Petitionsausschuss

Pet 2-18-15-2120-037696
73732 Esslingen am Neckar
Arzneimittelwesen

Der Deutsche Bundestag hat die Petition am 10.12.2020 abschließend beraten und beschlossen:

Das Petitionsverfahren abzuschließen,
- weil dem Anliegen entsprochen worden ist.

Begründung

Der Deutsche Bundestag möge für Fluorchinolon Antibiotika Folgendes beschließen:
1. Einsatz nur in lebensbedrohenden Situationen
2. Ein eigenständiges Krankheitsbild für Fluorchinolon-Nebenwirkungen
3. Ein deutliches Warnsymbol für Verpackungen
4. Aktualisierung der Beipackzettel
5. Rote-Hand Briefe für alle Fluorchinolone
6. Hilfe für Geschädigte, Grundlagenforschung
7. Überprüfung von §§ 5, 69 Arzneimittelgesetz hinsichtlich Fluorchinolon-Nebenwirkungen

Zu den Einzelheiten des Vortrags des Petenten wird auf die von ihm eingereichten Unterlagen verwiesen.
Die Eingabe war als öffentliche Petition auf der Internetseite des Deutschen Bundestages eingestellt. Es gingen 556 Mitzeichnungen sowie 20 Diskussionsbeiträge ein.
Zu diesem Thema liegen dem Petitionsausschuss weitere Eingaben mit verwandter Zielsetzung vor, die wegen des Zusammenhangs einer gemeinsamen parlamentarischen Prüfung zugeführt werden. Der Ausschuss bittet daher um Verständnis, dass nicht auf alle vorgetragenen Gesichtspunkte eingegangen werden kann.
Das Ergebnis der parlamentarischen Prüfung stellt sich auf der Grundlage von Stellungnahmen der Bundesregierung wie folgt dar:

Der Petent fordert

- eine starke Verordnungseinschränkung der Antibiotikagruppe der Fluorchinolone,
- die Benennung eines Risikos einer invalidisierenden Fluorchinolonvergiftung, die Korrektur von bestehenden Angaben zu und das Einfügen weiterer Nebenwirkungen, Wechselwirkungen sowie einer Black Box Warning in den Beipackzettel,
- die Erweiterung der ICD-Codierungen um einen Diagnoseschlüssel für invalidisierende Vergiftungen durch Fluorchinolone,
- das Aufbringen eines deutlich sichtbaren Warnhinweises auf der Verpackung,
- das Aushändigen von Rote-Hand-Briefen bei Abgabe der Antibiotika Packungen an den Patienten,
- die Schaffung kompetenter Anlaufstellen für von Nebenwirkungen betroffenen Patienten,
- die Einleitung von Forschung für Behandlungsmethoden, insbesondere unabhängige Studien zur vollständigen Biotoxifizierung von Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen und
- die Prüfung durch den Bundestag, ob das "vertretbare Maß" an Nebenwirkungen nach § 5 Abs. 2 AMG aufgrund der aktuellen Warnungen der FDA sowie der momentanen Studienlage nicht bereits überschritten sei.

Die Gruppe der Fluorchinolon-haltigen Antibiotika unterliegt, wie andere zugelassene Arzneimittel auch, einer fortlaufenden Überwachung durch die zuständigen Arzneimittelbehörden der europäischen Mitgliedstaaten und damit auch der ständigen Abwägung der Nutzen-/ Risiko-Relation. Alle derzeit bekannten, potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen der Fluorchinolone (z. B. Veränderungen an den Sehnen) sind in den Produktinformationen aufgeführt. Die Risiken werden weiter kontinuierlich überwacht und die Produktinformationen entsprechend aktualisiert. Die Fach- und die Gebrauchsinformation stellen die für die Anwendung des Arzneimittels wesentlichen Informationen bereit und sollten grundsätzlich in ihrer Gesamtheit gelesen und beachtet werden. Diese Informationen sollen individuell zwischen Arzt und Patient besprochen werden, denn der Behandelnde ist aus dem Behandlungsvertrag verpflichtet, über sämtliche wesentliche Umstände, die die Einwilligung in die Behandlung bedingen,

aufzuklären. Dazu können auch mögliche schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen zählen.

Das Herausgreifen einzelner Aspekte aus der Fach- bzw. Gebrauchsinformation - etwa durch Aufbringen als Warnhinweis auf der Verpackung - birgt immer auch das Risiko, dass andere, ebenfalls wichtige Informationen dahinter zurückstehen und nicht mehr im notwendigen Umfang wahrgenommen werden. Die Anforderungen an die Gebrauchs- und Fachinformation von Arzneimitteln sind zudem durch europäisches Arzneimittelrecht vorgegeben und damit EU-weit harmonisiert.

Bereits in der Vergangenheit wurde die Sicherheit von Norfloxacin (2008), Ciprofloxacin (2008), Moxifloxacin (2008) sowie Levofloxacin (2012) auf europäischer Ebene bewertet und daraus resultierend deren Indikationen eingeschränkt. Diese Indikationseinschränkungen wurden auch mittels Rote-Hand-Briefe an mögliche Verordner kommuniziert.

Die Anwendungsgebiete von Ciprofloxacin in systemischer Darreichungsform wurden im Jahr 2008 stark eingeschränkt. Die Änderung jeder einzelnen Indikation bedarf einer erneuten Abwägung von Nutzen und Risiken und erfolgt harmonisiert auf europäischer Ebene; dennoch ist bei Beachtung aller Indikationseinschränkungen, Kontraindikationen, Neben und Wechselwirkungen von einer positiven Nutzen-/Risiko-Relation dieser Arzneimittelgruppe auszugehen.

Aufgrund öffentlich geäußerter Warnungen und von Indikationseinschränkungen bei unkomplizierten Infekten durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) sowie der Sammlung möglichst umfassender euröpäischer Daten zu der Thematik befasst sich auch das zuständige europäische Gremium, das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), mit der Nutzen-/Risiko-Relation dieser Wirkstoffgruppe.

Vor diesem Hintergrund wies die Bundesregierung auf Folgendes hin:

- Die Verordnung eines Antibiotikums, hier eines aus der Gruppe der Fluorchinolone, ist eine individuelle therapeutische Maßnahme des behandelnden Arztes. Aufgrund der aktuellen Erkenntnislage und des insgesamt grundsätzlich weiterhin positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses sieht sich das Bundesministerium für Gesundheit nicht veranlasst, eine Verbotsverordnung für Fluorchinolone als bedenkliche Arzneimittel nach § 5 Abs. 2 i.V. mit § 6 Arzneimittelgesetz (AMG) zu erlassen.

- Soweit Änderungen oder neue Informationen in die Produktinformationen einzufügen sind, ist hierfür der europäische Pharmakovigilanzausschuss (PRAC) zuständig. Der PRAC hat sich bereits mit der Thematik befasst. Weitere Maßnahmen werden geprüft. Wie dargelegt, sollten die Fach- bzw. Gebrauchsinformation als Zusammenstellung aller wesentlichen Informationen für die Anwendung des betreffenden Arzneimittels grundsätzlich in ihrer Gesamtheit gelesen und beachtet werden. Die Packungsbeilagen der Arzneimittel enthalten Informationen und Hinweise, die alle bekannten schweren Nebenwirkungen von Fluorchinolonen aufführen.
- Die Erweiterung des existierenden ICD Diagnoseschlüssels "T36.- Vergiftung durch systemisch wirkende Antibiotika" um Codierungen für "invalidisierende Vergiftungen" durch Fluorchinolone wird nicht befürwortet, da mit dieser Schlüsselnummer die irrtümliche Verabreichung oder Einnahme falscher Substanzen sowie die Überdosierung dieser Substanzen verschlüsselt werden sollen.
- Nebenwirkungen der FluorchinoIone lassen sich in den einzelnen Organkapiteln, z. B. Blutkrankheiten (D50-D76), Dermatitis durch oral, enteral oder parenteral aufgenommene Substanzen (L27.-), Nephropathie (N14.0-N14.2) abbilden (vgl. die übergeordneten Exklusiva unter Vergiftungen durch Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen (T36-T50). Zusätzlich kann der Ausrufezeichenkode Y57.9! Unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen, Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen verschlüsselt werden, um den Bezug als unerwünschte Nebenwirkung eines Medikaments klarzustellen.
- Gesonderte Warnhinweise auf Arzneimittelverpackungen sind nach geltendem Recht möglich, wenn diese den Inhalten der europäisch abgestimmten Zulassungstexte entsprechen. Indes können spezielle Warnhinweise von anderen wichtigen Informationen ablenken.
- Rote-Hand-Briefe (Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV - Safety communication, hier "direct healthcare professional communication") sind als wichtige Informationsquelle für die ärztlichen Verordner, nicht für Patientinnen und Patienten konzipiert.
- Arzneimittelnebenwirkungen sind vielfältig und können verschiedene Organsysteme betreffen. Betroffene Patientinnen und Patienten sollten entsprechende

Spezialisten aufsuchen und darüber hinaus die Nebenwirkung an das BfArM bzw. das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) melden. Darüber hinaus können sich die Patientinnen und Patienten an ihre Krankenkassen bzw. den Medizinischen Dienst der Krankenkassen oder unabhängige Patientenberatungsstellen wenden.

- Bei der Forschung zu Behandlungsmethoden spezifischer Nebenwirkungen nach Arzneimittelanwendungen handelt es sich um Therapieforschung im weiteren Sinn. Diese ist der allgemeinen Forschungsförderung zuzuordnen.

Das BMG/BfArM teilten gegenüber dem Petitionsausschuss mit Stellungnahme vom Juni 2017 ergänzend Folgendes mit:

Auf Initiative des BfArM werden im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens (Referral nach Artikel 31 der Directive 2001/83/EC) auch die zugelassenen Indikationen der Fluorchinolone überprüft. Darüber hinaus hat das BfArM keinen Einfluss auf das Verordnungsverhalten von Ärzten.

Im Rahmen des Risikobewertungsverfahrens wird nach Abschluss der Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sicherheitsaspekten der Fluorchinolone geprüft, ob die Produktinformationen angemessen und vollständig über die aktuell bekannten und die im Rahmen des Referrals bewerteten Risiken informieren. Falls dies nicht der Fall ist, werden sie - europäisch harmonisiert - angepasst.

Die ICD-Klassifikation wird unter der Verantwortung der WHO entwickelt und fortgeschrieben, auch Änderungen oder Erweiterungen werden von dort abgestimmt und entschieden.

Auch die Frage der Einführung von allgemeinen risikominimierenden Maßnahmen wird innerhalb des Risikobewertungsverfahrens behandelt.

Wenn bei einem unter medikamentöser Behandlung stehenden Patienten neue Symptome auftreten, ist zuerst die Differentialdiagnose zwischen eigenständiger neuer Erkrankung und möglicherweise aufgetretener Nebenwirkung erforderlich. Diese kann nur ein Arzt durchführen. Der verordnende Arzt beziehungsweise der für Symptome und Erkrankungen bestimmter Organsysteme hinzugezogene Facharzt sind kompetente Anlaufstellen für den Patienten.

"Präventive Unverträglichkeitstests", die vom Petenten angesprochen werden, sind auf Grund der postulierten unterschiedlichen Schädigungsmechanismen von

Fluorchinolonen nicht vorhanden. Lymphozytentransformationstests zur Detektion bestimmter allergischer Unverträglichkeiten sind für Fluorchinolone nicht standardisiert. Daher ist derzeit kein Parameter denkbar, dessen Messung einen aussagekräftigen Vorhersagewert für die möglichen unterschiedlichen Nebenwirkungen der Fluorchinolone (aufgrund der postulierten unterschiedlichen Schädigungsmechanismen) haben könnte.

Die verfügbaren Studien beziehungsweise Forschungsergebnisse zu den Wirkungen von Fluorchinolonen werden im Rahmen des Referrals auf europäischer Ebene gesichtet, diskutiert und bewertet.

Das BMG teilte mit ergänzender Stellungnahme vom März 2019 Folgendes mit:

Basierend auf Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) konnte das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu der Arzneimittelgruppe der Fluorchinolone/Chinolone, die systemisch (oral, per Injektion) oder inhalativ angewendet werden, mit einer für alle EU-Mitgliedstaaten bindenden Entscheidung der europäischen Kommission vom 11.03.2019 abgeschlossen werden. Wichtige Inhalte des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission sind:

- Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Cinoxacin, Flumequin, Nalidixinsäure und Pipemidsäure als Wirkstoffe enthalten, werden ausgesetzt. In Deutschland waren diese Arzneimittel nie beziehungsweise sind bereits seit längerer Zeit nicht mehr zugelassen.
- Die Anwendung der verbleibenden Fluorchinolon-haltigen Antibiotika mit den Wirkstoffen Enoxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin und Rufloxacin wird eingeschränkt; in Deutschland sind Ciprofloxacin-, Levofloxacin-, Moxifloxacin-, Norfloxacin- und Ofloxacin-haltige Arzneimittel betroffen. Die Einschränkungen und Präzisierungen der Indikationen für die Fluorchinolon-haltigen Antibiotika bedeuten, dass diese insbesondere nicht angewendet werden sollen:
    - zur Behandlung von Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwerwiegend sind (z.B. Entzündungen des Halses),
    - zur Behandlung von nicht-bakteriell verursachten Infektionen, wie z.B. nicht-bakterielle (chronische) Entzündungen der Prostata,

  - zur Vorbeugung von Durchfallerkrankungen bei Reisen oder wiederkehrenden Infektionen der unteren Harnwege und
  - zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können in dem jeweiligen Einzelfall nicht angewendet werden.
- Zudem werden weiter bestehende Indikationen für die einzelnen Fluorchinolonhaltigen Arzneimittel eingeengt bzw. präzisiert.
- Darüber hinaus werden in den Fachinformationen für Ärzte und in den Gebrauchsinformationen für Patientinnen und Patienten die, die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise dauerhaften schwerwiegenden Nebenwirkungen neu gefasst und deutlich dargestellt. Den Patientinnen und Patienten wird geraten, die Behandlung mit dieser Antibiotikagruppe bei bestimmten Nebenwirkungen, die insbesondere die Sehnen, Gelenke und das Nervensystem betreffen, zu beenden.

Die Anwendung von Fluorchinolonen sollte generell vermieden werden bei Patientinnen und Patienten, bei denen vormals schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind.

- Fluorchinolone sollen zudem mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei älteren Patienten, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und bei Patienten, die eine Organtransplantation hatten, weil bei diesen Patientengruppen ein höheres Risiko für Sehnenschäden besteht. Da die Anwendung eines Kortikosteroids zusammen mit einem Fluorchinolon dieses Risiko ebenfalls erhöht, soll die kombinierte Anwendung dieser beiden Arzneimittelgruppen vermieden werden.

Das BfArM setzte den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission in Abstimmung mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen mit Bescheid vom 28.03.2019 final um. Damit wurde das europäische Risikobewertungsverfahren zu den Chinolonen und Fluorchinolonen abgeschlossen. Betroffen sind für Deutschland die Wirkstoffe Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin in der systematischen Anwendung. Die Änderungen in den Produktinformationen des zentral

von der EMA zugelassenen Arzneimittels Quinsair (zur Inhalation) erfolgt unmittelbar auf Initiative der EMA.

Der Bescheid des BfArM beinhaltet Anwendungseinschränkungen, Veränderungen im Wortlaut der Indikationen und umfangreiche Hinweise und Warnhinweise zum Risiko für das Auftreten von schweren möglicherweise dauerhaften und die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen, die insbesondere den Bewegungsapparat und das Nervensystem betreffen.

Darüber hinaus soll eine Studie (Drug Utilisation Study) zur Anwendung dieser Arzneimittel die Effektivität der neuen Maßnahmen zur Risikominimierung durch die Untersuchung des ärztlichen Verschreibungsverhaltens evaluieren.

Vor dem Hintergrund des Dargelegten vermag der Petitionsausschuss ein weiteres Tätigwerden nicht in Aussicht zu stellen und empfiehlt daher, das Petitionsverfahren abzuschließen, weil dem Anliegen entsprochen worden ist.