

// MedSafetyWeek 2024: Die Bedeutung von Nebenwirkungsmeldungen und die Rolle der Apotheker im deutschen Spontanberichtssystem aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) //

A. SCHWARZROCK-
FABIAN

L. FREUDEWALD

O. ILIESCU

A. SAID

M. SCHULZ

(Arzneimittelkommission
der Deutschen Apotheker,
AMK)

Apotheker sind die letzte heilberufliche Instanz auf dem Weg des Arzneimittels vom Hersteller zum Patienten. Durch umfassende Beratung hinsichtlich einer wirksamen und sicheren Arzneimittelanwendung haben sie eine zentrale Funktion zur Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und damit der Patientensicherheit. Die Berufsordnungen der Landesapothekerkammern verpflichten Apotheker konsequenterweise, ihnen bekannt gewordene Arzneimittelrisiken, einschließlich Nebenwirkungen (NW), und Qualitätsmängel von Arzneimitteln an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) zu melden. Hierzu stellt die AMK entsprechende Berichtsbogenformulare zur Verfügung.¹

Die AMK ist seit 1975 der Fachausschuss der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. im Bereich der Pharmakovigilanz. Mitglieder sind Experten aus verschiedenen Bereichen der (Krankenhaus-)Apotheke, Medizin, Forschung und Lehre sowie Bundeswehr.² Die AMK-Geschäftsstelle bearbeitet und bewertet die ihr gemeldeten Arzneimittelrisiken mit dem Ziel, Risiken in der praktischen Arzneimitteltherapie aufzudecken und hieraus kontinuierlich Maßnahmen zum Schutz der Patienten abzuleiten. Die AMK-Geschäftsstelle steht hierzu u. a. mit den zuständigen (behördlichen) Stellen, den pharmazeutischen Unternehmen sowie den Kommissionen anderer Heilberufe in engem Austausch und wird vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V. (ZL), dem ABDATA Pharma-Daten-Service, dem Deutschen Arzneiprüfungsinstitut e. V. (DAPI) und dem DAC/ NRF in ihrer Tätigkeit unterstützt.

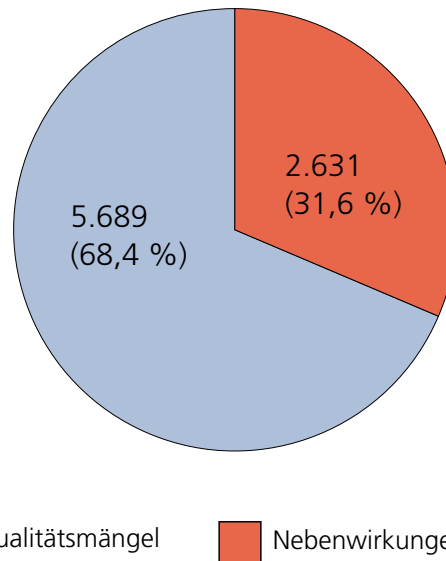
Eine wichtige Aufgabe der AMK ist daher auch die Information aller Apotheker über bekanntgewordene Arzneimittelrisiken sowie über entsprechende Risikoabwehrmaßnahmen. Apotheken sind dazu verpflichtet, AMK-Nachrichten, einschließlich der Bekanntgabe chargenbezogener Rückrufe von Arzneimitteln, zu prüfen und eingeleitete Maßnahmen zu dokumentieren.

Nachfolgend werden die Spontanberichte aus Apotheken qualitativ und quantitativ betrachtet und es wird kurz auf die besondere Rolle der Apotheker im „Spannungsfeld“ der verschiedenen Einflüsse auf die Arzneimittel(therapie)sicherheit Bezug genommen.

BEDEUTUNG DER SPONTANBERICHTE AUS APOTHEKEN

Es wird angenommen, dass maximal fünf Prozent der auftretenden NW tatsächlich berichtet werden. Gleichzeitig verzeichnet die AMK über mehrere Jahrzehnte ansteigende Berichtszahlen aus Apotheken.^{3,4} Im Jahr 2019 wurde mit 10.782 Meldungen aus 5.274 verschiedenen (Krankenhaus-)Apotheken ein vorläufiger Höchststand erzielt. Einzig während der SARS-CoV-2-Pandemie nahmen die Meldezahlen ab und seit 2023 wieder zu.⁵

Abbildung:
Verteilung der Verdachts-
meldungen an die AMK
im Jahr 2023
Quelle: ⁴



Dabei betreffen die Spontanberichte zu NW, einschließlich Medikationsfehlermeldungen und Missbrauchsverdachtsfällen, rund 30 Prozent der Gesamtzahl an eingegangenen Meldungen (siehe Abbildung). Unerwartete, schwer verlaufende NW sowie NW bei vulnerablen Gruppen, wie Patienten mit Multimedikation, Schwangeren, Stillenden und Kindern bzw. NW bei Arzneimitteln unter zusätzlicher Überwachung (gekennzeichnet mit dem schwarzen Dreieck ▼) oder auch bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sind hier von besonderem Interesse.

Demgegenüber bezieht sich der überwiegende Anteil an Spontanberichten (~ 70 %) aus Apotheken auf den Verdacht eines Qualitätsmangels eines Arzneimittels wie galenische Mängel, mechanische Defekte oder Kennzeichnungs- und Verpackungsfehler – bis hin zum Fälschungsverdacht. Dieser quantitative Unterschied der Meldungen an die AMK ist auch auf die nach § 12 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) festgelegte Verpflichtung einer Prüfung von Fertigarzneimitteln in Apotheken in Verbindung mit der anerkannten Expertise des Apothekers hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln zurückzuführen. Das niederschwellige Kontaktangebot etabliert insbesondere die Apotheke vor Ort als primäre Anlaufstelle für Patienten bei Auftreten möglicher Qualitätsfragen zu ihren Arzneimitteln.

Hervorzuheben ist, dass auch bei der Ermittlung, Erkennung und Erfassung qualitätsbedingter Arzneimittelrisiken die betroffenen Patienten im Mittelpunkt der heilberuflichen Betrachtung stehen. Betroffene Patienten sind somit gezielt nach gesundheitlichen Folgen zu befragen, z. B. aufgrund einer Therapieunterbrechung infolge eines Qualitätsmangels. Das dafür erforderliche Patientengespräch wird von der AMK durch ein gezieltes Follow-up an die meldende Apotheke unterstützt. Jede aufgetretene NW kann so um Hinweise zur pharmazeutischen Qualität von Arzneimitteln vervollständigt und gegenüber (potenziellen) Medikationsfehlern (z. B. Anwendungsfehlern) abgegrenzt werden.

In der Zusammenschau überblickt die AMK aufgrund dieses komplementierenden Ansatzes eine wachsende Zahl an Faktoren, welche die Arzneimittelsicherheit negativ beeinflussen können und bei Auftreten von NW bei Patienten als mögliche Begleitumstände und/oder (mit)bedingende Ursache abzuklären sind:

- (herstellerbedingte) Qualitätsmängel,⁶
- (potenzielle) Medikationsfehler, z. B. Dosierungsfehler (auf Rezept), Anwendungsfehler, Look- oder Soundalikes,⁷⁻⁹

- Liefer- und Versorgungsengpässe,¹⁰
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch (Off-Label-Use)¹¹ sowie
- Missbrauch, Fehlgebrauch und Abhängigkeit.¹²

Apothekern kommt dabei eine bedeutende Rolle bei der Umsetzung und Kommunikation von Maßnahmen zur Risikoabwehr zu, wie die nachfolgenden drei Fallbeispiele (siehe Kästen 1 bis 3) exemplarisch darlegen sollen.

Fallbeispiel 1: Risiko für Anwendungsfehler und lokale NW bei (Erst-)Anwendung von Pentasa Zäpfchen¹⁴

Der AMK lagen seit Mitte 2019 vermehrt Meldungen aus Apotheken zu Arzneimittelrisiken im Zusammenhang mit mesalazinhaltigen Pentasa 1.000 mg Zäpfchen (Indikation Colitis ulcerosa) vor. In insgesamt 30 Meldungen wurde beanstandet, dass die Zäpfchen eher Tabletten glichen. In einigen Fällen wurde ein Anhaften des Zäpfchens im Analkanal berichtet, in dessen Folge ein vermehrter Defäkationsreiz auftrat, in Verbindung mit lokalem Brennen bis hin zu Mazerationen der Schleimhaut mit Blutbeimengungen. In Einzelfällen wurde das Zäpfchen vom Patienten wieder entfernt, um die Lokalreaktionen zu lindern. In allen Fällen besserten sich die NW nach Absetzen. Häufig wurde berichtet, dass sich das Zäpfchen nicht (wie üblich) „auflöse“.

Die bei Pentasa Zäpfchen verwendete Grundlage besteht nicht wie üblich aus Hartfett, sondern unter anderem aus wasserunlöslichem Talkum und Magnesiumstearat. Die spezielle Galenik der Zäpfchen kann eine besondere Handhabung zum Einführen in das Rektum erforderlich machen.

Das an eine Oblongtablette erinnernde Zäpfchen zerfällt daher lediglich im Rektum und bildet dort eine Suspension. Dies kann zum Eindruck des „Nichtauflösens“ führen. Die Oberfläche der Presslinge ist nicht wachsig, zudem rau und kann scharfe Kanten aufweisen. Daher kann ein allseitiges Befeuchten mit Wasser zur Erleichterung der Applikation nötig werden. Wird diese Besonderheit nicht berücksichtigt, steigt das Risiko des Anhaftens des Zäpfchens im Analkanal in Verbindung mit den genannten NW.

Die AMK kritisierte, dass weder die Bezeichnung des Arzneimittels noch die Umverpackung auf diese Besonderheiten hinweisen, weshalb erst bei Entnahme aus dem Blister zu erkennen ist, dass es sich nicht um Hartfettzäpfchen handelt.

Fallbeispiel 2: Magnesiumhaltige Parenteralia: Risiko von Dosierungsfehlern aufgrund unterschiedlicher Darstellung der jeweiligen Wirkstoffmenge¹⁵

Aus einer Krankenhausapotheke erhielt die AMK eine Meldung zu einem Medikationsfehler bei der parenteralen Applikation von Magnesium. Dabei wurde einer 62-jährigen Patientin anstelle einer Ampulle Magnesium Diasporal 2 mmol eine Ampulle Magnesiumsulfat 50 % Inresa appliziert, in dessen Folge sie reanimiert werden musste. Die Patientin erhielt eine zehnfach überdosierte Menge an Magnesium.

Als fehlerbegleitende Faktoren wurden eine uneindeutige Verordnung bezüglich der Menge („1 Ampulle Magnesium“) sowie die unterschiedlichen Angaben der Wirkstoffstärke beider Präparate identifiziert. Das verordnete Magnesium Diasporal enthält in einer Ampulle 5 ml Lösung

mit 48,61 mg Magnesium-Ionen, entsprechend 2 mmol Magnesium. Das applizierte Magnesiumsulfat 50 % Inresa hingegen wird erst nach Verdünnung langsam intravenös verabreicht. Eine Ampulle mit 10 ml Konzentrat enthält 493 mg Magnesium-Ionen, entsprechend 20,25 mmol Magnesium. Die Bezeichnung „50 %“ bezieht sich auf die Konzentration einer Ampulle, die 5 g Magnesiumsulfat-Heptahydrat in 10 ml Lösungsmittel enthält.

Eine einheitliche Angabe der Menge des wirksamen Bestandteils bei vergleichbaren Präparaten ist ein wichtiges Instrument zur Stärkung der AMTS. Die Arbeitsgruppe „Working Group on Quality Review of Documents“ (QRD) der EMA entwickelt entsprechende Vorlagen für die Produktinformationen von Arzneimitteln. Bei parenteralen Zubereitungen zur Einmaldosis ist neben der Angabe der Konzentration beziehungsweise der Gesamtmenge auch das Gesamtvolumen beziehungsweise die Gesamtmenge der Einzeldosis anzugeben. Die AMK fordert eine Harmonisierung der Stärkenbezeichnung betroffener Präparate, sowohl auf den Primär- als auch auf Sekundärverpackungen. Weiterhin müssen Möglichkeiten zur Umrechnung berücksichtigt werden.

Fallbeispiel 3: Unerwartet hohes Risiko von Ringbrüchen bei generischen Vaginalringen¹⁶

Seit der Erstzulassung Etonogestrel-Ethinylestradiol-haltiger Vaginalringe zur Kontrazeption überblickte die AMK bis Mitte 2019 insgesamt 332 Spontanberichte aus Apotheken, wobei die Hälfte dieser Meldungen im Zusammenhang mit einem Ringbruch stand; 83 Prozent dieser Berichte betrafen die erst seit 2017 in Deutschland eingeführten Generika. Unter Berücksichtigung des entsprechenden Marktanteils (ca. 30 %) erschien die Ringbruchrate generischer Vaginalringe unerwartet hoch.

Als Folge der Ringbrüche wurden 36 (5 zu Originalen, 31 zu Generika) NW-Berichte an die AMK gemeldet. In der Mehrzahl dieser Fälle wurde ein Drücken bis hin zu starken Schmerzen geschildert; teilweise auch mit begleitenden Blutungen aufgrund von vermuteten lokalen Schleimhautverletzungen. Da ein Verlust der kontrazeptiven Wirkung durch die vorzeitige Entnahme des gebrochenen Rings befürchtet wurde, wandten Frauen in zwei Fällen zusätzliche Verhütungsmethoden an.

Die AMK sieht als mögliche Ursache des erhöhten Bruchrisikos Unterschiede in der Art der verwendeten Hormon-Trägermaterialien sowie im Herstellungsprozess. Generische Ringe enthalten ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer und zusätzlich Polyurethan, was im Vergleich zu den Originalia möglicherweise die Stabilität beeinträchtigt.

Im Verlauf der anhaltend hohen Melderate aus Apotheken gab die AMK mehrere chargenbezogene Rückrufe diverser Generikapräparate bekannt und kritisierte diesbezüglich ausdrücklich die unzureichende pharmazeutische Qualität betroffener Präparate aufgrund einer akzeptierten Ringbruchrate von bis zu einem Prozent.

Ergänzend bat die AMK die Apotheker, Anwenderinnen darüber zu informieren, dass (Unterleibs-)Schmerzen auf einen gebrochenen Vaginalring hinweisen könnten. Zudem sollte ein Ersatzring im häuslichen Umfeld vorgehalten bzw. erforderlichenfalls eine weitere Barriere-methode zur Verhütung angewandt werden.

REFERENZEN

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Berichtsbo-gen-Formulare. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittel-kommission/berichtsbo-gen-formulare/ (Zugriff am 18. August 2024)
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Vorsitzender und Mitglieder der AMK. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/wir-ueber-uns/vorstand-amk/ (Zugriff am 18. August 2024)
3. Hazell L et al.: Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety*. 2006;29(5):385-396
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Zahlen und Fakten. Verfügbar unter: www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk/zahlen-und-fakten/ (Zugriff am 18. August 2024)
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Warum weniger gemeldet wurde. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(8):24-25
6. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Resolution: Patientensicherheit vor ökonomischen Interessen. *Pharmazeutische Zeitung*. 2019;164(15):91
7. Schwarzrock-Fabian A et al.: AMK-Referenzapotheken-Umfrage: Dosierungsanweisung auf Rezept – Erhöhung der AMTS? *Pharmazeutische Zeitung*. 2024;169(17):65-68
8. Said A et al.: Medikationsfehler in der Praxis: Die Bedeutung von Look- und Soundalikes als Mitursache von Medikationsfehlern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2019;2:24-36
9. Parrau N et al.: Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2021;2:25-35
10. Said A et al.: Drug shortages may compromise patient safety: results of a survey of the reference pharmacies of the Drug Commission of German Pharmacists. *Health Policy*. 2018;122:1302-1309
11. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): BfArM: Fälschung von Ozempic® (▼Semaglutid): Notwendige Prüfung der Pens/

MELDEAUFRUF ANLÄSSLICH DER „MEDSAFETYWEEK“ 2024

Abschließend möchte die AMK nochmals die Bedeutung hervorheben, die das nationale Spontanberichtswesen zur Ableitung von Maßnahmen zur Risikominimierung besitzt. Die Erhöhung des Bewusstseins und der Sensibilität gegenüber Arzneimittelrisiken setzt deren konsequentes Berichten voraus.¹³

Die AMK nimmt die Kampagne „MedSafetyWeek“ von weltweit 84 Arzneimittelbehörden zur Verstärkung des Meldens von Nebenwirkungen zum Anlass, insbesondere Apotheker dazu aufzufordern, das vertrauensvolle, offene Verhältnis zu ihren Patienten zu nutzen und diese im Rahmen des Beratungsgesprächs angemessen zur Verträglichkeit ihrer Arzneimitteltherapie zu befragen. Zudem sollten Patienten motiviert werden, sich bei Auftreten möglicher NW im (zeitlichen) Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung an die Apotheke vor Ort zu wenden. Idealerweise etabliert die Apotheke hierfür strukturierte interne Prozesse zur effektiven Dokumentation von erkannten Arzneimittelrisiken und macht ihr gesamtes pharmazeutisches Personal mit dem niederschweligen Meldesystem der AMK bekannt.

Die AMK-Berichtsformulare finden sich online unter www.arzneimittelkommission.de. Weitere Informationen können den AMK-Flyern sowie dem Lernvideo „Arzneimittel sicherer machen!“ (siehe QR-Code) entnommen werden, die auf der Website der AMK abrufbar sind. Bei Fragen zum Thema Arzneimittelsicherheit kann das Kontaktformular der AMK genutzt oder die Geschäftsstelle unter amk@arzneimittelkommission.de bzw. telefonisch unter 030 40004 552 erreicht werden.

Die AMK dankt allen Apothekern an dieser Stelle für ihren aktiven Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit.



Primärverpackung durch Öffnen jeder Packung. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(42):75

12. Freudewald L et al.: Medicinal Cannabis and Related Products – Analyses of Quality Defects and Adverse Drug Reactions Reported by German Community Pharmacists. Poster 21st ISoP Annual Meeting. *Drug Safety*. 2022;45(10):1456

13. Freudewald L et al.: AMK-Repetitorium: Arzneimittelrisiken richtig melden. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(8):50-54

14. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Pentasa® 1000 mg Zäpfchen: Erhöhtes Risiko für Anwendungsfehler und lokale Nebenwirkungen bei Erstanwendern. *Pharmazeutische Zeitung*. 2020;165(5):117

15. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Magnesium-haltige Parenteralia: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund unterschiedlicher Darstellung der jeweiligen Wirkstoffmenge. *Pharmazeutische Zeitung*. 2023;168(37):77

16. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Unerwartet hohes Risiko von Ringbrüchen bei generischen Vaginalringen. *Pharmazeutische Zeitung*. 2019;164(43):91