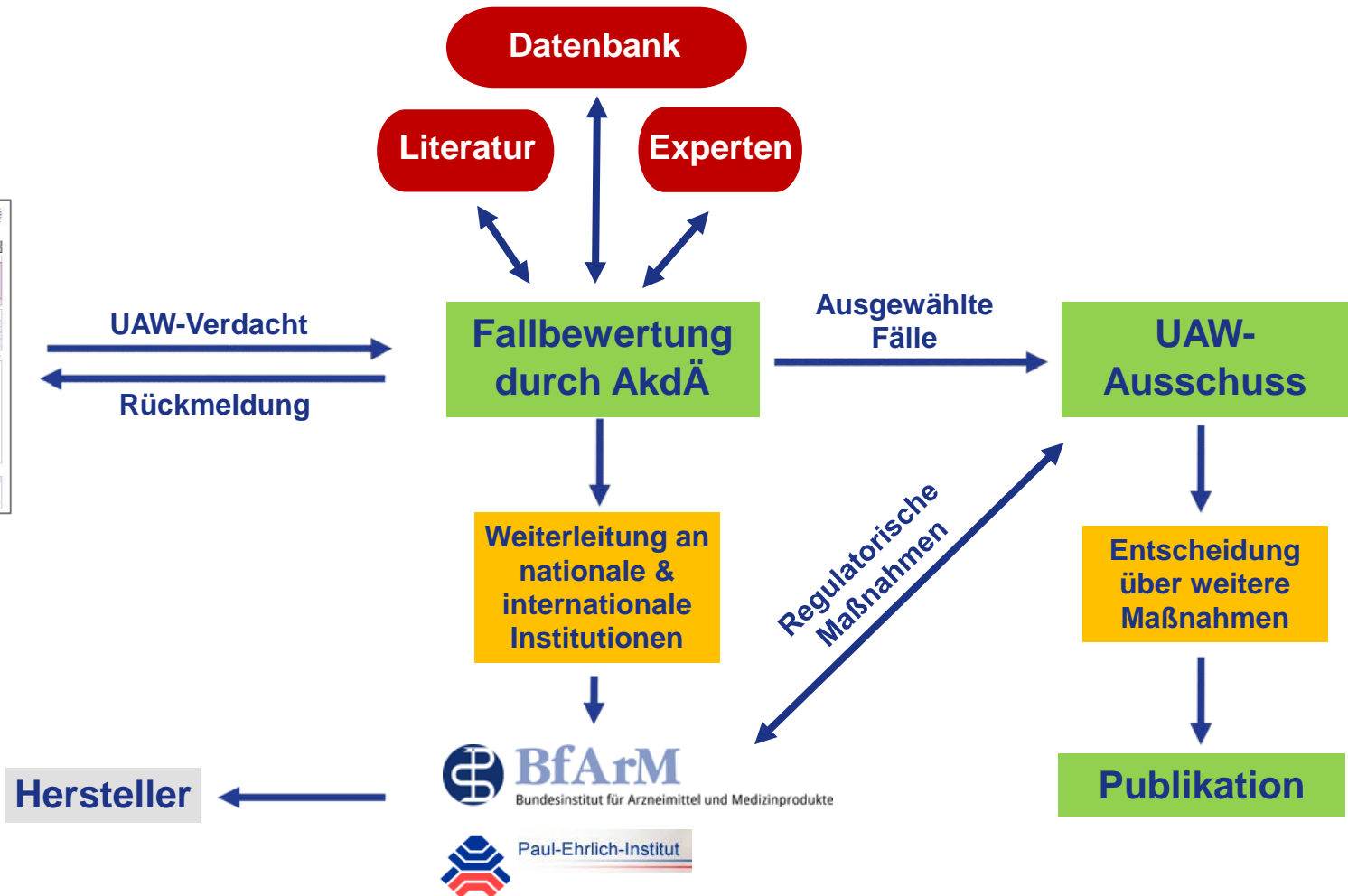
Spontanmeldesystem: Frühwarnsystem zur Erkennung von Arzneimittelrisiken



Systematische Erfassung und Bewertung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die von Ärzten, Apothekern oder Patienten „spontan“ (= außerhalb von Studien) gemeldet werden:

- Entdeckung bislang unbekannter und seltener Reaktionen
- Entdeckung von UAW neuer Arzneimittel
- ständige Überwachung bekannter Arzneimittel
- Generierung von „Signalen“:
Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen

Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?





Fallbeispiel: Kardiomyopathie unter Clozapin

Kardiomyopathie unter Clozapin

Eine Falldarstellung und Auswertung von Spontanmeldungen über arzneimittelinduzierte Kardiomyopathien und Myokarditiden im Kindes- und Jugendalter

Tab. 3 Arzneimittel, die bei Patienten < 18 Jahren angeschuldigt wurden, eine Kardiomyopathie (KM) und/oder Myokarditis (MK) verursacht zu haben

Arzneimittel- gruppe	Arzneimittel (x)	Spontanmeldung KM/MK ^a (N = 39)	Alle UAW-Mel- dungen (y) ^a (N = 13.998)	ROR (95 % CI) ^b
Antipsychotika	Clozapin	9	151	29,2 (13,6–62,6) ^c
	Risperidon	2	225	3,3 (0,8–13,9)
Aminosalicylsäure	Mesalazin	3	39	32,2 (9,5–109,4) ^c
Psychostimulanz	Methylphenidat	2	827	0,9 (0,2–3,6)

^aAngaben beziehen sich auf Fälle mit Meldungen
^bFür die Berechnung der ROR siehe **Tab. 4**
^c $p < 0,001$

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

<i>Causality term</i>	<i>Assessment criteria*</i>
Certain	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with



Wie häufig sind bestimmte Erkrankungen durch Arzneimittel verursacht? (nach IR Edwards et al.)

Table 2. Selected diseases with a high drug related fraction

Disease (or trauma)	Overall annual incidence (/10 ⁵)	Drug related fraction (%)*
Toxic epidermal necrolysis	0.04–0.012	80
Aplastic anaemia	0.2	20
Agranulocytosis	0.35	70
Erythema exudativum multiforme	0.12–0.6	50
Anaphylaxis	1	45
Uraemia (chronic)	10	10
Gastrointestinal haemorrhage	50	30
Pancreatitis (acute)	50–150	<10
Traffic accidents (hospital admissions)	77	2–6
Falls (requiring medical treatment)	2700	7
Asthma	5000	10

*This table gives some idea of the actual figures only.



Kriterien für schwerwiegende Nebenwirkungen (nach ICH)

“A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or,
- is a congenital anomaly/birth defect.

Medical and scientific judgement should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriate in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. These should also usually be considered serious. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm; blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization; or development of drug dependency or drug abuse.”



Fallbeispiel: Blutdruckerhöhung unter Aripiprazol

Ausschnitt Fachinformation Aripiprazol

Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose Hyperglykämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Aggression Agitiertheit Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Doppeltsehen	
Herzkrankungen		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes QT-Verlängerung Ventrikuläre Arrhythmien Herzstillstand Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope

Suchergebnisse

🏠 STARTSEITE → UAW-DATENBANK → SUCHMASKE → SUCHERGEBNISSE

- [Tabellarische Ausgabe](#)
- [Einfache Zählung der Nebenwirkungen](#)
- [Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Jahr des Eingangs](#)
- [Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Geschlecht](#)
- [Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Altersgruppen](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem \(SOC\)](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro SOC und Jahr](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem \(SOC\) und Geschlecht](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem \(SOC\) und Altersgruppen](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Jahr](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Geschlecht](#)
- [Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Altersgruppen](#)

Abfragekriterien

Substanzen: aripiprazol
Mono-/Kombinationsarzneimittel: Alle
Auswahl eines Organsystems: Gefaesserkrankungen
Alter bis: 18 Jahre

Die Suchanfrage ergab **10** Verdachtsfälle, auf die die Auswahlkriterien zutreffen.

Einfache Zählung der Nebenwirkungen

Nebenwirkung [⚡]	Gesamt
diastolische Hypotonie	1
Hypertonie	1
Hypotonie	4
peripheres Kaeltegefuehl	1
Systolische Hypertonie	1
Thrombose	1
tiefe Beinvenenthrombose	1
Gesamtanzahl der Nebenwirkungen	10



Fallbeispiel: Methylphenidat / AV-Block I-II°

Ausschnitt Fachinformation Methylphenidat

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Konzentrationsmangel und Geräuschempfindlichkeit (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), Kopfschmerzen
Häufig	Tremor**, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität
Gelegentlich	Sedierung, Akathisie***
Sehr selten	Konvulsionen choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch-neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist.)
Nicht bekannt	Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss und zerebrovaskuläre Ereignisse), Grand-mal-Anfälle*, Migräne
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen
Selten	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig	Tachykardie**, Palpitationen, Arrhythmien
Gelegentlich	Brustschmerzen
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
<i>Gefäßerkrankungen*</i>	
Häufig	Hypertonie, periphere Kälte**
Sehr selten	Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud-Syndrom

Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?



BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Medikamentös-toxische Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock unter Quetiapin

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

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

Fallbericht
Der AkdÄ wurde der Fall einer 30-jährigen Patientin berichtet (DE-DOGMA-165956), die unter Behandlung einer Psychose mit 600 mg Quetiapin pro Tag über vier Monate eine schwere Kardiomyopathie entwickelt hat. Bei der anamnestisch physisch 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 Echokardiografie eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion 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“ (NOCM; genetisch bedingte, aber auch durch verschiedene Funktionsstörungen (Fibrosen) oder eine myokardiale Speicherkrankung, die Koronarangiographie wurde eine stenosierende KHK ausgeschlossen) oder infektiöse Myokarditis) ergab sich kein Hinweis auf akute oder chronische Entzündungsreaktion oder eine Infektion mit

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 als 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.

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](#)

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.

- 60-3
Shaft e.V. Published
Hilberg - all rights
- U. M. Stamer¹ · U. Gundert-Remy² · E. Biermann³ · J. Erlenwein⁴ · W. Melßner⁵ · S. Wirtz⁶ · T. Stammschulte⁷
- ¹Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselklinik und Departement für Klinische Forschung, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Schweiz
 - ²Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland
 - ³Richtstellung, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg, Deutschland
 - ⁴Klinik für Anästhesiologie, Unversitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland
 - ⁵Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Unversitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
 - ⁶Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

Metamizol

Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose

Im Musterext für die Metamizol-Fachinformation heißt es: Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

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

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

Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation

Im Musterext für die Metamizol-Fachinformation heißt es: Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

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



Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

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

Postfach 120864 • 10598 Berlin

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

Per E-Mail senden

Drucken

Patient / in

Initialen Geburtsdatum

Geschlecht w m Schwangerschaft Monat

Gewicht kg Größe cm

Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am . . Dauer

Arzneimittel (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

thomas.stammschulte@akdae.de

