

// Zehn Jahre PRAC – der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz //

D. ORTIZ DE ORUÉ
LUCANA

T. GRÜGER

S.M. LEE

D. LEX

M. HUBER

(BfArM)

Im Juli 2022 jährte sich zum zehnten Mal das Inkrafttreten der sogenannten neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung, die im Dezember 2010 vom Europäischen Parlament und Rat der Europäischen Union verabschiedet wurde. Nach außen sichtbarstes Zeichen war die Einrichtung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) als neues wissenschaftliches Gremium der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Zielsetzung war es, die für alle Fragestellungen in der Pharmakovigilanz erforderliche Expertise und die notwendigen Ressourcen auf europäischer Ebene zur Verfügung zu stellen. Dies ist rückblickend sicherlich gelungen. Aus Anlass des zurückliegenden Jubiläums möchte der folgende Artikel über den PRAC und insbesondere seine aktuellen Aufgaben informieren und dabei exemplarisch das Thema Fluorchinolone beleuchten.

EINFÜHRUNG

Der PRAC tagte erstmals im Juli 2012 und hat sich seitdem mit ganz unterschiedlichen Pharmakovigilanzfragestellungen beschäftigt und eine Vielzahl von konkreten Empfehlungen abgegeben. Manche wurden in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert – insbesondere in den ersten Jahren seines Wirkens. Und während der Pandemie stand der PRAC erneut im Fokus bei der Bewertung von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen eine COVID-19-Infektion. Die breite Palette seiner Tätigkeit ergibt sich aus der Gesetzgebung, wo die Aufgaben des PRAC festgelegt sind: Sie erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, zu denen die Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen gehört – wobei stets der therapeutische Nutzen des Humanarzneimittels gebührend berücksichtigt werden soll. Weiterhin ist der PRAC zuständig für die Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung (Post-authorisation safety studies, PASS) sowie für Pharmakovigilanz-Audits. Aus dem gesetzlichen Mandat ergibt sich die Zuständigkeit für ganz konkrete Verfahren in der Pharmakovigilanz, beispielsweise für Risikobewertungsverfahren (Referrals), Signale (neue oder veränderte Arzneimittelrisiken), die Bewertung von periodischen Sicherheitsberichten (PSUR) im Rahmen des Single Assessments (PSUSA) oder die Beurteilung von Risikomanagementplänen (RMP) bei Neuzulassungen im zentralen Verfahren. Zentrale Verfahren ermöglichen es dem Antragsteller, mit einem einzigen Antrag die Zulassung für ein Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union zu erhalten.

Zentrale Verfahren ermöglichen es dem Antragsteller, mit einem einzigen Antrag die Zulassung für ein Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union zu erhalten.

Die Mehrheit der Delegierten im PRAC werden von den Mitgliedstaaten der Europäischen Union benannt, sodass jedes Land mit einem Mitglied und einer Stellvertretung (einem sogenannten Alternate) vertreten ist. Darüber hinaus sind auch Vertreter von Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) – Norwegen und Island – vertreten, allerdings ohne

Abbildung 1:

Aufgaben des PRAC

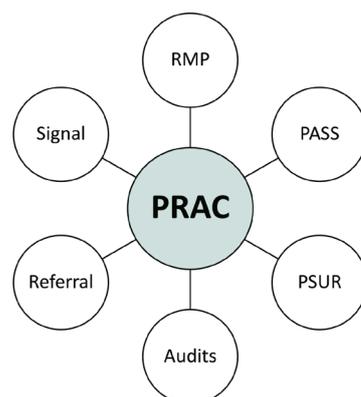
PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz

RMP = Risk Management Plan

PASS = Post-authorisation safety study

PSUR = Periodic safety update report

Referral = Risikobewertungsverfahren



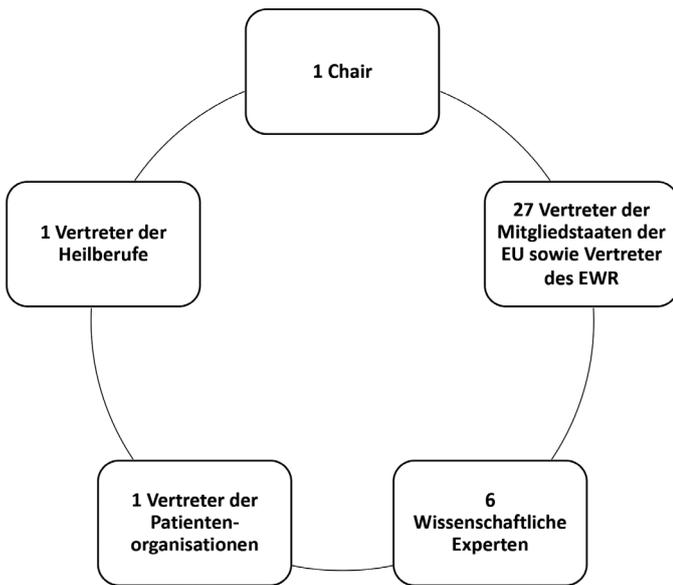


Abbildung 2:
Mitglieder des PRAC

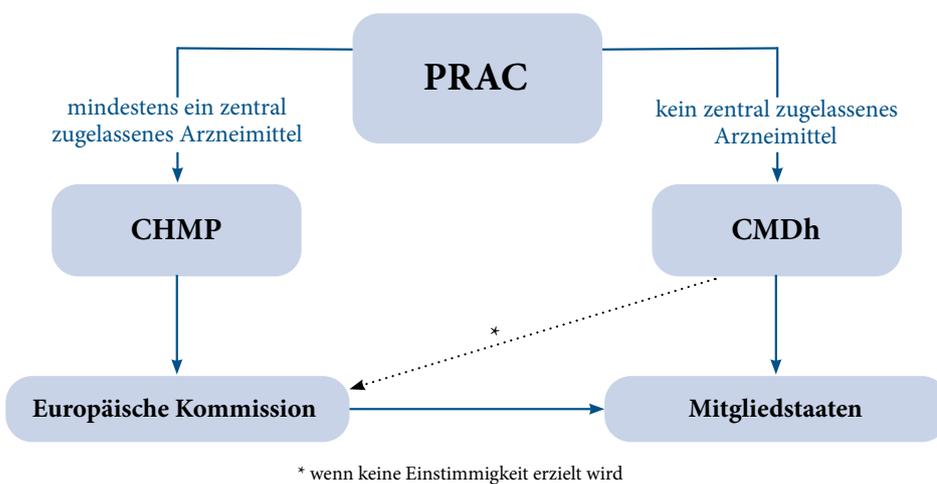
Stimmrecht. Die Europäische Kommission ernennt weiterhin sechs unabhängige wissenschaftliche Experten sowie jeweils einen Vertreter und ein Alternate als Repräsentanten der Gesundheitsberufe und der Patientenorganisationen.

Alle PRAC-Mitglieder verfügen über eine Stimme (ausgenommen die o.g. Vertreter der EWR-Staaten), die in deren Abwesenheit auf das jeweilige Alternate übergeht. Die Ernennung der Mitglieder und Alternates erfolgt für einen Zeitraum von jeweils drei Jahren. BfArM und PEI sind im PRAC vertreten, das BfArM-Mitglied fungiert seit 2018 gleichzeitig als stellvertretender Vorsitzender.

ARBEITSWEISE

Die PRAC-Sitzungen finden im Regelfall monatlich statt, alternierend in Präsenz bei der EMA in Amsterdam bzw. virtuell. Alle Informationen

im Zusammenhang mit den Sitzungen werden auf der Website der EMA veröffentlicht. Dies umfasst unmittelbar vor der Sitzung die Agenda als Entwurfsfassung, direkt nach der Sitzung den Überblick über die wichtigsten Empfehlungen in Form von Meeting-Highlights sowie nach Verabschiedung die ausführlichen Sitzungsprotokolle mit den wesentlichen Inhalten der Diskussion. Nach Abschluss des gesamten Verfahrens werden die vollständigen PRAC-Empfehlungen, teilweise verbunden mit einem Bericht, veröffentlicht.



* wenn keine Einstimmigkeit erzielt wird

Abbildung 3:
Umsetzung der PRAC-Empfehlungen

PRAC=Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
CHMP=Ausschuss für Humanarzneimittel
CMDh=Koordinierungsgruppe

Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), wenn kein zentral zugelassenes Arzneimittel betroffen ist, an die Koordinierungsgruppe (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh). CHMP bzw. CMDh können von der PRAC-Empfehlung abweichen, müssen dies jedoch begründen. Die letztendliche Umsetzung erfolgt durch die Europäische Kommission oder durch die Mitgliedstaaten.

Seit seiner Etablierung im Jahr 2012 ist der PRAC fester Bestandteil des europäischen Arzneimittelwesens und hat als jüngstes Mitglied seinen Platz im Kreis der wissenschaftlichen Ausschüsse der EMA gefunden. Dies kommt insbesondere in den neuesten Vorschlägen der Europäischen Kommission für

Für die Arbeit im PRAC wurde das in anderen Ausschüssen der EMA bereits etablierte System der Rapporteurs übernommen. Für die wissenschaftliche Bewertung wird ein PRAC-Mitglied zum Berichtersteller – dem Rapporteur – benannt, der federführend die Beurteilung übernimmt und einen Bewertungsbericht erstellt. Für besonders komplexe Verfahren wird zudem ein Mitberichtersteller (Co-Rapporteur) bestimmt. Bei der Mehrzahl seiner Aufgaben spricht der PRAC nach Abschluss seiner Bewertung eine Empfehlung aus, die einer Bestätigung durch ein weiteres Gremium bedarf. Wenn mindestens ein zentral zugelassenes Arzneimittel betroffen ist, richtet sich die PRAC-Empfehlung an den

eine gesetzliche Neuregelung des Arzneimittelbereichs zum Ausdruck.¹ Mit dem Ziel einer Verschlan-
kung der EMA-Strukturen soll die Anzahl der Gremien für Humanarzneimittel auf zwei wissenschaft-
liche Ausschüsse begrenzt werden: den CHMP und eben den PRAC, während die schon seit Längerem
bestehenden Ausschüsse für Arzneimittel für seltene Leiden, für Kinderarzneimittel und für Arzneimittel
für neuartige Therapien aufgelöst werden sollen.

ENGAGEMENT DES BFARM

Seit 2012 ist das BfArM vielfältig im PRAC engagiert – bei der Federführung im Rahmen der wissen-
schaftlichen Bewertung wie auch in diversen Arbeits- und Projektgruppen. Gemeinsam mit dem PEI
– dessen Expertise für Impfstoffe und biologische Arzneimittel europaweit anerkannt ist – setzt sich das
BfArM aktiv für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Europa ein. Bei der Anzahl der Beurtei-
lungen einer Vielzahl von Pharmakovigilanzverfahren nimmt Deutschland seit Jahren einen Spitzenplatz
ein und unterstreicht damit seine führende Rolle. Seit 2018 stellt das BfArM zusätzlich den stellvertre-
tenden Vorsitzenden des PRAC. Die Abbildungen 4 bis 7 geben eine Übersicht über die federführenden
Länder bei der Bewertung von PSUSA- sowie Referralverfahren.

Auf seiner Website informiert das BfArM ausführlich über die im PRAC diskutierten Verfahren und die
Empfehlungen des Ausschusses. Im Mai 2023 wurde das Informationsangebot erweitert. Mit den neuen
PRAC Meeting Highlights informiert das BfArM monatlich über sicherheitsbezogene Empfehlungen des

Abbildung 4:
Die fünf Mitgliedstaaten mit
den meisten PSUSA-Verfahren
für zentrale Zulassungen im
Zeitraum Januar 2015 bis Juni
2023

(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)

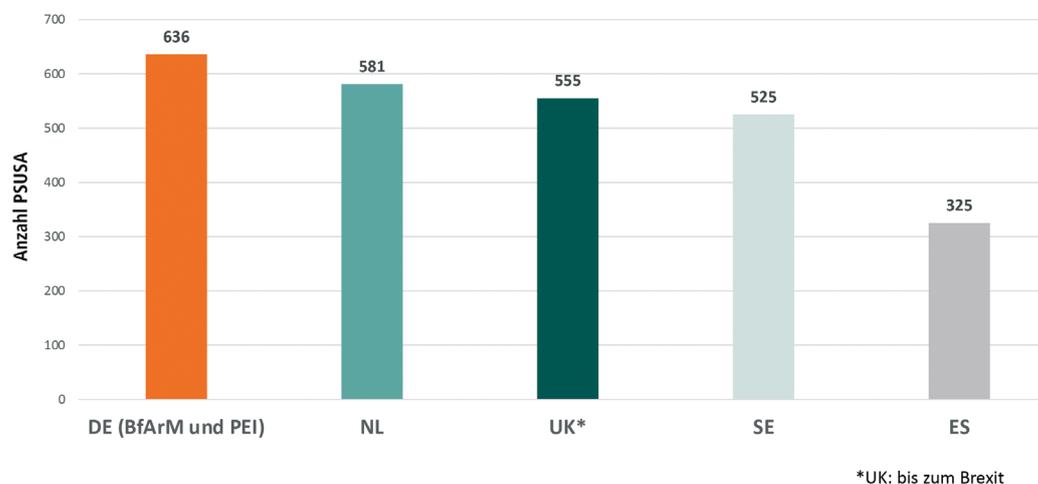


Abbildung 5:
Die fünf Mitgliedstaaten mit
den meisten PSUSA-Verfahren
für nationale Zulassungen im
Zeitraum Januar 2015 bis Juni
2023

(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)

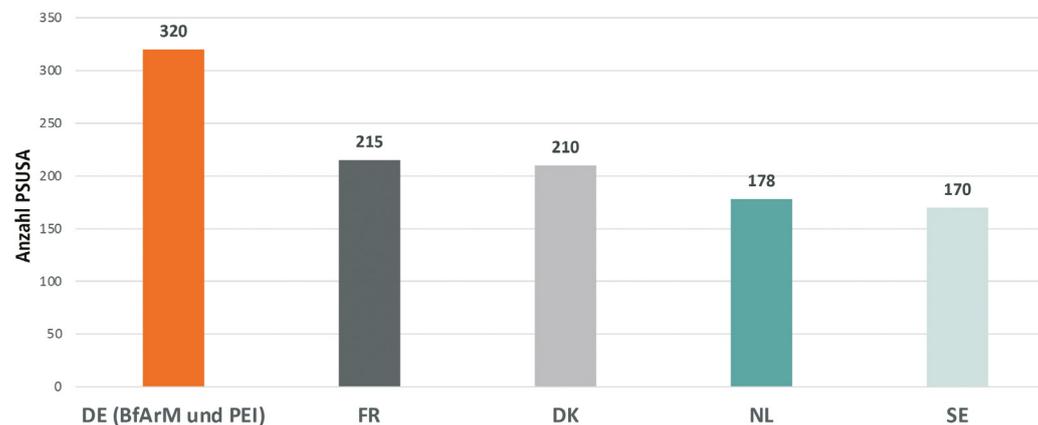
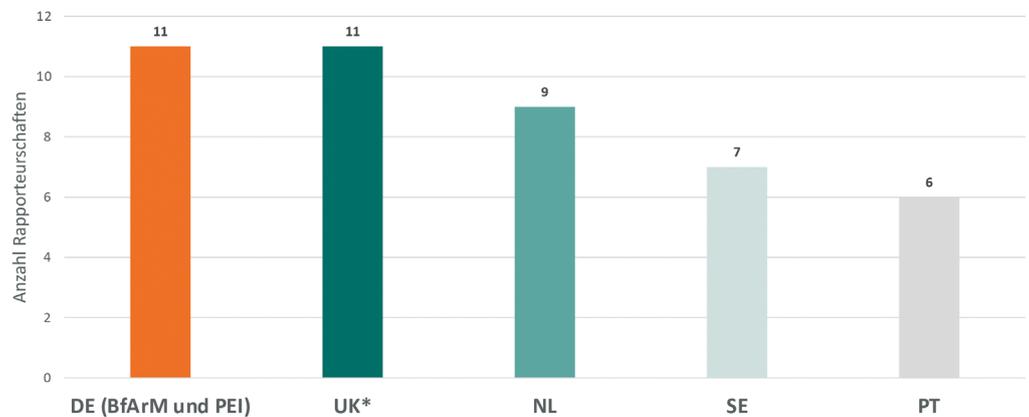
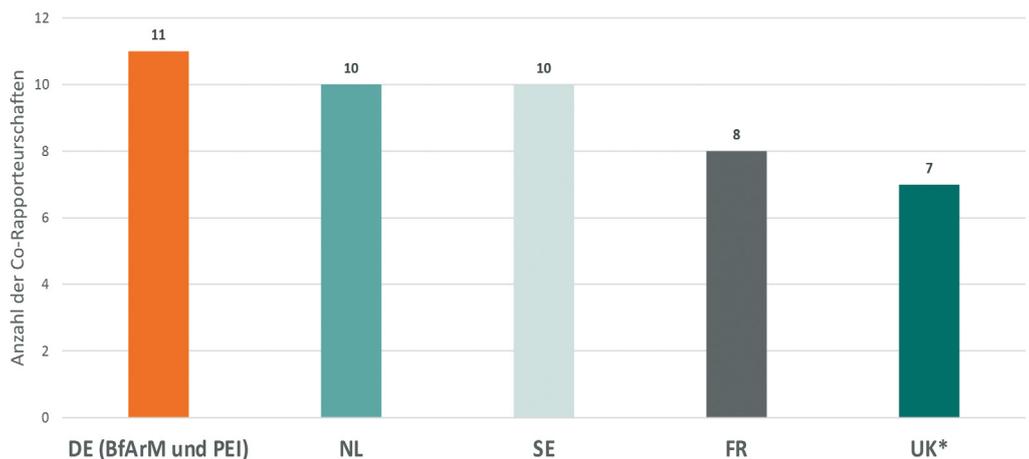


Abbildung 6:
Die fünf Mitgliedstaaten mit
den meisten Rapporteurschaften für Referral-Verfahren im Zeitraum Juli 2012 bis
Dezember 2022
(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)



*UK: bis zum Brexit

Abbildung 7:
Die fünf Mitgliedstaaten mit
den meisten Co-Rapporteurschaften für Referral-Verfahren im Zeitraum Juli 2012 bis
Dezember 2022
(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)



*UK: bis zum Brexit

PRAC.² Dazu gehören auch Informationen über Signale. Die vollständigen Empfehlungen des PRAC werden in der Regel zwei Wochen nach der Sitzung ergänzt, sobald sie von der EMA veröffentlicht wurden. Darüber hinaus berichten BfArM und PEI im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit vierteljährlich ausführlich über Aktivitäten dieses Ausschusses.

Einen besonderen Stellenwert in der Arbeit des PRAC nehmen die Referrals ein, bei denen anlassbezogen neue Sicherheitsdaten diskutiert und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln evaluiert wird. Seit 2012 fungiert das BfArM regelmäßig als Rapporteur bzw. Co-Rapporteur bei diesen Verfahren (vgl. Tabelle Seite 33).

Das bis dato größte Referral in Zuständigkeit des PRAC zu Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika wurde 2017 vom BfArM angestoßen. Gleichzeitig hatte das BfArM die Rolle des Co-Rapporteurs für die wissenschaftliche Bewertung übernommen. Anhand dieses Referrals lässt sich besonders gut erkennen, dass die Ergebnisse eines Pharmakovigilanzverfahrens eine kontinuierliche Überwachung und Evaluierung erfordern, um eine ständige Verbesserung der Arzneimittelsicherheit gewährleisten zu können. Aus aktuellem Anlass sollen weitere Details im Folgenden näher beleuchtet werden.

Tabelle: Übersichtstabelle mit allen PRAC-Referrals seit 2012, bei denen das BfArM Rapp oder Co-Rapp war

Jahr	Referral	Risiko	Rolle des BfArM
2012	Hydroxyethylstärke (HES): Artikel 31/32-Verfahren	Risiko negativer Auswirkungen auf die Nierenfunktion, erhöhte Mortalität bei Patienten mit Sepsis	Co-Rapp
2013	flupirtinhaltige Arzneimittel	idiosynkratische Lebertoxizität (z. T. fatal)	Co-Rapp
2013	Renin-Angiotensin-System(RAS)-beeinflussende Arzneimittel: ACE-Hemmer (ACE), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und direkte Renin-Inhibitoren (Aliskiren)	Nierenversagen, niedriger Blutdruck, Hyperkaliämie bei der dualen Therapie	Co-Rapp für Eprosartan, Olmesartan, Ramipril
2014	codeinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Husten und/oder Erkältungen bei Kindern	Vergiftungserscheinungen, wie z. B. Beeinträchtigung der Atmung	Co-Rapp
2015	SGLT2-Inhibitoren-Antidiabetika	Ketoazidose (bei mäßig erhöhten Blutglukosewerten)	Rapp
2016	SGLT2-Inhibitoren	Fälle von Zehenamputationen aus einer laufenden klinischen Studie – CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS)	Rapp
2017	Chinolone – Fluorchinolone	Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wegen des Auftretens langanhaltender schwerwiegender Nebenwirkungen	Co-Rapp
2017	flupirtinhaltige Arzneimittel	Überprüfung der Risikominimierungsmaßnahmen (Lebertoxizität)	Co-Rapp
2017	Xofigo (radium 223 dichloride)	erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen und Todesfällen	Co-Rapp
2018	methotrexathaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung	Überdosierung bei versehentlich täglicher statt wöchentlicher Anwendung in nichtonkologischen Indikationen	Rapp
2019	5-Fluorouracil-haltige AM	mögliches Screening vor der Behandlung zur Identifizierung von Patienten mit Mangel an oder fehlendem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), da hier erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen besteht	Co-Rapp
2020	Ifosfamid	erhöhtes Risiko für Enzephalopathien für flüssige Darreichungsformen (Lösung und Konzentrat)	Rapp
2021	Chlormadinon – Nomegestrol	Risiko für Meningeome	Rapp
2022	Topiramat	Überprüfung der Verwendung von Topiramat in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter	Co-Rapp

FLUORCHINOLONE: WIRKSAME, ABER RISIKOREICHE ANTIBIOTIKA – EINSATZ NUR NACH SORGFÄLTIGER ABWÄGUNG VON NUTZEN UND RISIKEN – PRAC UND BFARM ERINNERN AN DIE EINHALTUNG DER ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

Systemisch wirkende (systemische und inhalative Anwendung) Fluorchinolone sind hochwirksame Antibiotika, die ein breites Wirkspektrum haben und insbesondere bei lebensbedrohlichen Infektionen zum Einsatz kommen. Dennoch ist die Anwendung dieser Antibiotika mit dem Risiko des Auftretens zahlreicher und schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. Dazu zählen u. a. Sehnenkrankungen (Sehnenentzündungen und -risse), kardiale Nebenwirkungen wie QT-Zeit-Verlängerungen, neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen bis hin zu Suizidalität, Störungen des Glukosestoffwechsels, schwere Hautreaktionen, Vaskulitiden, schwere Leberschädigungen, Hörverlust, Sehstörungen, Geruchs- und Geschmacksverlust sowie Neuropathien.³

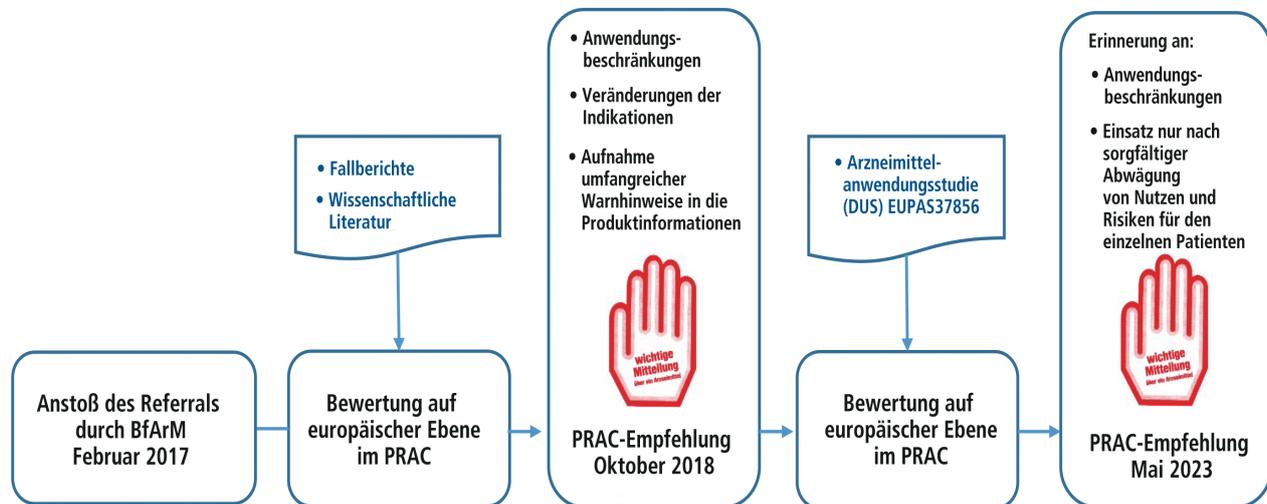


Abbildung 8:
Schematischer Verlauf des
Referrals und der Bewertung
der DUS

Aortenaneurysmen und -dissektionen (AA/AD) sowie Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sind weitere schwerwiegende und teils lebensbedrohliche Risiken von Fluorchinolonen. Diese Risiken wurden 2018 und 2020 nach einer Bewertung durch den PRAC im Rahmen von entsprechenden Signalverfahren, bei denen das BfArM als Rapporteur fungierte, als Nebenwirkungen und mit entsprechenden Warnhinweisen in die Produktinformationen aufgenommen. Angehörige der Gesundheitsberufe wurden zusätzlich über diese Risiken mit Rote-Hand-Briefen informiert.^{4,5} Die weiterhin in Deutschland zugelassenen Fluorchinolone mit systemischer Wirkung sind aktuell Ciprofloxacin, Delafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. In Bezug auf die Verordnungszahlen in Deutschland waren die Fluorchinolone im Jahr 2021 mit rund zwölf Millionen definierten Tagesdosen unter den Antibiotika die viertstärkste Wirkstoffklasse nach Betalaktamen, Tetracyklinen und Makroliden.⁶

Da zahlreiche Nebenwirkungen auch langanhaltend und gegebenenfalls sogar irreversibel sind, wurde 2017 durch das BfArM ein Referral initiiert.⁷ In Folge dieser Bewertung empfahl der PRAC 2018 weitreichende Einschränkungen der Anwendungsbereiche sowie für einige Wirkstoffe den Entzug der Zulassung und die Überarbeitung der Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Fluorchinolone, um die Anwendungseinschränkungen und Vorsichtsmaßnahmen wiederzugeben. Den PRAC-Empfehlungen wurde vom CHMP im November 2018 zugestimmt und durch die Europäische Kommission abschließend im Februar 2019 für Quinsair und im März 2019 für andere Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika, die durch den Mund und durch Injektion verabreicht werden, ein für alle EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlicher Beschluss veröffentlicht. An die Angehörigen der Gesundheitsberufe wurde anschließend ein Rote-Hand-Brief versendet. Das BfArM informierte zudem ausführlich über das Referral auf der Institutswebsite und im einen Bulletinartikel.⁸

Der PRAC beschloss außerdem, die Wirksamkeit der eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung durch eine Arzneimittel-anwendungsstudie (Drug Utilisation Study, DUS) zu evaluieren, die Veränderungen im Verschreibungsverhalten von Fluorchinolonen erfassen sollte. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die im Referral beschlossenen Maßnahmen, insbesondere die Einschränkung einiger Indikationen, bislang nur eine relativ begrenzte Wirkung auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte in den untersuchten Mitgliedstaaten hatten. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie empfahl der PRAC im Mai 2023, einen erneuten Rote-Hand-Brief an die Angehörigen der Gesundheitsberufe zu versenden, um noch-

mals darauf hinzuweisen, die Anwendungseinschränkungen zu beachten und diese Arzneimittel nur nach einer sorgfältigen individuellen Abwägung von Nutzen und Risiken anzuwenden. Der zeitliche Verlauf des Referrals und des Bewertungsverfahrens der DUS sind in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

Arzneimittelanwendungsstudie zur Wirksamkeit der regulatorischen Maßnahmen in Folge des Referrals

Die DUS mit dem Titel „Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends“ (EUPAS37856) wurde vom Forschungsinstitut IQVIA im Auftrag der EMA im Rahmen der PRAC-Strategie zur Messung der Auswirkungen von Pharmakovigilanz-Aktivitäten⁹ durchgeführt. Der Studienreport wurde auf der Website des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance veröffentlicht.¹⁰ Diese Studie wird im Folgenden zusammengefasst:

- Um die Wirksamkeit der regulatorischen Maßnahmen in Folge des Referrals evaluieren zu können, sollten folgende Parameter ermittelt werden: der monatliche Verbrauch von Fluorchinolonen im Zeitraum von 2016 bis 2021, sowohl insgesamt als auch nach On-Label- und Off-Label-Anwendung unterschieden; der Anteil der frühzeitigen Absetzung der Medikation; die Auswirkungen auf das Verschreibungsverhalten unter einer Zeitreihenanalyse; die Compliance des Verordners in Bezug auf die Warnhinweise in den Fachinformationen zum Risiko einer Tendinitis und eines Sehnenrisses sowie zu AA/AD; die monatlichen Verschreibungsraten für alternative Antibiotika bei Patienten, bei denen zuvor Fluorchinolone verschrieben oder abgesetzt worden waren.
- Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der die elektronischen Gesundheitsakten aus Datenbanken der Primärversorgung in sechs europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, die Niederlande und Spanien – Region Katalonien) über den Zeitraum von 2016 bis 2021 einbezogen wurden. Die untersuchten systemisch wirkenden Fluorchinolone waren Ciprofloxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. Insgesamt wurden die Verschreibungen von fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln bei 16 bis 21 Millionen Patienten pro Monat während des Studienzeitraums (Januar 2016 bis Februar 2021) untersucht. Der Untersuchungszeitraum war für jede Datenbank unterschiedlich. Die Datenbank in Deutschland (Disease Analyzer) umfasste den Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2020.
- Es wurde festgestellt, dass der Zeitraum für die Umsetzung der Risikominimierungsmaßnahmen (RMM) in den Fachinformationen je nach Land und Fluorchinolon-Typ variiert und von Februar 2019 bis Juli 2020 reicht. Allerdings ist fraglich, wie groß der Einfluss dieser teilweise späten Implementierung nach der bereits im April 2019 erfolgten Risikokommunikation an die Ärzte auf ihr Verschreibungsverhalten war. Generell kann aber eine verspätete Umsetzung der RMM zu Fehlinterpretationen in Bezug auf die Einhaltung der Warnhinweise in den Fachinformationen und die Verwendung der korrekten Indikation führen.
- Die Inzidenz der Verschreibungen von Fluorchinolonen schwankte in allen Kalenderjahren zwischen 0,7 (Minimum im Großbritannien) und 8,0 (Maximum in Spanien) pro 1.000 Personen pro Monat. Die Verschreibung von Fluorchinolonen war in allen sechs Ländern bei Patienten über 75 Jahren am höchsten, wobei Ciprofloxacin das am häufigsten verschriebene Fluorchinolone war. Die Behandlungsdauer war in den Niederlanden, Großbritannien, Deutschland und Frankreich überwiegend kurz (0–6 Tage), in Belgien und Spanien lag sie im kurzen bis mittleren Bereich (7–13 Tage). Daten aus der Sekundärversorgung (Krankenhäuser) wurden nicht mituntersucht, daher können die Ergebnisse der Studie nicht auf diesen Bereich extrapoliert werden.

- Für einen hohen Prozentsatz der Patienten, d. h. 38,1 bis 84,0 Prozent (in Deutschland 65,7 %), konnte keine Indikation zugeordnet werden. Bei den Patienten, bei denen eine Indikation festgestellt werden konnte, waren die häufigsten Indikationen Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen (unkompliziert) und Ohrinfektionen. In allen Ländern außer Großbritannien war die Häufigkeit der Verwendung von Fluorchinolonen in Off-Label-Indikationen höher als in den On-Label-Indikationen. Da der Anteil von unbekanntem Indikationen sehr hoch war, müssen die Ergebnisse in Bezug auf On- bzw. Off-Label-Anwendungen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.
- In Hinblick auf den Anteil der frühzeitigen Absetzung der Medikation, Verschreibungsraten für alternative Antibiotika, Anteil der Risikogruppen in Bezug auf Tendinitis oder Sehnenriss sowie AA/AD zeigte die DUS keine Veränderungen nach Einführung der regulatorischen Maßnahmen. Es sollte bei der Interpretation dieser Daten jedoch berücksichtigt werden, dass die Kodierung der genannten Variablen einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Es ist zudem fraglich, ob die benutzten Codes routinemäßig in die Krankenakten eingetragen wurden, was zu einer Unter- oder Überinterpretation der Ergebnisse führen kann.
- Insgesamt ergab die Studie, dass die Verschreibungen von Fluorchinolonen in allen sechs untersuchten Ländern leicht zurückgingen. Nur in Großbritannien und in Deutschland waren diese Rückgänge bei den Verschreibungen möglicherweise auf die regulatorischen Maßnahmen der EMA zurückzuführen. So zeigen in Deutschland die Regressionsanalysen einen leichten Rückgang der Verschreibungen, der mit dem Beginn der Umsetzung der Änderungen in den Fachinformationen (März 2019 bis Dezember 2019) und der Versendung des Rote-Hand-Briefs (April 2019) zusammenfiel. Diese Abnahme kann jedoch nicht ausschließlich den regulatorischen Maßnahmen zugeschrieben werden, da diese Veränderungen bereits vorher in der Tendenz sichtbar waren.
- Die in der DUS beobachtete Tendenz zum Rückgang der Verschreibungen von Fluorchinolonen in Deutschland steht im Allgemeinen in Einklang mit den Daten aus dem Arzneiverordnungs-Report 2022,⁶ in dem über einen Verordnungsrückgang bei Fluorchinolonen von über 70 Prozent seit zehn Jahren (2012–2021) berichtet wird. Aus den Daten in diesem Report geht hervor, dass die Verschreibungen insbesondere im Jahr 2019 deutlich zurückgingen, und zwar um ca. 30 Prozent gegenüber 2018. Diese Daten deuten darauf hin, dass die regulatorischen Maßnahmen in Folge des Referrals 2018 unmittelbar zum Rückgang beigetragen haben könnten. Eine andere Studie, die den Gebrauch von Fluorchinolonen in allen Bundesländern in Deutschland analysierte, zeigte ebenfalls einen signifikanten Rückgang im Zeitraum von 2017 bis 2019,¹¹ was zeitlich mit dem Beginn des Referrals und der Implementierung der dort getroffenen Beschlüsse übereinstimmt.

Insgesamt zeigte die DUS, dass der Einsatz von Fluorchinolon-Antibiotika zwar weiter zurückgegangen ist, diese Arzneimittel aber immer noch oft außerhalb der empfohlenen Anwendungsbereiche verschrieben werden. Da die DUS mit vielen Einschränkungen verbunden war, ist bei der Interpretation der Daten jedoch Vorsicht geboten.

REFERENZEN

1. Europäische Kommission: Reform of the EU pharmaceutical legislation; https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
2. BfArM: PRAC Meeting Highlights. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/node.html
3. Rusu A et al.: Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023;15:804; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030804>
4. Seemann W et al.: Fluorchinolone und ihr Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen – Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2018;4:4-11; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/4-2018.pdf
5. Ortiz de Orué Lucana D et al.: Fluorchinolone und ihr Risiko für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz – neuer Warnhinweis in den Produktinformationen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2021;1:11-19; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2021/1-2021.pdf?__blob=publicationFile
6. Kern WV: Bakterielle und virale Infektionserkrankungen und Mykosen. In: Ludwig W-D et al. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2022*. S. 361-384. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2022; <https://doi.org/10.1007/978-3-662-66303-5>
7. BfArM: Fluorchinolone und Chinolone: BfArM stößt europäisches Risikobewertungsverfahren an. *Pressemitteilung* Nr. 6/17. 10.02.2017; www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/pm6-2017.html
8. PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober 2018 bis Dezember 2018: Fluorchinolone: Schwere und lang anhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem: PRAC empfiehlt Anwendungseinschränkungen aufgrund die Lebensqualität einschränkender und möglicherweise lang anhaltender Nebenwirkungen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2018;4:29-30; www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/4-2018.pdf?__blob=publicationFile

FAZIT

Unter Berücksichtigung der Daten aus der DUS wurde im Mai 2023 durch den PRAC empfohlen, einen Rote-Hand-Brief an die Angehörigen der Gesundheitsberufe zu versenden (Rote-Hand-Brief vom 07.06.2023, www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-fluorchinolone), um erneut auf Folgendes hinzuweisen:

- Systemisch wirkende Fluorchinolone-Antibiotika sollen nur für die zugelassenen Indikationen (viele davon beschränkt auf die Behandlung der letzten Wahl bei Patienten, für die es keine alternativen therapeutischen Optionen gibt) und nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten verschrieben und verwendet werden.
- Patienten sollen über das Risiko schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen von Fluorchinolone-Antibiotika sowie über die potenziell langanhaltende und schwerwiegende Natur dieser Nebenwirkungen informiert werden.
- Patienten soll empfohlen werden, bei den ersten Anzeichen dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen sofort einen Arzt aufzusuchen, bevor die Behandlung fortgesetzt werden kann.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, bei älteren Menschen, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Organtransplantaten, da das Risiko einer fluorchinoloneinduzierten Tendinitis und eines Sehnenrisses bei diesen Patienten erhöht sein kann.

9. EMA: PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance Activities (Revision 2); www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-strategy-measuring-impact-pharmacovigilance-activities_en.pdf
10. ENCEPP: Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends; www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/48007
11. Gradl G et al.: Verordnungsqualität oraler Fluorchinolone in den deutschen Bundesländern 2014 bis 2019. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2021;4:15-18; www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2021/4-2021.pdf