

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2025

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Transparenz als Grundpfeiler der Arzneimittelsicherheit 03

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Statintherapie – interindividuelle Variabilität der therapeutischen Effekte 04

Atomoxetin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation infolge des europäischen PSUR Single Assessment 11

Pharmakovigilanzbericht zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.12.2024 15

## FORSCHUNG

Risikominimierung bei Arzneimitteln und Modul XVI des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis: Änderungen und Ergänzungen in der neuen Fassung (Revision 3) 29

## NEUES IN KÜRZE

Anwendung von opioidhaltigen Analgetika in Deutschland 37

## PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 42

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2024 45

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 47

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 53

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

### ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)  
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM  
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278  
E-Mail: [Christian.Behles@bfarm.de](mailto:Christian.Behles@bfarm.de)  
Dr. Walburga Lütkehermölle,  
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang,  
Medien- und Öffentlichkeitsarbeit PEI  
Tel.: +49-(0)6103-77-1030  
E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Dirk Mentzer, Pharmakovigilanz PEI

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM ([www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html)) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: [www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html)

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden ([www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html) und [www.pei.de/bulletin-sicherheit](http://www.pei.de/bulletin-sicherheit)).

ISSN (Print) 2190-0779  
ISSN (Internet) 2190-0787

### NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung weiblicher und männlicher Formen umfasst grundsätzlich auch diverse Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.arzneimittelkommission.de](http://www.arzneimittelkommission.de)).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt bzw. den Leiter der durchführenden Apotheke ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

**Via Internet:** BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://nebenwirkungen.bund.de> erreichbar.

**Schriftlich:** Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: [www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html)  
[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Transparenz als Grundpfeiler der Arzneimittelsicherheit //

Die Sicherheit von Arzneimitteln zu überwachen und zu bewerten ist eine zentrale Amtsaufgabe des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Eine offene und transparente Kommunikation über neu identifizierte Sicherheitsaspekte ist dabei essenziell. Nur durch die Bereitstellung fundierter, aktueller und verständlicher Informationen können Fachkreise und die Öffentlichkeit angemessene Entscheidungen zur Arzneimittelgabe treffen, die letztlich die sichere Anwendung von Arzneimitteln gewährleisten und so das Vertrauen in deren Sicherheit bewahren.

Dies gilt insbesondere für die COVID-19-Impfstoffe. Die hohe Geschwindigkeit, mit der diese Impfstoffe entwickelt, und die Breite, in der sie in der Bevölkerung eingesetzt wurden, machte eine umfassende und kontinuierliche Sicherheitskommunikation erforderlich. Die regelmäßigen Sicherheitsberichte zu COVID-19-Impfstoffen haben eine wichtige Rolle gespielt, indem sie laufend neue Erkenntnisse zu gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Risikosignalen vermittelt haben. Nach Ende der pandemiebedingten Sonderlage wurden die periodisch erscheinenden Sicherheitsberichte eingestellt. Die Pharmakovigilanz läuft jedoch kontinuierlich weiter. In diesem Rahmen erscheinen weiterhin die Sachstandsberichte über eingegangene Meldungen zu Arzneimittelnebenwirkungen, die auf den Routinesitzungen gem. § 63 AMG von den zuständigen Bundes- und Landesbehörden, den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, den Verbänden der pharmazeutischen Industrie sowie den Patientenbeauftragten erörtert werden.

Aufgrund des weiterhin großen Interesses an Informationen zur Sicherheit dieser Impfstoffe fasst ein aktueller Bericht in dieser Ausgabe alle seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.12.2024 in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfungen zusammen.

Transparenz ist jedoch nicht nur in pandemischen Zeiten von Bedeutung, sondern betrifft alle Bereiche der Arzneimittelsicherheit. Ein Beispiel hierfür ist der kürzlich veröffentlichte Hämovigilanzbericht, der am 17.03.2025 erschienen ist und die Meldungen zu schwerwiegenden Transfusionsreaktionen des Jahres 2022 auswertet. Diese regelmäßige Berichterstattung bietet eine wertvolle Grundlage, um die Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen zu überprüfen und die Sicherheit von Blutprodukten kontinuierlich zu verbessern.

Das Paul-Ehrlich-Institut und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte setzen sich weiterhin für eine offene Kommunikation zu Sicherheitsaspekten von Arzneimitteln ein. Eine klare und faktenbasierte Information trägt maßgeblich dazu bei, Vertrauen zu stärken und die Arzneimitteltherapie für alle sicherer zu machen.

apl. Prof. Dr. Stefan Vieths und Prof. Dr. Karl Broich

## // Statintherapie – interindividuelle Variabilität der therapeutischen Effekte //

N. WELTER  
(BfArM)

**Statine, auch bekannt als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, sind bereits seit über 35 Jahren auf dem Markt und gehören zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln. Sie gelten als Mittel der ersten Wahl bei Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipidämie und werden zur Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Wirksamkeit und Sicherheit sind gut dokumentiert, in der langjährigen Erfahrung zeigt sich jedoch eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität bei den therapeutischen Effekten. Dies betrifft sowohl die lipidsenkende Wirkung als auch die Anfälligkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen. Es besteht daher ein Interesse an der Erforschung der Gründe für die unterschiedlichen Reaktionen in Statintherapien, wobei neben Umwelteinflüssen und Wechselwirkungen besonders Polymorphismen in Genen, die für die Verstoffwechslung von Statinen kodieren, in den Fokus der Wissenschaft gerückt sind.**

### HINTERGRUND

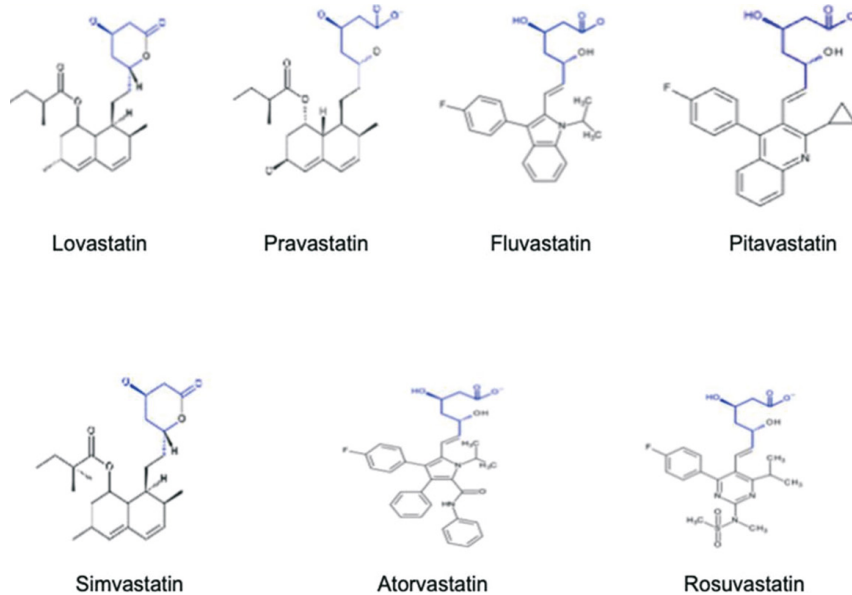
Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Deutschland die führende Krankheits- und Todesursache.<sup>1</sup> Dabei spielt die koronare Herzkrankheit (KHK), eine durch Atherosklerose verursachte degenerative Erkrankung der Herzkranzgefäße, eine bedeutende Rolle. Ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel (LDL-C) im Blut kann für Gefäße schädlich sein, wenn sich LDL-C in Gefäßwänden einlagert und es zu Entzündungsreaktionen kommt. Die Hypercholesterinämie wird daher zu den wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen KHK gezählt.<sup>2</sup> In der Prävention mittels lipidsenkender Therapie bilden Statine einen wichtigen Grundstein und sind Mittel der ersten Wahl, um kardiovaskuläre Risiken einer chronischen KHK wie Herzinfarkt und Schlaganfall sowie die Sterblichkeit signifikant zu reduzieren.<sup>3</sup>

### PHARMAKOLOGIE DER STATINE

Cholesterin wird nicht nur über die Nahrung aufgenommen, sondern auch vom Körper selbst synthetisiert, größtenteils in der Leber. Alle Statine hemmen kompetitiv ein Schlüsselenzym in der Cholesterinbiosynthese, die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase, das für die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat, eine Vorstufe des Cholesterins, zuständig ist. Die verminderte endogene Cholesterinsynthese führt zu einer kompensatorischen Zunahme von LDL-C-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Hepatozyten, wodurch die Aufnahme von zirkulierendem LDL-C in die Zellen erhöht und folglich der LDL-C-Blutspiegel gesenkt wird. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins (HDL-C) und zu einer Abnahme der Triglycerid-Konzentration im Blut. Es werden zahlreiche weitere Effekte diskutiert, die darüber hinaus möglicherweise zur präventiven Wirkung beitragen, u. a. eine verbesserte Endothelfunktion, die Stabilisierung atherosklerotischer Plaques, eine verringerte Thrombozytenaktivität sowie entzündungshemmende und immunmodulatorische Effekte.<sup>4</sup>

Im Jahr 1987 kam in den USA mit Lovastatin das erste Statin zur Behandlung von Hypercholesterinämien auf den Markt, inzwischen sind weitere Statine weltweit zugelassen: Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin.

Abbildung:  
Chemische Struktur von  
hydrophilen und lipophilen  
Statinen



### PHARMAKOKINETIK DER STATINE

Die Statinmoleküle sind strukturell abgeleitete Analoga von HMG-CoA, dem physiologischen Substrat der HMG-CoA-Reduktase (siehe Abbildung), mit verschiedenen chemischen Strukturen und unterschiedlichen lipophilen Charakteren. Daraus leiten sich vielfältige Unterschiede in der Pharmakokinetik ab, die aus der jeweiligen biologischen Verfügbarkeit und den chemischen Eigenschaften resultieren.

Die beiden älteren Statine Lovastatin und Simvastatin sind inaktive Prodrugs, die als Laktone vorliegen und im Körper zur aktiven Form hydrolysiert werden müssen, während nachfolgende Arzneimittel der Wirkstoffklasse direkt in der aktiven Form vorliegen.<sup>5,6</sup> Mit Ausnahme von Pravastatin und Rosuvastatin sind alle Statine lipophil und neben passiver Absorption im Magen-Darm-Trakt, die durch Lipophilie begünstigt wird, erfolgt die Aufnahme in Dünndarm und Leber meist über Organo-Anion-Transporter (OAT3).<sup>5,6</sup> Durch einen ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effekt ist die biologische Verfügbarkeit von Statinen mit Werten zwischen 5–30 Prozent verhältnismäßig niedrig (Ausnahme Pitavastatin),<sup>5</sup> was durch den Wirkort in der Leber aber kein Nachteil ist. Die Metabolisierung erfolgt je nach Statin unterschiedlich, überwiegend über das Cytochrom-P-450-Isoenzymssystem (CYP). So werden beispielsweise Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin hauptsächlich über CYP3A4/5 verstoffwechselt und Fluvastatin über CYP2C9. Pitavastatin und die beiden hydrophilen Moleküle Pravastatin und Rosuvastatin bilden eine Ausnahme, sie werden nur in geringerem Maße über das CYP-System metabolisiert.<sup>5–7</sup> Daneben sind weitere Enzyme und Transportmoleküle aus dem Statinstoffwechsel bekannt, die je nach Statin in unterschiedlichem Ausmaß ebenfalls eine Rolle spielen. UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) in der Leber bewirken die enzymatische Umwandlung von Statinen in inaktive Metaboliten, die nach Oxidierung überwiegend durch Membranproteine aus der Familie der ABC-Transporter (z. B. Brustkrebsresistenzprotein [BCRP], P-Glycoprotein, Gallensalzexportpumpe [BSEP], Multidrug-Resistance-Proteine) hepatisch über die Gallenflüssigkeit in den Darmtrakt ausgeschieden werden.<sup>6</sup> Bei den hydrophilen Statinen, insbesondere Pravastatin, erfolgt die Eliminierung hingegen in höherem Maße über renale Organo-Anion-Transporter.<sup>6</sup>

**Tabelle 1: Auswahl pharmakokinetischer Parameter der verschiedenen Statine**

Quelle: modifiziert nach <sup>6</sup> und <sup>9</sup>

	Zulassung (Jahr) <sup>9</sup>	Standard- Dosierung (mg/Tag) <sup>9</sup>	Lipophilie	Biover- fügbarkeit (%) <sup>9</sup>	Halbwert- zeit (h) <sup>9</sup>	Stoffwechsel (CYP-Enzyme) <sup>6</sup>
Lovastatin	1987	10–80	lipophil	<5	2–5	3A4/5
Simvastatin	1991	10–40 (80)	lipophil	5	2–3	3A4/5
Pravastatin	1991	10–80	hydrophil	17	1–3	–
Fluvastatin	1993	20–80	lipophil	29	3	2C9
Atorvastatin	1996	10–80	lipophil	14	14	3A4/5
Rosuvastatin	2003	5–40	hydrophil	20	19	(2C9, 2C19)
Pitavastatin	2009	1–4	lipophil	51	12	(2C9, 2C8)

Insgesamt unterscheiden sich die Statine stark in ihrer Intensität und Wirkstärke. Dadurch variiert die Dosierung, die nötig ist, um eine bestimmte LDL-C-Senkung zu erreichen, je nach Wirkstoff.<sup>3,8</sup> Allgemein kann mit der Statintherapie abhängig von der Wahl des Statins und der Dosierung eine LDL-C-Senkung um bis zu etwa 50 Prozent erreicht werden. Für hochintensive LDL-C-Senkungen werden nach der aktuell gültigen nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen KHK beispielsweise derzeit Atorvastatin 40–80 mg und Rosuvastatin 20–40 mg empfohlen.<sup>3</sup>

### INTERINDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE – BEDEUTUNG DER PHARMAKOGENETIK FÜR DIE PHARMAKOKINETIK

Das Ansprechen auf eine Statintherapie ist interindividuell verschieden, was sich in einer unterschiedlichen Wirksamkeit der LDL-C-Senkung, Schwankung der Plasmakonzentrationen und Unterschieden hinsichtlich der Verträglichkeit einzelner Statine zeigt.<sup>9</sup> In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung von genetischen Polymorphismen zunehmend in den Fokus der Wissenschaft gerückt und pharmakogenetische Erkenntnisse bieten einen Ansatz, um individuelle Reaktionen auf Arzneimittel besser zu verstehen. Es wird angenommen, dass die therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen in der Statintherapie in Abhängigkeit von der genetischen Disposition der Patienten variieren, d. h., dass Variationen in Genen, die beispielsweise für bestimmte Transporter-Moleküle oder für Schlüsselenzyme in der Statinmetabolisierung kodieren, die klinischen Effekte beeinflussen können. Für die Arzneimittelsicherheit sind vor diesem Hintergrund die Zusammenhänge zwischen genetischen Variationen und dem Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen von besonderem Interesse. Statinassoziierte Muskeltoxizität gehört zu den klinisch bedeutsamsten dosisabhängigen Nebenwirkungen in der Statintherapie und muskuläre Nebenwirkungen werden oftmals mit Problemen bei der Einnahmetreue oder mit Therapieabbruch in Verbindung gebracht. Die muskulären Nebenwirkungen reichen von leichten Myalgien bis hin zur Rhabdomyolyse, die zwar selten auftritt, aber potenziell tödlich sein kann.<sup>10</sup>

### EINFLUSS VON POLYMORPHISMEN AUF DAS MYOPATHIERISIKO

In einer aktuell laufenden DARWIN-EU-Studie wird der Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen in Genen, die bestimmte Transportproteine kodieren, und dem Myopathierisiko in der Statintherapie untersucht. In der Studie geht es darum, das Risiko einer Myopathie bei Anwendern von Statinen in verschiedenen Dosierungen je nach Genotypstatus abzuschätzen. Ziel ist es, mehr über den

Zusammenhang zwischen genetischen Varianten der Gene SLC01B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1) und ABCG2 (Adenosintriphosphat[ATP]-bindende Kassette G2, auch bekannt als BCRP-Gen) und dem Risiko einer statinassozierten Myopathie zu erfahren. Im weiteren Sinne soll die Studie Aufschluss darüber geben, ob genetische Testungen dazu beitragen können, das Myopathierisiko bei Anwendern von Atorvastatin und anderen ausgewählten Statinen vorherzusagen, und ob Dosisanpassungen dazu beitragen würden, das Risiko für Träger bekannter Polymorphismen zu minimieren.<sup>11</sup> Der Studienbericht wird im Frühjahr 2025 erwartet.<sup>12</sup>

In der Literatur finden sich Berichte zu zahlreichen abgeschlossenen pharmakogenetischen Studien und statinbedingter Myotoxizität, jedoch variiert die Datenlage zu den einzelnen Statinen und diversen verschiedenen Polymorphismen. Im Folgenden wird beispielhaft ein kleiner Einblick gegeben zu ausgewählten Polymorphismen in Genen, die für CYP-Enzyme und Transportmoleküle kodieren und in der Verstoffwechslung von Statinen eine Rolle spielen. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer Publikationen zu pharmakogenetischen Studien, welche die Auswirkung von weiteren Polymorphismen, auch in diversen anderen Genen, auf die Statintherapie untersucht haben.

**Tabelle 2: Beispiele für Polymorphismen in Genen mit möglichem Einfluss auf den Statin-Stoffwechsel**

Quelle: modifiziert nach <sup>6</sup>

Gen	Polymorphismus	Einfluss auf Genfunktion	Beobachtung
SLC01B1	rs4149056 (c .521 T > C)	Funktionsverlust	verminderte Wirksamkeit der Statintherapie und erhöhtes Risiko für statinassozierte Muskelbeschwerden
CYP3A4	*22 (rs35599367, 522-191C > T)	Funktionsverlust	höhere Bioverfügbarkeit von Simvastatin, geringere Konzentration von Atorvastatin-Metaboliten
CYP2C9	*3	Funktionsverlust	Erhöhung der AUC von Fluvastatin
ABCB1 (P-gp)	c.3435C > T (rs1045642)	Funktionsverlust	höhere LDL-C-Reduktion und höhere HDL-Erhöhung bei Trägern des C-Allels im Vergleich zu Trägern des T-Allels
ABCG2 (BCRP)	rs2231142 (c .421 C>A)	Funktionsverlust	höhere AUC oder C <sub>max</sub> von Rosuvastatin, Fluvastatin, Simvastatin und Atorvastatin bei Trägern des A-Allels

### SLC01B1-GEN

Das SLC01B1-Gen kodiert den Organo-Anion-Transporter OATP1B1, der in unterschiedlichem Ausmaß an der hepatischen Aufnahme aller Statine beteiligt ist. Neben Arzneimittelinteraktionen, die z. B. eine OATP1B1-vermittelte Aufnahme der Statine in die Hepatozyten verringern können (beispielsweise durch Wechselwirkung mit Ciclosporin), wird die Aktivität des Transportproteins maßgeblich von der genetischen Variabilität im SLC01B1-Gen bestimmt.<sup>13</sup> Es sind zahlreiche polymorphe Varianten des SLC01B1-Gens bekannt, die ethnisch unterschiedlich verteilt sind. Davon wurden verschiedene Nukleotid-Substitutionen identifiziert, die mit einer veränderten Funktion des Transportproteins OATP1B1 in Verbindung gebracht werden, zumeist solche, die zu einer reduzierten Funktion führen.<sup>6</sup>

Ein Polymorphismus, der in der europäischen Population mit einer Häufigkeit von etwa 16 Prozent auftritt,<sup>14</sup> ist die Variante SLC01B1 c.521T>C (rs4149056), die mit einer stark verminderten Funktion des Transportproteins OATP1B1 assoziiert ist. Insbesondere ein homozygoter Vorliegen des C-Allels wird

mit einer verminderten Wirksamkeit in Hinblick auf die LDL-C-Senkung und einer signifikant erhöhten systemischen Exposition gegenüber Statinen in Verbindung gebracht.<sup>9, 12, 15</sup> Der Einfluss dieser Genvariante auf die Plasmaspiegel der verschiedenen Statine ist dabei unterschiedlich groß. Bei homozygotem Vorliegen von rs4149056 521CC wurde in verschiedenen Studien eine teils stark erhöhte Exposition beobachtet, im Einzelnen für Lovastatinsäure (286 %), Simvastatinsäure (221 %), Pitavastatin (208 %), Atorvastatin (144 %), Pravastatin (91 %) und Rosuvastatin (65 %).<sup>9</sup> Besonders für Simvastatin hat sich in mehreren Studien ein höheres Myopathierisiko gezeigt.<sup>15, 16</sup> Für die meisten anderen Statine wird ein Zusammenhang zu dem Risiko für statinassoziierte Muskelsymptome als geringer im Vergleich zu Simvastatin angenommen.

Aktuell enthalten nicht alle statinhaltigen Arzneimittel bereits entsprechende Informationen bezüglich des SLCO1B1-Polymorphismus in den Fachinformationen. Lediglich vor Beginn einer Therapie mit hoher Dosierung von Simvastatin (80 mg) wird zu einer genetischen Untersuchung auf Vorliegen des C-Allels im SLCO1B1-Gen geraten, mit der Empfehlung, hohe Dosen von Simvastatin bei Trägern des homozygoten CC-Genotyps zu vermeiden, um das Risiko einer Myotoxizität zu minimieren.<sup>17</sup> In der Fachinformation von Rosuvastatin werden konkrete Dosisempfehlungen für diejenigen Patientinnen und Patienten gegeben, bei denen spezifische Genvarianten bekannterweise vorliegen.<sup>18</sup> Für die anderen Statine finden sich in den Fachinformationen derzeit teilweise Hinweise, dass erhöhte Serumkonzentrationen bei Vorliegen des C-Allels im SLCO1B1-Gen vorkommen können (z. B. in der Fachinformation von Atorvastatin). Allgemein gehört die risikobasierte genetische Untersuchung auf den SLCO1B1-Polymorphismus im Rahmen der Statintherapie aktuell in Deutschland nicht zur gängigen klinischen Praxis.

### **CYTOCHROM-P-450-ENZYME (CYP-ENZYME)**

Bei den CYP-Enzymen handelt es sich um Monooxidasen, die in allen Organen vorkommen und sich vor allem in Leberzellen finden. Wie zuvor erwähnt, werden Statine aufgrund ihrer verschiedenen chemischen Eigenschaften in unterschiedlichem Ausmaß über CYP-Enzyme verstoffwechselt, für die hydrophilen Statine spielen die Enzyme der CYP-Familie eine deutlich geringere Rolle als für die lipophilen Vertreter. Maßgeblich sind CYP3A4/5, CYP2C9 und CYP2C19 an der Verstoffwechslung von Statinen beteiligt.<sup>6</sup> In der Pharmakokinetik von Statinen sind Arzneimittelwechselwirkungen auf der Ebene der CYP-Enzymfunktion bedeutsam, da CYP-Inhibitoren oder -Induktoren verstärkt Nebenwirkungen hervorrufen oder die Wirksamkeit abschwächen können. Neben solchen Wechselwirkungen mit anderen Substraten sind auch genetisch bedingte Unterschiede bekannt, welche die Aktivität der CYP-Enzyme beeinflussen. Die Genvariante CYP4A4\*22 (rs35599367, 522-191C > T) ist mit einer verringerten enzymatischen Aktivität von CYP3A4 verbunden, wobei für das T-Allel ein Einfluss auf den Statinstoffwechsel nachgewiesen wurde. In Studien hat sich bei Trägern dieser Genvariante eine höhere Bioverfügbarkeit und stärkere lipidsenkende Wirkung von Simvastatin sowie eine verminderte Hydroxylierung von Atorvastatin gezeigt.<sup>6</sup> Ein weiteres Beispiel ist die Genvariante CYP2C9\*3, die zu einem Funktionsverlust des Enzyms CYP2C9 führt und mit einem signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fluvastatin in Verbindung gebracht wird.<sup>6</sup>

### **ABCB1- UND ABCG2-GENE**

Die ABCB1- und ABCG2-Gene kodieren für das P-Glykoprotein (P-gp, MDR-1) bzw. das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) und gehören zu einer Familie von Membranproteinen namens ATP-bindende Kassetten (ABC)-Transporter. Sie werden in den Zellen zahlreicher Organe exprimiert, sind z. B. im Darmepithel und in der apikalen Membran von Hepatozyten zu finden und fördern die Ausscheidung



## REFERENZEN

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2025; [www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html](http://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html)

2. Ference BA et al.: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;21;38(32):2459-2472; DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225

3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 7.0. 2024; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>

4. Oesterle A et al.: Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;6;120(1):229-243, doi: 10.1161/CIRCRES-AHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res*. 2018;28;123(8):e20; DOI: 10.1161/RES.0000000000000228. PMID: 28057795; PMCID: PMC5467317

5. Sirtori CR: The pharmacology of statins. *Pharmacological Res*. 2014;88:3-11; DOI.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002; [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661814000255](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661814000255)

6. Zheng E et al.: When the same treatment has different response: The role of pharmacogenomics in statin therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;170:115966; [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222301764X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222301764X)

7. Climent E et al.: J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? *Front Cardiovasc Med*. 2021;20;8:687585; DOI: 10.3389/fcvm.2021.687585. PMID: 34095267; PMCID: PMC8172607

8. Lipp HP: Auswahl von Statinen vor dem Hintergrund neu verfasster Lipidleitlinien. Stellenwert von generischem Rosuvastatin. *Arzneimitteltherapie*. 2020;38:117-124; [www.arzneimitteltherapie.de/Resources/Persistent/b/7/a/5/b7a57a7c332cd-5745cbc91708fe001f962b09f5b/amt\\_archiv\\_2020\\_04\\_Statinen\\_Lipidleitlinien.pdf](http://www.arzneimitteltherapie.de/Resources/Persistent/b/7/a/5/b7a57a7c332cd-5745cbc91708fe001f962b09f5b/amt_archiv_2020_04_Statinen_Lipidleitlinien.pdf)

von Substanzen in den extrazellulären Raum. Statine sind in unterschiedlichem Ausmaß Substrate dieser sogenannten Efflux-Transporter.

Für das ABCB1-Gen gibt es zu drei Polymorphismen (c.2677G>T/A [rs2032582], c.3435C>T [rs1045642] und c.1236C>T [rs1128503]) verschiedene Studien, in denen der Einfluss auf die Statintherapie untersucht wurde. In einer Metaanalyse von Su et al.<sup>19</sup> zeigten sich beispielsweise Hinweise auf eine bessere Wirkung von Statinen bei Trägern des rs1045642-C-Allels (ABCB1-C3435T-Polymorphismus), da sie eine höhere LDL-C-Reduktion und einen höheren HDL-Anstieg aufwiesen als Träger des T-Allels.<sup>6, 19</sup>

Ebenfalls gut untersucht ist die ABCG2-Genotyp-Variante c.421C>A (rs2231142), die mit einer verringerten Expression des Transportproteins BCRP einhergeht.<sup>6</sup> Der Einfluss auf die Pharmakokinetik von Statinen wurde in zahlreichen Studien untersucht und es wurde eine Korrelation mit dem Auftreten erhöhter Plasmaspiegel insbesondere bei Rosuvastatin, aber auch bei Fluvastatin, Simvastatin und Atorvastatin berichtet.<sup>6</sup> Auf Grundlage diverser Studien wurde dabei insbesondere für Rosuvastatin ein Zusammenhang mit statinassoziierten Muskelbeschwerden angenommen.<sup>12, 20</sup> Die aktuelle Fachinformation von Rosuvastatin enthält Informationen darüber, dass der homozygote Genotyp ABCG2 c.421AA mit einer 2,4-fach höheren Rosuvastatinexposition im Vergleich zu ABCG2 c.421CC verbunden ist, und empfiehlt Dosisanpassungen für Träger dieser Genvariante.<sup>18</sup>

## RELEVANZ VON POLYMORPHISMEN IN DER KLINISCHEN PRAXIS

Insgesamt gibt es eine Vielzahl von pharmakogenetischen Studien, welche die Auswirkung von Polymorphismen in diversen Genen auf die Statintherapie untersucht haben. Neben Polymorphismen in Genen, die für Enzyme oder Transportproteine kodieren, finden sich in der Literatur diverse weitere genetische Faktoren. Zum Beispiel gibt es Studien zu Varianten des Gens für die HMG-CoA-Reduktase (HMGCR), die mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Statinen in Verbindung gebracht wurden, und zu Variationen im ApoE-Gen, ein Apolipoprotein, das an der Umverteilung von Lipiden beteiligt ist und das Ansprechen von Statinen möglicherweise beeinflussen könnte.<sup>15</sup>

Insgesamt wurde bislang von allen bisher untersuchten genetischen Varianten hauptsächlich der Polymorphismus im SLCO1B1-Gen, der für eine reduzierte Funktion des Transporterproteins OATP1B1 verantwortlich ist, mit statinbedingter Myotoxizität in Verbindung gebracht. Jedoch scheint auch hier die klinische Relevanz nicht für alle Statine gleichermaßen belegt bzw. umstritten zu sein und es bedarf weiterer Forschung für gesicherte Ergebnisse. Der Einfluss des SLCO1B1-Polymorphismus ist bereits in den Fachinformationen vieler Statine beschrieben, meist allerdings ohne konkrete Handlungsempfehlungen für die Verschreibenden. Die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung einzelner Patienten und Patientinnen mittels Genotypisierung und eine daraus abgeleitete individuelle Dosierungsempfehlung sind, mit Ausnahme der Hochdosistherapie von Simvastatin (80 mg), zumindest in Deutschland in der klinischen Praxis aktuell nicht üblich.

9. Turner RM et al.: Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019;20(9(1):22; DOI: 10.3390/jcm9010022. PMID: 31861911; PMCID: PMC7019839
10. Safitri N et al.: A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf.* 2021;8;13:211-219; DOI: 10.2147/DHPS.S333738. PMID: 34795533; PMCID: PMC8593596.
11. DARWIN EU® Coordination Centre: Study Protocol P3-C3-004 for DARWIN EU Study 'Association between genetic polymorphisms of interest and risk of myopathy among statin users.' 12/12/2024, Version 6.0; [https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-12/DARWIN%20EU\\_Protocol\\_P3-C3-004\\_Statin\\_V6.pdf](https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-12/DARWIN%20EU_Protocol_P3-C3-004_Statin_V6.pdf)
12. DARWIN EU® Coordination Centre: Administrative details on DARWIN EU Study 'Association between genetic polymorphisms of interest and risk of myopathy among statin users', EU PAS number EUPAS1000000369; <https://catalogues.ema.europa.eu/node/4270/administrative-details>
13. Niemi M et al.: Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):157-181; DOI: 10.1124/pr.110.002857. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21245207
14. [www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=12:21178115-21179115;v=rs4149056;vdb=variation;vf=760557047](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=12:21178115-21179115;v=rs4149056;vdb=variation;vf=760557047)
15. Abbas H et al.: Apport de la pharmacogénétique dans le domaine cardio-vasculaire, l'exemple des statins. *Actualités Pharmaceutiques.* 2022;61(616):31-36; DOI: [10.1016/j.actpha.2022.03.009](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.03.009); [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370022001070](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370022001070)
16. SEARCH Collaborative Group; Link E et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008;21:359(8):789-799; DOI: 10.1056/NEJMoa0801936. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18650507
17. Fachinformation Zocor/ Zocor forte (Simvastatin). Stand März 2024; [www.rote-liste.de/api/public/fachinfo/pdf/004748](http://www.rote-liste.de/api/public/fachinfo/pdf/004748)

## FAZIT

Statine gehören zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln und sie werden im Rahmen der Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oftmals zur lebenslangen Einnahme verordnet. Fortschritte in der Erforschung der Pharmakogenetik könnten helfen, das individuelle Ansprechen auf Statine besser zu verstehen. Dadurch ergibt sich der innovative Ansatz einer stärker personalisierten Behandlung auf Grundlage genetischer Patientenprofile. Durch eine individuelle Wahl des jeweils am besten geeigneten Statins sowie eine möglichst optimale Dosierung könnte die Therapieeffektivität gesteigert und das Risiko von Nebenwirkungen wie statinbedingter Myotoxizität verringert werden. Statinassoziierte Muskelsymptome gehören zu den bekanntesten Nebenwirkungen von Statinen und werden oftmals für eine nicht optimale Therapietreue oder auch den Abbruch von Statintherapien verantwortlich gemacht. Beim Ansatz der „Personalisierung“ der Therapie gilt es zu bedenken, dass die individuelle Reaktion auf Statine durch ein überaus komplexes Zusammenspiel von multiplen Faktoren beeinflusst wird. Neben dem Patientenalter, der Ernährung, Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation usw. kann sich das Vorkommen von mehreren Polymorphismen in diversen Genen auf die therapeutischen Effekte in der Statintherapie auswirken. Insgesamt variiert die Datenlage zum Einfluss genetischer Polymorphismen für die verschiedenen Statine, und obgleich bereits diverse genetische Faktoren identifiziert wurden, ist der klinische Nutzen einzelner pharmakogenetischer Untersuchungen, d. h., inwieweit die Statintherapie mithilfe bestimmter pharmakogenetischer Marker verbessert werden könnte, nicht ausreichend belegt. Die Genotypisierung im Rahmen der Statintherapie wird auch hinsichtlich der Umsetzbarkeit kontrovers diskutiert. Eine molekulargenetische Risikoabklärung wird derzeit lediglich vor Beginn einer Therapie mit hohen Dosen von Simvastatin bei einzelnen Patientinnen und Patienten als sinnvoll erachtet und in den entsprechenden Fachinformationen empfohlen.<sup>17</sup>

Insgesamt ist die klinische Relevanz der meisten identifizierten Polymorphismen mit potenziellem Einfluss auf die Statintherapie noch nicht ausreichend geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Bei Vorliegen genetischer Testergebnisse können bereits jetzt internationale Leitlinien, z. B. die 2022 aktualisierten Empfehlungen des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), eine gewisse Orientierungshilfe bei der Auswahl und Dosierung von Statinen bieten. Die CPIC-Leitlinie<sup>21</sup> gibt therapeutische Empfehlungen für einzelne Statine auf der Grundlage der SLCO1B1-, ABCG2- und CYP2C9-Genotypen. Um die Statintherapie weiter zu optimieren sowie das Risiko für muskuläre Nebenwirkungen zu reduzieren, ist es sinnvoll, mehr über die interindividuelle Variabilität der therapeutischen Effekte zu erfahren. Dabei werden zusätzliche Studien bzw. Metaanalysen zu den vielfältigen pharmakogenetischen Einflüssen und auch zum Nutzen und der Machbarkeit genetischer Testungen in der Statintherapie als nötig erachtet, bevor weitreichendere Empfehlungen zu genetischen Untersuchungen im Rahmen der Statintherapie vorgenommen werden können.

18. Fachinformation Crestor (Rosuvastatin). Stand August 2025; [www.fachinfo.de/fi/pdf/011530/crestor-r-5-mg-10-mg-20-mg-filmtabletten](http://www.fachinfo.de/fi/pdf/011530/crestor-r-5-mg-10-mg-20-mg-filmtabletten)

19. Su J et al.: ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis.

*Lipids Health Dis.* 2015;14:122; DOI: [10.1186/s12944-015-0114-2](https://doi.org/10.1186/s12944-015-0114-2)

20. Kasten A et al.: Understanding the impact of ABCG2 polymorphisms on drug pharmacokinetics: focus on rosuvastatin and allopurinol. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2024;20(6):519-528; DOI: [10.1080/17425255.2024.2362184](https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2362184)

[10.1002/cpt.2557](https://doi.org/10.1002/cpt.2557)

21. Cooper-DeHoff RM et al.: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007-1021; DOI: [10.1002/cpt.2557](https://doi.org/10.1002/cpt.2557)

## // Atomoxetin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation infolge des europäischen PSUR Single Assessment //

W. LÜTKEHERMÖLLE

J. ROTTHAUWE

C. BEHLES

B. SUMPFF

(BfArM)

**Im Rahmen des europäischen Verfahrens zur Bewertung der periodischen Sicherheitsberichte (PSUR Single Assessment) wurden für den Wirkstoff Atomoxetin auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation vorgenommen.<sup>1,2</sup> Der PRAC bewertete den Zusammenhang zwischen Atomoxetin und Fällen von aggressiver Verhaltensweise, Feindseligkeit und emotionaler Labilität, Serotoninsyndrom und Bruxismus.**

### **AGGRESSIVE VERHALTENSWEISE, FEINDESELIGKEIT UND EMOTIONALE LABILITÄT**

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden schwerwiegende Fälle beobachtet, die von körperlichen Übergriffen und bedrohlichem Verhalten bis hin zu Gedanken an selbst- oder fremdgefährdende Handlungen, einschließlich Mordgedanken, reichten.

Die Fachinformationen enthielten bereits Hinweise auf derartige unerwünschte Wirkungen, die nun um zusätzliche Informationen zu aggressiver Verhaltensweise, Feindseligkeit und emotionaler Labilität ergänzt wurden. Des Weiteren wird betont, dass Familienangehörige und Betreuende von Patientinnen und Patienten aufgefordert werden, bei signifikanten Stimmungsänderungen unverzüglich einen Arzt oder eine Ärztin zu konsultieren. Dieser muss dann entscheiden, ob eine Dosisanpassung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich ist.

### **PSUSA-VERFAHREN**

Insgesamt wurden 61 Fälle von Mordgedanken (englisch: „homicidal ideation“) und sieben Fälle von Mord (englisch: „homicide“) gemeldet, davon drei neue während der Fünfjahresberichtsperiode des PSUR. Dabei ist der Begriff „homicide ideation“ definiert als Gedanken über die Ausübung tödlicher Gewalt gegen bestimmte oder unspezifische Ziele – unabhängig davon, ob ein tatsächliches Tötungsdelikt stattgefunden hat oder nicht.<sup>3</sup>

In 28 der 61 Fälle wurde ein möglicher Zusammenhang mit Atomoxetin festgestellt, in zwei Fällen wurde er als wahrscheinlich eingestuft. Darunter befanden sich 27 Fälle mit positiver Dechallenge (Verminderung oder Aufhören der unerwünschten Reaktion nach Absetzen des Arzneimittels), einschließlich zweier Fälle mit positiver Rechallenge (erneutes Auftreten der Reaktion bei Wiederaufnahme der Behandlung). In 66 Prozent der Fälle, in denen ausreichend Informationen vorlagen, wurden auch andere mögliche Ursachen oder Risikofaktoren identifiziert.

In der europäischen Datenbank zu Nebenwirkungen EudraVigilance wurden 37 Berichte zu Mordgedanken erfasst, von denen elf als besonders relevant eingestuft wurden. Acht dieser Fälle wiesen eine positive Dechallenge auf, zwei eine positive Rechallenge.

In sieben der elf relevanten Fallberichte (Alter zwischen 7–13 Jahre) lagen Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens der Gewaltgedanken vor. Dabei wurde in der Mehrheit der Fälle über das Auftreten in der ersten Woche nach Aufnahme der Therapie mit Atomoxetin bzw. nach Dosiserhöhung berichtet.

Weltweit wurden seit Inverkehrbringen von Atomoxetin (2002) ca. 22,6 Millionen Patientinnen und Patienten mit Atomoxetin behandelt, davon insgesamt ca. 583.000 aus Deutschland. Die errechnete Frequenz für das Auftreten von „Mordgedanken“ unter Therapie mit Atomoxetin bzw. nach Dosiserhöhung ist als ein sehr seltenes Ereignis (0,0003 % entsprechend 68/22,6 Millionen) anzusehen.<sup>4</sup> Allerdings unterliegt diese Frequenzberechnung dem Vorbehalt des bekannten Underreporting (nicht alle aufgetretenen Nebenwirkungsmeldungen werden gemeldet).

### HINTERGRUNDINFORMATIONEN

Die Forschung zu Mordgedanken bei Kindern und Jugendlichen in den USA ist bislang aufgrund kleiner, klinischer und nicht repräsentativer Stichproben begrenzt. Dadurch fehlt eine umfassende, landesweit angelegte empirische Untersuchung, die eine präzise Einschätzung der Prävalenz und der zugrunde liegenden Risikofaktoren ermöglicht.<sup>4</sup>

Laut der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS)<sup>5</sup> haben einige Kinder und Jugendliche psychische Probleme, die sich in aggressiven Gedanken oder Verhaltensweisen äußern können. Die genauen Zahlen zu Mordgedanken sind jedoch oft nicht spezifisch ausgewiesen. Psychische Gesundheitsprobleme, familiäre Konflikte, Mobbing und andere belastende Lebensumstände erhöhen das Risiko für gewalttätige Gedanken und Verhaltensweisen, weshalb zahlreiche europäische Länder Präventionsprogramme zur Unterstützung der psychischen Gesundheit von Jugendlichen ins Leben gerufen haben.

Die einzige dem BfArM bekannte epidemiologische Erhebung zu diesem Thema zeigt, dass die Prävalenz von Mordgedanken bei Personen im Alter von 5–17 Jahren mit einer Rate von nur 0,09 Prozent der Notaufnahmen niedrig ist. Dabei scheint die Prävalenz von Mordgedanken mit zunehmendem Alter deutlich zu steigen. Nachdem sie ihren Höhepunkt im Alter von 14–15 Jahren erreicht hat, nehmen die „Gewaltfantasien“ jedoch wieder ab, bis das Ende der Adoleszenz erreicht ist.<sup>4</sup>

Laut Vaughn et al.<sup>6</sup> haben Jugendliche mit Verhaltensstörungen eine nahezu 15-mal höhere Wahrscheinlichkeit, Mordgedanken zu entwickeln. Bei Jugendlichen mit ADHS ist diese Wahrscheinlichkeit mehr als siebenmal so hoch, und Jugendliche mit anderen emotionalen oder Verhaltensproblemen zeigen eine zwei- bis viermal erhöhte Wahrscheinlichkeit, solche Gedanken zu hegen. Mordgedanken können dabei bei Kindern und Jugendlichen auf ein breites Spektrum an zugrunde liegenden psychiatrischen, psychologischen und psychopharmakologischen Faktoren hinweisen.

Auch Sun et al.<sup>7</sup> konnten in ihrer Studie feststellen, dass ADHS und andere Verhaltensstörungen (mit einem Odds Ratio von 4,01) als starke Prädiktoren für die Entwicklung von Mordgedanken identifiziert werden konnten. Das bedeutet, dass Jugendliche mit ADHS oder anderen Verhaltensstörungen ein viermal höheres Risiko haben, Mordgedanken zu entwickeln, als Jugendliche ohne diese Störungen.

Die häufig untersuchten Risikofaktoren, die das Auftreten von Tötungsdelikten bei Jugendlichen beeinflussen können, lassen sich nach Yuan et al. aus sozialökologischer Perspektive in drei Ebenen unterteilen:<sup>8</sup>

- Individuelle Ebene: Hierzu zählen soziodemografische Faktoren (z. B. Geschlecht, Alter, Rasse), physische und psychische Gesundheitsfaktoren (z. B. Krankheiten, Angststörungen, Verhaltens- und emotionale Störungen sowie Aggression) und andere Aspekte wie akademische Leistungen, exekutive Funktionen und der Besitz von Waffen.
- Familiäre Ebene: Diese umfasst Dysfunktionen im Haushalt, wie etwa gewalttätige oder kriminelle Familienmitglieder, das Haushaltseinkommen und psychische Erkrankungen der Eltern.

- Gemeinschafts- und Gesellschaftsebene: Hier spielen Faktoren wie Mitgliedschaften in Banden oder Gruppen sowie Einkommensungleichheit eine Rolle.

### INDIKATION UND KLINISCHER STELLENWERT VON ATOMOXETIN

Atomoxetin wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt. Es ist Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms und sollte nur unter der Anleitung eines Facharztes oder einer Fachärztin begonnen werden. Dabei wird empfohlen, regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen durchzuführen.

Entsprechend der S3-Leitlinie zu ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Stand 2017) sollen folgende Aspekte beachtet werden:

- [...] Zu Beginn einer medikamentösen Behandlung mit Stimulanzien, Atomoxetin oder Guanfacin soll bei jeder Veränderung der Dosierung (neben der Überprüfung der Wirksamkeit auf die ADHS-Symptomatik) eine engmaschige (z. B. wöchentliche) Überprüfung bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen durch eine Befragung des betroffenen Patienten und/oder einer Betreuungsperson erfasst und dokumentiert werden. [...]
- Auch im weiteren Verlauf sind regelmäßige Kontrollen der Wirksamkeit und Erfassung unerwünschter Wirkungen der Medikation notwendig. Mindestens alle sechs Monate soll überprüft werden, ob eine weitere Verabreichung indiziert ist.
- Einmal jährlich soll die Indikation für die Fortführung der medikamentösen Behandlung im Rahmen einer behandlungsfreien Zeit überprüft werden.

### SEROTONINSYNDROM

Des Weiteren wurde in die Fach- und Gebrauchsinformation der Hinweis aufgenommen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln oder bei Überdosierung ein Serotoninsyndrom auftreten kann.

Es wurde in insgesamt 20 Fällen ein Serotoninsyndrom im Zusammenhang mit Atomoxetin gemeldet, davon 17 schwerwiegende. In neun der schwerwiegenden Fälle wurde über eine positive Dechallenge berichtet, einschließlich sieben Fälle, in denen über eine Überdosierung oder serotonerge Begleitmedikation berichtet wurde. In der Literatur wurden vier Fälle von Serotoninsyndrom im Zusammenhang mit Atomoxetin berichtet. In mindestens zwei dieser Fälle lag eine Überdosis bzw. serotonerge Begleitmedikation vor.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atomoxetin und anderen serotonergen Arzneimitteln (z. B. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI], selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer [SSRI], andere SNRI, Triptane, Opioide sowie trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva) wurde von einem Serotoninsyndrom berichtet. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atomoxetin und einem serotonergen Arzneimittel notwendig ist, muss darauf geachtet werden, die Symptome eines Serotoninsyndroms rechtzeitig zu erkennen. Diese Symptome können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen. Dabei kann eine Kombination der folgenden Symptome auftreten: Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Koordinationsstörungen und Steifheit, Halluzinationen, Koma, schneller Herzschlag, erhöhte Körpertemperatur, schnelle Blutdruckschwankungen, Schwitzen, Hitzewallungen, Zittern, überaktive Reflexe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

## REFERENZEN

1. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2025/RI-atomoxetin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2025/RI-atomoxetin.html)
2. AKDÄ: Änderung der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund von PSUR Single Assessment-Verfahren. Drug Safety Mail 2025-06 vom 07.02.2025; [www.akdae.de/arsneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2025-06](http://www.akdae.de/arsneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2025-06)
3. DeLisi et al: The criminology of homicidal ideation: Associations with criminal careers and psychopathology among federal correctional clients. *Am J Crim Justice*. 2017;42:554-573
4. [Lilly] Eli Lilly and Company. January 2024. PSUR-PBRER for LY139603
5. Robert Koch-Institut (Hrsg): Psychische Gesundheit in Deutschland. Erkennen – Bewerten – Handeln. Schwerpunktbericht Teil 2 – Kindes- und Jugendalter. Fokus: Psychische Auffälligkeiten gemäß psychopathologischem Screening und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Berlin 2021; DOI: 10.25646/9579
6. Vaughn MG et al.: Homicidal ideation among children and adolescents: evidence from the 2012-2016 nationwide Emergency Department Sample. *J Pediatric*. 2020;219:216-222; DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.12.045
7. Sun C-F et al.: Homicidal ideation and psychiatric comorbidities in the inpatient adolescents aged 12–17. *Front. Psychiatry*. 2022;13:933524; doi:10.3389/fpsy.2022.933524
8. Yuan MY et al.: Exploring the correlates of homicidal ideation in Chinese early adolescents: A network analysis. *J Affect Disord*. 2022;314:241-248; DOI:10.1016/j.jad.2022.07.032.

Patientinnen und Patienten sollten sofort einen Arzt oder eine Ärztin kontaktieren oder in das nächstgelegene Krankenhaus gehen, wenn sie glauben, dass bei ihnen ein Serotonin Syndrom vorliegt.

Falls ein Serotonin Syndrom vermutet wird, muss je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

## BRUXISMUS

Bruxismus (Zähneknirschen oder -pressen) wird in die Fach- und Gebrauchsinformation für pädiatrische Patientinnen und Patienten neu in der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen.

Kumulativ wurden 86 Fälle von einem pharmazeutischen Unternehmer berichtet, davon vier neue während der Berichtsperiode des PSUR. In 15 Fällen wurde ein Kausalzusammenhang mit Atomoxetin als möglich und in vier Fällen als wahrscheinlich beurteilt. In elf Fällen lag eine positive Dechallenge und in vier eine positive Rechallenge vor.

In EudraVigilance fanden sich 15 Berichte, einschließlich vier Fälle mit positiver Dechallenge aus der Literatur.

## // Pharmakovigilanzbericht zur Anwendung der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.12.2024 //

D. MENTZER

L. KOPP

(PEI)

Vom 27.12.2020 bis zum 31.12.2024 wurden mehr als 197.033.944 Impfungen zum Schutz vor COVID-19 durchgeführt. Eine genaue Anzahl der verimpften Dosen bis zum Stichtag der Auswertung liegt dem Paul-Ehrlich-Institut nicht vor, da das Digitale Impfmonitoring (DIM) des Robert Koch-Instituts (RKI) für die COVID-19-Impfstoffe nur bis zum 08.07.2024 erfolgte. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im selben Zeitraum 350.868 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemeldet. Von ihnen wurden 63.909 (18,2%) entsprechend der Kriterien im Deutschen Arzneimittelgesetz (§4 [13] AMG) als schwerwiegend definiert. Die Melde-rate von Verdachtsfällen einer Nebenwirkung betrug für alle COVID-19-Impfstoffe zusammen 1,78 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für Verdachtsfälle mit schwerwiegenden Nebenwirkungen 0,32 Meldungen pro 1.000 Impfdosen. Eine Auswertung zu Meldungen von chronischem Müdigkeitssyndrom und Long-COVID-ähnlichen Beschwerden nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen ans Paul-Ehrlich-Institut und ein Vergleich mit internationalen Meldungen in der Nebenwirkungsdatenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur hat bis zum Datum dieser Auswertung kein Risikosignal ergeben. Seit dem letzten Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts mit Stichtag vom 31.03.2023 wurden keine neuen Risikosignale in der Anwendung der COVID-19-Impfstoffe identifiziert.

### HINTERGRUND

Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung sind ein wichtiges Instrument, um zeitnah neue Risikosignale detektieren zu können. Von Ausnahmen wie beispielsweise Lokalreaktionen an der Impfstelle oder anaphylaktische Reaktionen unmittelbar nach der Impfung abgesehen, sind Spontanmeldungen allerdings nicht geeignet, um die Kausalität der berichteten unerwünschten Reaktion mit der Impfung oder ihre Häufigkeit festzustellen.

Für den Fall, dass neue Risikosignale detektiert werden, ist es unerlässlich, weiterführende Untersuchungen, wie z. B. Beobachtungsstudien, durchzuführen, um ein mögliches Risikosignal zu quantifizieren bzw. zu widerlegen. Seit dem ausführlichen Bericht über das Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe mit den Meldedaten 31.03.2023<sup>1</sup> wurden keine neuen Risikosignale zu den verimpften COVID-19-Impfstoffen detektiert. Daher wird in diesem Bericht nur eine aktualisierte Übersicht zu den gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfung dargestellt.

Zusätzlich zu einer aktualisierten Übersicht aller bis zum 31.12.2024 an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfung wird eine gesonderte Auswertung zu Meldungen von Verdachtsfällen, in denen die betroffenen Personen nach Impfung gestorben sind, dargestellt.

Auch wird eine aktualisierte Übersicht zu den Meldungen von Verdachtsfällen präsentiert, in denen Erkrankungen bzw. Beschwerden wie das chronische Ermüdungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgische Enzephalomyelitis, CFS/ME), das posturale Tachykardiesyndrom (POTS), Post-Exertionelle Malaise (PEM, Unwohlsein nach Belastung) oder das postakute COVID-19-Syndrom gemeldet wurden.

Dabei werden ebenfalls Meldungen vorgestellt, die als Verdachtsfall einer Nebenwirkung das sogenannte Post Vaccination Syndrome (Post-Vac-Syndrom) berichtet haben.

Darüber hinaus werden die 30 am häufigsten gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von besonderem Interesse (advers events of special interest, AESI) präsentiert und den Melderaten der AESI gegenübergestellt, die bis zum 31.03.2023 an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet worden waren.

Dieser Bericht geht nicht auf alle bekannten Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfungen wie beispielsweise vorübergehende lokale Reaktionen an der Impfstelle oder transiente systemische Reaktionen ein, die bereits im Rahmen der Zulassungsstudien gut untersucht worden sind. Auch nichtschwerwiegende und/oder transiente unerwünschte Reaktionen, die nach der Zulassung beobachtet wurden und inzwischen in der jeweiligen Fachinformation aufgeführt sind, werden nicht dargestellt.

Die Bearbeitung und Bewertung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen wurde an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben (siehe Methodik in<sup>2</sup> oder Sicherheitsberichte zu COVID-19-Impfstoffen<sup>3</sup>).

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ergibt sich aus der Zahl der kumulativen Einzelfallberichte zum Zeitpunkt der Auswertung in Relation zu den vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Zahlen der bis dahin erfolgten Impfungen mit den einzelnen Impfstoffen zum selben Zeitpunkt. Am 08.07.2024 wurde das digitale Impfmonitoring (DIM) eingestellt. Bis zum 08.07.2024 hat das RKI über das DIM 197.033.944 Impfungen registriert, sodass in diesem Bericht nur auf Basis dieser Angaben die Melderate berechnet werden kann. Der dadurch entstehende Fehler ist jedoch zu vernachlässigen, denn in dem Zeitraum vom 8.7.2024 bis zum 31.12.2024 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut nur 1.910 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen gemeldet. In 150 dieser 1.910 Verdachtsfälle lag das Datum der Impfung nach dem 08.07.2024, sodass die Berechnung der Melderaten in diesem Bericht nur eine geringfügige Überschätzung darstellt.

### NEBENWIRKUNGEN – SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS – AESI

**Nebenwirkungen** sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen.<sup>4</sup>

**Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** (serious adverse event) ist wie folgt definiert: „Jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das unabhängig von der Dosis eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt, lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt“, wobei dieses medizinische Vorkommnis nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung (hier der Impfung) stehen muss.<sup>5</sup>

Hingegen wird „**severe**“, also **schwer**, als Einordnung des Schweregrads eines medizinischen Vorkommnisses verwendet (z. B. mildes, moderates oder schweres Fieber).

Bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe und ihre Häufigkeit werden in den entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen Impfstoffprodukte genannt. Für die in Europa zugelassenen Impfstoffe können die Fachinformationen auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts abgerufen werden.<sup>6</sup>

Aufgrund behördlicher Konvention werden **unerwünschte Reaktionen von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI)** grundsätzlich als schwerwiegend klassifiziert, auch wenn sie nicht der gesetzlichen Definition im Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 entsprechen.



## ÜBERSICHT DER SPONTANMELDUNGEN ÜBER DEN VERDACHT EINER NEBENWIRKUNG AUS DEUTSCHLAND

Das Paul-Ehrlich-Institut hat bis zum 31.12.2024 insgesamt 350.868 Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach COVID-19-Impfstoffen erhalten. Auf Basis der verfügbaren Informationen zu den verabreichten Impfdosen von COVID-19-Impfstoffen in Deutschland ergibt sich damit eine Melderate von Nebenwirkungen von 1,78 pro 1.000 COVID-19-Impfungen.

**Tabelle 1: Übersicht über die kumulative Anzahl der Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland für die COVID-19-Impfstoffe sowie die Melderate bezogen auf 1.000 Impfungen seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.12.2024**

Auswertung Stand 31.12.2024	Impfdosen nach DIM*	Anzahl Verdachtsfälle gesamt (n)	Melderate Verdachtsfälle pro 1.000 Impfungen	Anzahl der Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen (n)	Melderate Verdachtsfälle schwerwiegende Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	138.487.852	214.220	1,55	43.651	0,32
Comirnaty Original/ Omicron BA.1	183.896	253	1,38	103	0,56
Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5	1.599.396	1.355	0,85	416	0,26
Comirnaty Omicron XBB.1.5	4.207.954	388	0,09	165	0,04
Comirnaty JN.1	nicht erfasst	126	–	32	–
Comirnaty KP.2	nicht erfasst	15	–	5	–
Spikevax	31.742.115	64.564	2,03	8.466	0,27
Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1	34.806	42	1,21	20	0,57
Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5	24.757	18	0,73	11	0,44
Spikevax JN.1	nicht erfasst	4	–	0	–
Vaxzevria	12.805.337	54.673	4,27	7.944	0,62
Jcovden	3.768.545	12.177	3,23	1.943	0,52
Nuvaxovid	161.076	981	6,09	171	1,06
Valneva	8.151	6	0,74	2	0,25
VidPrevtyN Beta	415	1	2,41	1	2,41
COVID-19-Impfstoff (n. n. b)**	nicht erfasst	2.045	–	979	–
alle COVID-19-Impfungen	197.033.944	350.868	1,78	63.909	0,32

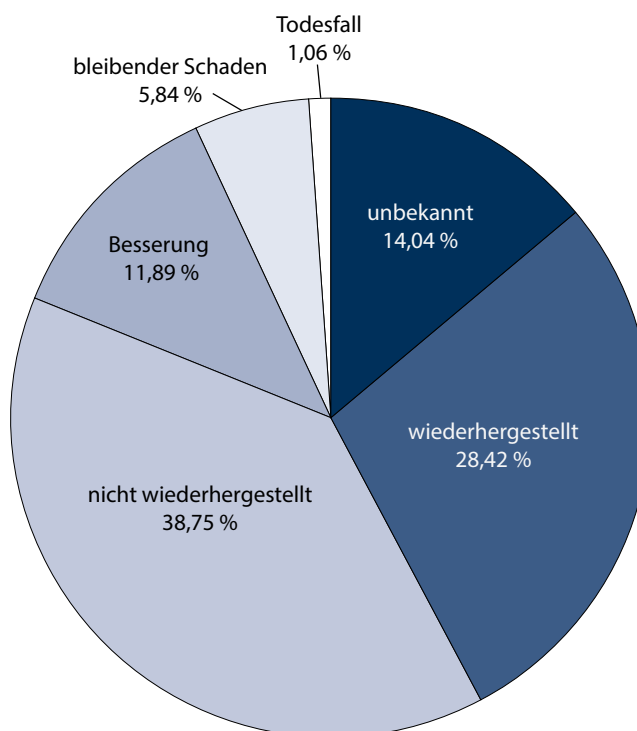
\*Informationen zu den verimpften Dosen von COVID-19-Impfstoffen sind nur bis zum 08.07.2024 verfügbar.

\*\*Wenn bei Meldungen von Verdachtsfällen ein COVID-19-Impfstoff gemeldet wurde, der keinem in Deutschland zugelassenen Impfstoff eindeutig zugeordnet werden konnte, wird dieser als COVID-19-Impfstoff (n. n. b. => nicht näher bezeichnet) aufgeführt.

Bei der Interpretation der Melderaten von Verdachtsfällen ist zu beachten, dass aus den Melderaten von Verdachtsfällen nicht auf Häufigkeiten tatsächlicher Nebenwirkungen geschlossen werden kann. Außerdem sind auf der Grundlage dieser Zahlen nicht ohne Weiteres Vergleiche zwischen einzelnen Impfstoffen möglich, da viele Faktoren – nicht zuletzt die mediale öffentliche Aufmerksamkeit – die Melderate von Verdachtsfällen beeinflussen können.

### AUSGANG DER UNERWÜNSCHTEN REAKTION

Abbildung 1 stellt den Gesundheitszustand bzw. den Ausgang der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach COVID-19-Impfung auf Basis der zuletzt gemeldeten Information zu dem Verdachtsfall dar.



**Abbildung 1:**  
Ausgang der gemeldeten  
unerwünschten Reaktionen  
auf Fallebene nach allen  
COVID-19-Impfstoffen von  
Beginn der Impfkampagne bis  
zum 31.12.2024

Der Vergleich dieser Auswertung mit den Ergebnissen im letzten Sicherheitsbericht mit Stichtag 31.03.2023 zeigt keine signifikanten Unterschiede.

### GEMELDETE VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN NACH IMPFUNGEN MIT EINEM COVID-19-IMPSTOFF

Mit dem Stichtag 31.12.2024 wurden in den gemeldeten Verdachtsfällen insgesamt 1.012.986 unerwünschte Reaktionen (Nebenwirkungen) berichtet, die sich auf 6.466 unterschiedliche Reaktionen verteilen. Davon wurden 2.065 verschiedene Reaktionen jeweils nur einmal berichtet. Die 40 am häufigsten berichteten Reaktionen repräsentieren ca. 74 Prozent aller gemeldeten Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfung.

Bekannte, auch sehr seltene Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe sind in den Fachinformationen bzw. Produktinformationen (Kapitel 4.8. Nebenwirkungen) zu jedem Impfstoff dokumentiert.<sup>6</sup>

Die dort genannten Häufigkeiten einzelner Nebenwirkungen basieren auf den Ergebnissen der klinischen Studien, die im Rahmen der Zulassung oder nach Marktzulassung dieser Impfstoffe durchgeführt wurden. Zudem werden Informationen aus der Literatur herangezogen und sofern die Ergebnisse auf Basis von kontrollierten Beobachtungsstudien bestätigt wurden, mit einer entsprechenden Angabe zur Häufigkeit in die Fachinformation übernommen, wenn es sich um eine vorher nicht bekannte Nebenwirkung handelt.

Für die mRNA-COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sowie die jeweiligen Variantenimpfstoffe wurde zum Beispiel die schwerwiegende Nebenwirkung Myo-/Perikarditis nach der Zulassung in die Fachinformation aufgenommen. In Ausgabe 01/2023 des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit wurde eine ausführliche Literaturübersicht zur Risikoanalyse bezüglich des Auftretens einer Myokarditis und/oder Perikarditis für die beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax veröffentlicht.<sup>7</sup>

### **NEBENWIRKUNGEN DER COVID-19-IMPSTOFFE VON BESONDEREM INTERESSE**

Die Definition einer Nebenwirkung von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) erfolgt durch ein internationales Expertengremium<sup>8</sup> auf Basis der zum Zeitpunkt der Definition vorliegenden Erkenntnisse, die für die Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen als ein wissenschaftliches und medizinisches Ereignis definiert wurden. Die AESI sind demnach Ereignisse, die, sollte sich ein Zusammenhang mit der Impfung als wahrscheinlich erweisen, einen signifikanten Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Profil des Impfstoffes haben könnten und somit möglicherweise weitere Maßnahmen oder Untersuchungen erforderlich machen würden, um das unerwünschte Ereignis (AESI) weiter zu charakterisieren oder das Risiko zu minimieren.

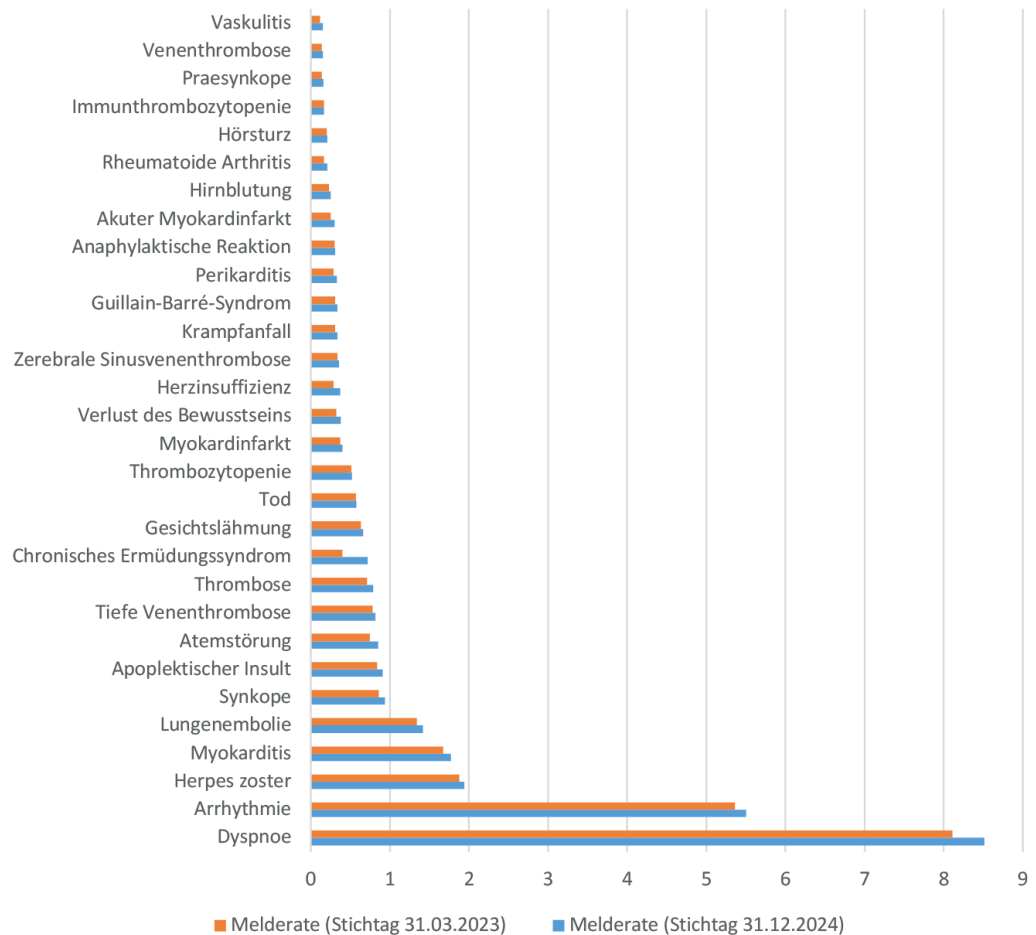
Aufgrund dieser Definition und den wissenschaftlichen Erkenntnissen zu einem Impfstoff werden die entsprechenden unerwünschten Reaktionen von besonderem Interesse (AESI) grundsätzlich als schwerwiegend klassifiziert, auch wenn sie nicht der gesetzlichen Definition im Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 entsprechen.

In Tabelle 2 auf Seite 20 werden die 30 am häufigsten berichteten AESI dargestellt, die bis zum 31.12.2024 in den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach COVID-19-Impfung an das Paul-Ehrlich-Institut berichtet wurden, und mit den AESI verglichen, die bis zum 31.03.2023 im Paul-Ehrlich-Institut registriert wurden.

Im Vergleich zu den Daten zu AESI, die für den Sicherheitsbericht mit Stichtag 31.03.2023 erstellt worden waren, zeigt sich eine weitgehend identische Reihenfolge der 30 am häufigsten gemeldeten AESI nach COVID-19-Impfung (siehe Abbildung 2, Seite 21). Eine Ausnahme zeigt sich bei den Meldungen mit Verdachtsfällen, in denen ein chronisches Ermüdungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrom) nach der COVID-19-Impfung gemeldet wurde. Die Anzahl der Meldungen ist zwar von 761 auf 1.410 Verdachtsfälle angestiegen. Hierbei ist zu beachten, dass von den 649 gemeldeten Verdachtsfällen, die seit dem 31.03.2023 gemeldet wurden, nur drei Verdachtsfälle in dem Zeitraum vom 1.4.2023 bis 31.12.2024 geimpft wurden. Bei 319 dieser 646 Verdachtsfälle, die nach dem 01.04.2023 an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet wurden und bei denen das Impfdatum vor dem 31.03.2023 liegt, liegen dem Paul-Ehrlich-Institut keine Informationen zum Zeitpunkt der Impfung oder zum Zeitpunkt des Beginns der Nebenwirkung vor. Die Personen zu den verbleibenden 327 Meldungen eines Verdachtsfalls wurden vor dem 31.01.2023 geimpft. Bei einer angenommenen Hintergrundinzidenz von 2,66 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung<sup>9</sup> ist die Melderate von 0,72 bezogen auf 100.000 Impfungen weiterhin unauffällig.

**Tabelle 2: Die 30 am häufigsten gemeldeten AESI und die Melderate pro 100.000 Impfungen**

gemeldete Reaktion (AESI)	Auswertung mit Stichtag 31.12.2024		Auswertung mit Stichtag 31.03.2023	
	Anzahl	Melderate	Anzahl	Melderate
Dyspnoe	16.774	8,51	15.587	8,11
Arrhythmie	10.829	5,5	10.306	5,36
Herpes zoster	3.828	1,94	3.623	1,88
Myokarditis	3.493	1,77	3.208	1,67
Lungenembolie	2.802	1,42	2.568	1,34
Synkope	1.853	0,94	1.646	0,86
apoplektischer Insult	1.797	0,91	1.610	0,84
Atemstörung	1.669	0,85	1.435	0,75
tiefe Venenthrombose	1.617	0,82	1.490	0,78
Thrombose	1.561	0,79	1.371	0,71
chronisches Ermüdungssyndrom	1.410	0,72	761	0,4
Gesichtslähmung	1.298	0,66	1.210	0,63
unklarer Tod	1.133	0,58	1.101	0,57
Thrombozytopenie	1.017	0,52	972	0,51
Myokardinfarkt	785	0,4	710	0,37
Verlust des Bewusstseins	751	0,38	616	0,32
Herzinsuffizienz	731	0,37	566	0,29
zerebrale Sinusvenenthrombose	705	0,36	652	0,34
Krampfanfall	678	0,34	587	0,31
Guillain-Barré-Syndrom	676	0,34	592	0,31
Perikarditis	645	0,33	565	0,29
anaphylaktische Reaktion	602	0,31	576	0,3
akuter Myokardinfarkt	591	0,3	478	0,25
Hirnblutung	483	0,25	433	0,23
rheumatoide Arthritis	414	0,21	318	0,17
Hörsturz	412	0,21	380	0,2
Immunthrombozytopenie	344	0,17	322	0,17
Praesynkope	325	0,16	263	0,14
Venenthrombose	303	0,15	268	0,14
Vaskulitis	294	0,15	232	0,12



**Abbildung 2:**  
Melderate der 30 am  
häufigsten gemeldeten  
AESI-Daten mit Stichtag  
31.03.2023 und 31.12.2024  
im Vergleich

### VERDACHTSFÄLLE EINER NEBENWIRKUNG MIT TÖDLICHEM AUSGANG NACH IMPFUNG MIT EINEM COVID-19-IMPfstOFF

Seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2024 sind in der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts insgesamt 3.717 Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang zu COVID-19-Impfstoffen eingegangen.

Von diesen 3.717 Fällen wurden 394 Fälle nicht primär an das Paul-Ehrlich-Institut übermittelt, sondern an die Zulassungsinhaber der entsprechenden Impfstoffe gemeldet. Diese Verdachtsfallmeldungen werden durch die Zulassungsinhaber an die Datenbank der Europäischen Arzneimittelbehörde übertragen und fließen routinemäßig in die Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts ein. Bei diesen Fällen handelt es sich größtenteils um Duplikate von Verdachtsfällen, die das Paul-Ehrlich-Institut auch direkt erhalten hatte. Die Identifizierung der Duplikate ist sehr zeitaufwändig und teils erst nach Erhalt weiterer Informationen eindeutig möglich. Bei Zusammenführung der Duplikate unter den von den Zulassungsinhabern gemeldeten Fällen mit Verdachtsfällen aus der Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts muss zudem beachtet werden, dass die Zusammenführung in Absprache mit der Europäischen

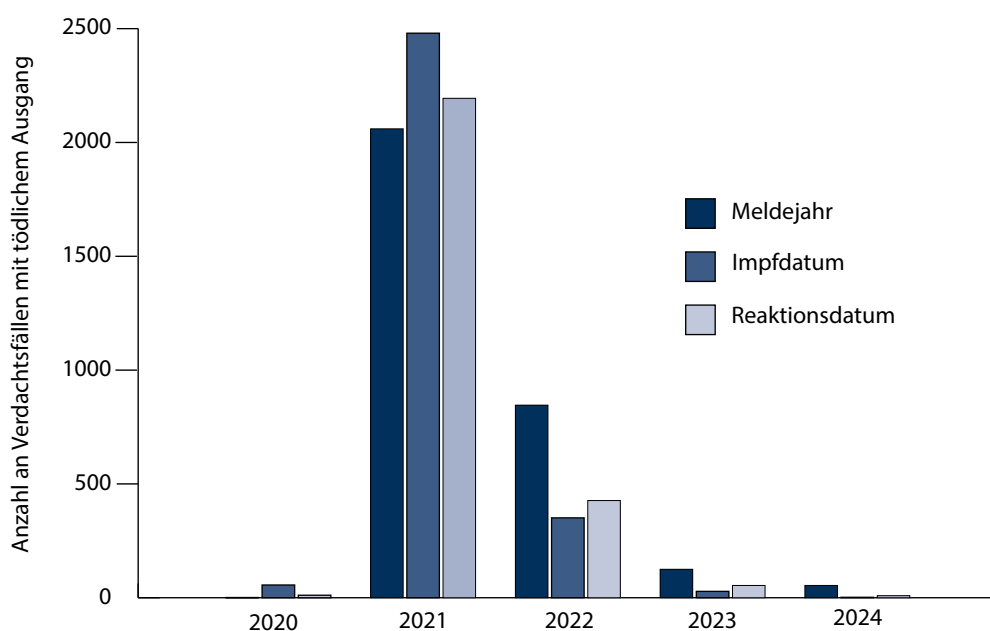
Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt werden muss, da ansonsten die von den Zulassungsinhabern gemeldeten Fälle beim nächsten Re-Routing wieder in die Datenbank des Paul-Ehrlich Instituts übermittelt werden. Da diese Prozesse nicht zeitnah umzusetzen sind und die hohe Anzahl an Duplikaten die Auswertungen verfälschen würde, wurden die von der Industrie parallel gemeldeten Fälle in der hier präsentierten Analyse ausgeschlossen. Diese Auswertung fokussiert sich damit auf jene Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang, die primär an das Paul-Ehrlich-Institut übermittelt wurden. In der kontinuierlich durchgeführten Analyse nach Risikosignalen werden hingegen alle Verdachtsfälle einer Nebenwirkung berücksichtigt.

Von den 3.323 Verdachtsfällen mit tödlichem Ausgang, die direkt an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet wurden, wurden 203 Verdachtsfälle als Duplikate identifiziert und die entsprechenden Verdachtsfälle zusammengeführt. Bei 25 Verdachtsfällen handelt es sich um nullifizierte Meldungen, da sich bei ihnen durch nachträglich erhaltene Informationen herausstellte, dass der Verdachtsfall an sich invalide ist oder durch die meldende Person die Meldung zurückgezogen worden war. Zudem wurden vier Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang als Meldung eines Aborts identifiziert, die fälschlicherweise als Todesfälle klassifiziert wurden. Weitere fünf Verdachtsfälle wurden im Rahmen einer Studie und nicht im Rahmen des Spontanmeldesystems gemeldet und daher ebenso in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Damit wurden 3.086 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang nach Verabreichung eines COVID-19-Impfstoffes primär an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet, als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang klassifiziert und in die nachfolgend präsentierte Analyse einbezogen.

Die meisten Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang wurden für die Jahre 2021 (2.060 Fälle) und 2022 (846 Fälle) gemeldet. Auffällig ist, dass es sich bei vielen Meldungen um Nachmeldungen handelt (siehe Abbildung 3). So erhielt das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2024 54 Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang. Nur zwei dieser Verdachtsfallmeldungen bezogen sich auf Todesfälle mit Impfdatum im Jahr 2024. Alle anderen im Jahr 2024 gemeldeten Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang bezogen sich auf Impfungen in den Vorjahren, vor allem in den Jahren 2021 und 2022.

**Abbildung 3:**  
Anzahl von Verdachtsfällen mit tödlichem Ausgang; Angabe von Meldejahr, Impfdatum (Jahr) und Reaktionsdatum (Jahr), sofern vorhanden



Diese Verschiebung und die geringe Anzahl an Verdachtsfallmeldungen, die Impfungen oder Ereignisse im Jahr 2024 betreffen, machen deutlich, dass keine akuten, neu auftretenden Sicherheitsaspekte für die COVID-19-Impfstoffe identifiziert wurden. Das Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe kann den verfügbaren Daten zufolge als konstant angesehen werden.

In 54,18 Prozent der Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang war als betroffene Person ein männlicher Patient angegeben und in 44,04 Prozent ein weiblicher Patient. In 1,78 Prozent der Verdachtsfälle ist das Geschlecht der betroffenen Person unbekannt. Der größte Teil der betroffenen Personen gehörte zur Altersgruppe der Älteren mit 65 Jahren und älter (52,53 %). Bei 19,90 Prozent handelte es sich um Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Zehn Verdachtsfälle (0,32 %) betreffen Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren, ein Verdachtsfall betrifft ein achtjähriges Kind (0,03 %) und drei Verdachtsfälle betreffen Kleinkinder unter einem Jahr (0,10 %). Es ist zu beachten, dass bei den drei Verdachtsfällen bei Kleinkindern unter einem Jahr die Mutter die Impfung während der Schwangerschaft erhalten hatte und nicht das Kind selbst geimpft wurde. In 27,12 Prozent sind das Alter und die Altersgruppe der betroffenen Personen unbekannt. Die Altersspanne der Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang reicht von einem Tag bis zu einem Alter von 105 Jahren (Mittelwert  $70,81 \pm 17,59$  Jahre). Dieser recht hohe Mittelwert des Alters zeigt, dass die Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang vor allem ältere Menschen betreffen. Da ältere Menschen im Rahmen gesundheitlicher Einschränkungen durch das Alter eher versterben, entspricht diese Altersverteilung dem erwarteten Alter für ein Versterben. Somit ist kein erhöhtes Versterben in der jüngeren Altersgruppe durch die COVID-19-Impfstoffe ersichtlich.

Die bei den gemeldeten Verdachtsfällen mit tödlichem Ausgang genannten Impfstoffe über alle Meldejahre und spezifisch für die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang im Meldejahr 2024 sind in Tabelle 3, Seite 24, dargestellt.

74 der gemeldeten Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang (2,40 %) wurden nach dem Algorithmus der Kausalitätsbewertung der WHO für Impfstoffe als konsistent bewertet. Das heißt, dass in diesen Verdachtsfällen mit tödlichem Ausgang ein kausaler Zusammenhang zur stattgefundenen Impfung möglich oder wahrscheinlich ist. Diese Zahl ist geringer als die Anzahl der als konsistent bewerteten Todesverdachtsfallmeldungen aus vorherigen Sicherheitsberichten, da es sich bei einigen der zuvor als konsistent eingestufteten Todesverdachtsfallmeldungen um Duplikate handelte, die zusammengeführt wurden, oder da sich die Bewertung der Kausalität auf Basis weiterer erhaltener Informationen in einigen Todesverdachtsfällen geändert hat.

Bei den Verdachtsfallmeldungen der Zulassungsinhaber, die über die Nebenwirkungsdatenbank der EMA an das Paul-Ehrlich-Institut übertragen worden waren, sind drei Verdachtsfälle mit tödlichem Ausgang von den Zulassungsinhabern mit einer Bewertung als konsistent eingestuft. Keine der Todesverdachtsfallmeldungen, die im Jahre 2024 gemeldet wurden, wurden mit konsistent bewertet.

Von den 74 Verdachtsfallmeldungen, die mit der Kausalität konsistent bewertet wurden, wurden 36 Fälle (48,65 %) mit der Anwendung des Impfstoffs Vaxzevria, 28 Fälle (37,84 %) mit der Anwendung von Comirnaty und jeweils fünf Verdachtsfälle mit der Anwendung der Impfstoffe Spikevax und JCOvden (je 6,76 %) gemeldet.

Insgesamt wurden 464 Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang als inkonsistent eingeordnet (15,04 %) und 2.423 Verdachtsfallmeldungen mit nicht klassifizierbar bewertet (78,52 %). Von allen im Jahr 2024 erhaltenen Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang wurden 28 (51,85 %) als inkonsistent bewertet und 24 (44,44 %) als nicht klassifizierbar eingestuft.

**Tabelle 3: Anzahl und Anteil an Verdachtsfällen mit tödlichem Ausgang nach Impfstoff für alle Meldejahre und für Verdachtsfälle, die im Jahr 2024 gemeldet wurden**

Impfstoff	Alle Meldejahre (2020–2024)		Meldejahr 2024	
	Anzahl Verdachtsfälle (n)	Anteil Verdachtsfälle (%)	Anzahl Verdachtsfälle (n)	Anteil Verdachtsfälle (%)
Comirnaty	2.133	69,12	27	50,00
Spikevax	311	10,08	7	12,96
Vaxzevria	320	10,37	5	9,26
JCovden	63	2,04	0	0
Comirnaty Original/ Omicron BA.1	6	0,19	0	0
Comirnaty Omicron BA.4-5	32	1,04	1	1,85
Comirnaty Omicron XBB.1.5	23	0,75	6	11,11
Comirnaty Omicron JN.1	1	0,03	1	1,85
Spikevax bivalent Ori- ginal/Omicron BA.1	2	0,06	1	1,85
Corona Impfstoff (n. n. b.)*	195	6,32	6	11,11

\*Wenn bei Meldungen von Verdachtsfällen ein COVID-19-Impfstoff gemeldet wurde, der keinem in Deutschland zugelassenen Impfstoff eindeutig zugeordnet werden konnte, wird dieser als COVID-19-Impfstoff (n. n. b. => nicht näher bezeichnet) aufgeführt.

Aus der Kausalitätsbewertung der einzelnen Verdachtsfallmeldungen mit tödlichem Ausgang sowie auf Basis der weiteren regulär durchgeführten Analysen zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe ist aktuell kein Risikosignal auf ein bisher unbekanntes Sicherheitsrisiko erkennbar.

Wichtig ist generell zu beachten, dass das Vorliegen eines oder mehrerer Verdachtsfallmeldungen zu einem gewissen Ereignis, auch mit tödlichem Ausgang, in zeitlicher Nähe zu einer Impfung nicht automatisch ein kausaler Zusammenhang zwischen dem gemeldeten Ereignis beziehungsweise dem Ausgang des gemeldeten Verdachtsfalls und der Verabreichung des Impfstoffes besteht. Ein Großteil der gemeldeten Verdachtsfälle mag in zeitlicher Nähe mit einer COVID-19-Impfung aufgetreten sein, allerdings lässt sich in vielen Verdachtsfällen das aufgetretene Ereignis durch andere Faktoren, wie vorliegende Vor- oder Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen erklären. Zudem liegen bei einer erheblichen Anzahl von Verdachtsfällen nur limitierte Informationen vor, was eine endgültige Bewertung der Kausalität eines Verdachtsfalls nicht ermöglicht.



### POST-COVID-NACH-IMPfung-SYNDROM (PCVS- POST-COVID VACCINATION SYNDROM)

In der Öffentlichkeit in Deutschland wird intensiv diskutiert, ob COVID-19-Impfungen zu andauernden Beschwerden vergleichbar Long COVID nach Infektion mit SARS-CoV-2 führen könnten.

Erneut wurde zu diesem Thema eine Auswertung der Nebenwirkungsdatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts durchgeführt. Es wurden Meldungen berücksichtigt, die folgende Reaktionen und Beschwerden enthielten:

- chronisches Ermüdungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgische Enzephalomyelitis, CFS/ME)
- posturales Tachykardiesyndrom (POTS)
- Post-Exertionelle Malaise (PEM, Unwohlsein nach Belastung)
- postakutes COVID-19-Syndrom (Post Vaccination Syndrome)

Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Begriff Post Vaccination Syndrome (Post-Vac) für alle Impfstoffe gilt, auch für Nicht-COVID-19-Impfstoffe. Der Begriff umfasst sowohl kurz- als auch langdauernde Reaktionen nach einer Impfung und ist nicht automatisch gleichbedeutend mit dem in Deutschland in der Öffentlichkeit verwendeten Begriff „Post-Vac“.

Der Begriff „Post-Vac“ stellt keine medizinisch definierte Bezeichnung einer Erkrankung dar und unterliegt keiner eindeutigen Falldefinition für die Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung eines Impfstoffs. Beispielsweise haben Finsterer und Scorza den Begriff „Long-/Post-COVID Vaccination Syndrome“ basierend auf wenigen Einzelfällen geprägt,<sup>10</sup> der jedoch ebenfalls nicht definiert ist und keinen Code in der international für Zwecke der Pharmakovigilanz verwendeten MedDRA-Terminologie hat.

Unter dem in Deutschland verwendeten Begriff „Post-Vac“ werden nach den vorliegenden Erkenntnissen verschiedene Beschwerden beschrieben, wie sie auch mit Long-COVID-/Post-COVID-Syndrom in Verbindung gebracht werden. Zu diesen Verdachtsfällen werden überdurchschnittlich viele verschiedene Symptome pro Verdachtsfall gemeldet, die ohne weitere diagnostische Angaben schwer einem Syndrom zugeordnet werden können. Sehr häufig fehlen bei den o. g. Verdachtsfallmeldungen wichtige klinische Informationen, insbesondere zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome und der Dauer bzw. ob die Symptome noch vorliegen, sodass die diagnostische Sicherheit der berichteten Gesundheitsstörungen in den meisten Fällen nicht beurteilt werden kann. Auch eine Koinzidenz zu einer COVID-19-Infektion ist oft nicht beurteilbar.

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2024 insgesamt 2.588 Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, denen mindestens einer der MedDRA Preferred Terms (PTs) Chronic Fatigue Syndrome (chronisches Ermüdungssyndrom, CFS, PT 10008874), Post Vaccination Syndrome (PT 10036242), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, POTS, PT 10063080) und Post-Acute COVID-19 Syndrome (Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT 10085503), Post-exertional Malaise (LLT 10069634) zugeordnet werden kann (siehe Tabelle 4, Seite 26).

Werden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einer vorläufigen Falldefinition<sup>11</sup> festgelegten Kriterien des Long-/Post-COVID-Syndroms nach SARS-CoV-2-Infektion angewendet, die den zeitlichen Abstand vom Auftreten der ersten Symptome nach der SARS-CoV-2-Infektion (in der Spontanmeldung den Zeitpunkt der Impfung) berücksichtigen und die Informationen über die Dauer der Symptome analog angewendet, reduziert sich die Anzahl der Verdachtsfälle auf 919 beurteilbare Fälle.

**Tabelle 4: Im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.12.2024 gemeldete Verdachtsfälle nach COVID-19-Impfung, in denen mindestens eine der oben genannten Erkrankungen gemeldet wurde**

COVID-19-Impfstoffe	Männer	Frauen	unbekannt	gesamt
VidPrevtyn Beta	0	0	0	0
Vaxzevria	40	91	2	133
Valneva	0	1	0	1
Spikevax JN1	0	0	0	0
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5	0	0	0	0
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	0	1	0	1
Spikevax	142	303	8	453
Nuvaxovid	1	7	0	8
Jcovden	25	24	0	49
Comirnaty Original/Omicron XBB.1.5	0	5	0	5
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5	10	23	0	33
Comirnaty Original/Omicron BA.1	0	2	0	2
Comirnaty KP.2	0	0	0	0
Comirnaty JN.1	0	2	0	2
Comirnaty	571	1.304	9	1.884
COVID-19-Impfstoff (n. n. b)*	11	6	0	17
<b>gesamt (n=2588)</b>	<b>800</b>	<b>1.769</b>	<b>19</b>	<b>2.588</b>

\*Wenn bei Meldungen von Verdachtsfällen ein COVID-19-Impfstoff gemeldet wurde, der keinem in Deutschland zugelassenen Impfstoff eindeutig zugeordnet werden konnte, wird dieser als COVID-19-Impfstoff (n. n. b. => nicht näher bezeichnet) aufgeführt.

Anzumerken ist, dass in diesen Fällen dem Paul-Ehrlich-Institut vielfach keine differenzialdiagnostischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen und/oder Infektionen, die die Symptome erklären könnten, mitgeteilt wurden.

Bei der Betrachtung von Verdachtsmeldungen ist u. a. die Anzahl durchgeführter Impfungen mit dem jeweiligen Impfstoff zu beachten. In Deutschland wurden bisher mehr als 197 Millionen Impfungen gegen COVID-19 verabreicht. Gemessen an der Anzahl der bislang verimpften Dosen von COVID-19-Impfstoffen und der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle, in denen Beschwerden zum oben genannten Symptomkomplex berichtet wurden, ergibt sich eine Melderate von 1,3 Verdachtsfällen pro 100.000 Impfungen.

Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung aus der Spontanerfassung sind zumeist nicht geeignet, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer gemeldeten unerwünschten Reaktion und der Gabe eines Impfstoffes herzustellen.

Insbesondere bei dem Krankheitsbild, das sich auf einen medizinisch sehr weit gefächerten Symptomkomplex des Long-COVID-/Post-COVID-Syndroms nach Infektion bezieht, ist es kaum möglich, eine abschließende Bewertung der Kausalität in den gemeldeten Verdachtsfällen zu machen. Zum einen gibt es für die Pharmakovigilanz keine klare Falldefinition, in der definiert ist, wie ein Verdachtsfall eines Post-COVID-Vaccination-Syndroms (PCVS) zu identifizieren und zu bewerten ist. Die gemeldeten Verdachtsfälle werden mit einer hohen Anzahl sehr unterschiedlicher Symptome gemeldet, die teilweise zwischen den Verdachtsfällen deckungsgleich, teilweise aber komplett unterschiedlich sind. Daher ist von vornherein nicht klar zu bestimmen, bei welchen Verdachtsfällen es sich um einen Fall eines PCVS handelt und wann nicht. In der Regel liegen in den Meldungen keine klaren ärztlichen Diagnosen vor, die diese Erkrankung medizinisch bestätigen. Bei einem Großteil der Verdachtsfälle werden Beschreibungen von betroffenen Personen ohne eine klare ärztliche Diagnose gemeldet.

Des Weiteren wird in der Literatur<sup>11</sup> zur Einordnung dieser Fälle dringend ein Impfdatum und ein Reaktionsdatum gefordert, da ein Beginn der Reaktion innerhalb von drei Monaten nach der Impfung ein Kriterium für das Long-COVID-Syndrom nach Infektion ist und für die Definition des PCVS als vergleichbar behandelt wird. Die gemeldeten Fälle haben in 1.699 der 2.588 identifizierten PCVS-Verdachtsfälle keine Angaben zum Impfdatum und/oder keine Angaben zum Beginn der Nebenwirkung mit Hinweis auf den aktuellen Gesundheitszustand. Somit sind diese Verdachtsfälle für die Kausalitätsbewertung nicht valide.

Unter Berücksichtigung von internationalen Datenbanken zu Spontanmeldungen, wie die der WHO und der EMA, betreffend des Auftretens eines PCVS, zeigt sich kein Risikosignal.

Bei den Auswertungen von Verdachtsfallmeldungen zu Long-/Post-COVID-ähnlichen Symptomen nach COVID-19-Impfung konnte weder bei solchen Meldungen nach COVID-19-Impfungen aus Deutschland noch bei denen aus den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) und der Nicht-EWR-Staaten (weltweit), in denen die zentral zugelassenen COVID-19-Impfstoffe verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser Beschwerden festgestellt werden.

## REFERENZEN

1. Mentzer D et al.: Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2023;2:12-29; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-31-03-23-aus-bulletin-zur-arzneimittelsicherheit-2-2023-s-12-29.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-31-03-23-aus-bulletin-zur-arzneimittelsicherheit-2-2023-s-12-29.pdf)
2. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2023;1:414; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2023/1-2023.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2023/1-2023.pdf)
3. Archiv Sicherheitsberichte: [www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/sicherheitsberichte/archiv-berichte.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/sicherheitsberichte/archiv-berichte.html)
4. Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 (13); [www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_4.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_4.html)
5. Art. 2 (2) Nr. 33 VO EU 536/2014
6. COVID-19-Impfstoffe: [www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node)
7. Finsterer J, Scorza FA: A retrospective analysis of clinically confirmed long post-COVID vaccination syndrome. J Clin Transl Res. 2022;8(6):506-508. PMID: 36452006; PMCID: PMC9706319
8. [https://brightoncollaboration.org/wp-content/uploads/2023/05/Updated-COVID-19-AESI-list\\_Oct2022.pdf](https://brightoncollaboration.org/wp-content/uploads/2023/05/Updated-COVID-19-AESI-list_Oct2022.pdf)
9. Vernon SD et al.: Incidence and Prevalence of Post-COVID-19 Myalgic Encephalomyelitis: A Report from the Observational RECOVER-Adult Study. J Gen Intern Med. 2025; DOI: 10.1007/s11606-024-09290-9.
10. Finsterer J. A Case Report: Long Post-COVID Vaccination Syndrome During the Eleven Months After the Third Moderna Dose. Cureus. 2022;14(12):e32433; DOI: 10.7759/cureus.32433
11. Scholkmann F, May CA: COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. Pathol Res Pract. 2023;246:154497; DOI: 10.1016/j.prp.2023.154497
12. Safety of Vaccines by CDC; <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/covid-19.html>

## FAZIT

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da auf Basis dieser Informationen rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen (Verdachtsfälle von Nebenwirkungen) zwar zeitlich nach, jedoch nicht immer im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten können.

Etwa 82 Prozent der 350.868 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung, die seit Beginn der nationalen COVID-19-Impfkampagne an das Paul-Ehrlich-Institut berichtet wurden, wurden als nicht schwerwiegend klassifiziert.

Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach den angepassten Varianten-mRNA-COVID-19-Impfstoffen spielen bei der Betrachtung der Sicherheit der mRNA-Impfstoffe insgesamt eine untergeordnete Rolle. Dies trifft auch für den Symptomkomplex zu, der in Zusammenhang mit den Long-COVID-/Post-COVID-Syndrom-ähnlichen Erkrankungen (PCVS) diskutiert wird.

Die Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach Impfungen mit den COVID-19-Impfstoffen sind konsistent mit international veröffentlichten Daten.<sup>12</sup>

Bekannte, sehr seltene Risiken der mRNA-COVID-19-Impfstoffe, einschließlich der bivalenten Impfstoffe und angepassten Variantenimpfstoffe, wie Myokarditis und/oder Perikarditis sowie Anaphylaxie, sind in den Fachinformationen als bekannte Nebenwirkungen beschrieben.

Darüber hinaus sind neue Risikosignale in der Anwendung der COVID-19-Impfstoffe nicht bekannt.

Weitere Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication werden vom Paul-Ehrlich-Institut auch weiterhin konsequent recherchiert und bewertet.

## // Risikominimierung bei Arzneimitteln und Modul XVI des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis: Änderungen und Ergänzungen in der neuen Fassung (Revision 3) //

K. SEIFERT  
C. BEHLES  
(BfArM)

### EINLEITUNG

Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis im Anwendungsgebiet, das auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen basiert. Zum positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis tragen auch Risikominimierungsmaßnahmen (RMM) bei der Anwendung von Arzneimitteln bei. Diese Maßnahmen zielen darauf ab, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verhindern oder zu reduzieren oder deren Schwere oder Auswirkung auf den Patienten oder die Patientin zu reduzieren, wenn sie dennoch auftreten.<sup>1</sup> Sie sind Teil des Risikomanagementsystems, das Tätigkeiten und Maßnahmen umfasst, durch die Risiken im Zusammenhang mit einem Arzneimittel ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen. Dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten und Maßnahmen.<sup>1,2</sup> Das Risikomanagementsystem wird detailliert im Risikomanagementplan (RMP) beschrieben.<sup>1,3</sup> Risikomanagementsysteme bzw. Risikomanagementpläne sind seit 2012 integraler Bestandteil jeder neuen Arzneimittelzulassung in Deutschland und der Europäischen Union und werden während des gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels aktualisiert, um fortwährend den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu reflektieren.<sup>4</sup> Risikominimierungsmaßnahmen sowie Pläne zur Bewertung ihrer Wirksamkeit werden daher auch im Risikomanagementplan dokumentiert<sup>5</sup> und angepasst, wenn neue Erkenntnisse dies erfordern.

### AKTUALISIERUNG VON GVP MODUL XVI

Die Leitlinie zur Guten Pharmakovigilanzpraxis (GVP) war ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanzgesetzgebung in der Europäischen Union (EU), die im Juli 2012 in Kraft trat.<sup>6,7</sup> Die Leitlinie besteht aus mehreren themenbezogenen Modulen, die wichtige Prozesse und produkt- sowie populationspezifische Überlegungen in der Pharmakovigilanz beschreiben. Die einzelnen Module werden regelmäßig von Teams überarbeitet, die aus Experten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und EU-Mitgliedstaaten bestehen. GVP Modul XVI beschäftigt sich mit Risikominimierungsmaßnahmen und wurde nunmehr zum dritten Mal überarbeitet. Die neue Version trat am 6. August 2024 in Kraft.<sup>8</sup> Sie ist gültig für neue Anträge auf Marktzulassung von Arzneimitteln, neue Risikominimierungsmaßnahmen und neue Studien zur Bewertung von Risikominimierungsmaßnahmen. Sie muss jedoch nicht unmittelbar für bestehende Risikominimierungsmaßnahmen und laufende Aktivitäten im Zusammenhang mit Risikominimierungsmaßnahmen berücksichtigt werden. Bei Änderungen von bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen sollte die neue Version dann angewendet werden, wenn dies die Wirksamkeit der Maßnahmen erhöhen kann, ohne die Vertrautheit mit der Anwendung des betreffenden Arzneimittels zu beeinträchtigen.

Die dritte Revision unterscheidet sich erheblich von der im März 2017 veröffentlichten zweiten Revision,<sup>9</sup> wobei ausgewählte Aspekte des aktuellen Moduls und Unterschiede zur Vorversion in den folgenden Abschnitten thematisiert werden.

### **GRUNDSÄTZE DER RISIKOMINIERUNG**

Risikomanagement ist ein iterativer Prozess innerhalb des Nutzen-Risiko-Management-Zyklus eines Arzneimittels, der mit dem Zulassungsprozess beginnt und nach Marktzulassung weitergeht. In der dritten Revision von GVP Modul XVI wird das Sammeln entsprechender Daten und die Einbindung von Angehörigen der Heilberufe und von Patienten und Patientinnen thematisiert, um wissenschaftliche Entscheidungen bezüglich der Notwendigkeit und Umsetzbarkeit sowie der Anpassung von Risikominimierungsmaßnahmen zu unterstützen. Im Einklang mit der zweiten Revision ist aber auch in der dritten Revision von GVP Modul XVI die Abgrenzung von Risikominimierung zu Werbeaktivität von großer Wichtigkeit. Sowohl die Risikominimierungsmaßnahmen selbst als auch die Durchführung von Studien und die Kontaktaufnahme mit Angehörigen der Heilberufe und mit Patienten und Patientinnen dürfen nicht dazu verwendet werden, ein Arzneimittel zu bewerben.

### **KATEGORIEN DER RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN**

Risikominimierungsmaßnahmen werden weiterhin in Routine- und in zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen kategorisiert, wobei nun beide Kategorien Gegenstand von GVP Modul XVI Revision 3 sind. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen sind solche, die bei jedem Arzneimittel zur Anwendung kommen, und sie werden für die Mehrheit der Risiken von Arzneimitteln auch als ausreichend betrachtet. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen können aber notwendig sein, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels zu erhalten, und werden vor allem eingesetzt, um bedeutsame Risiken zu minimieren. Als bedeutsame Risiken sind die definiert, die eine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben bzw. mit Folgen für die öffentliche Gesundheit verbunden sein könnten.<sup>4, 1</sup>

Im regulatorischen Zusammenhang beschreibt die dritte Revision von Modul XVI zwei Komponenten von Risikominimierungsmaßnahmen, nämlich RMM-Botschaften und RMM-Instrumente. Unter Botschaften versteht man im GVP-Modul die wichtigsten Informationen über das Risiko und die Handlungen, die von den Angehörigen der Heilberufe oder den Patientinnen und Patienten zur Minimierung des Risikos ergriffen werden sollen, in kurzer Form. Mittels Instrumenten werden Botschaften verbreitet und die Einhaltung der beabsichtigten Handlungen zur Risikominimierung unterstützt und/oder kontrolliert. Manche Instrumente können Botschaften auch in nicht verbaler Form transportieren. So kann z. B. eine Einschränkung der Packungsgröße darauf hinweisen, dass das Risiko einer Überdosierung vermieden werden soll. Für zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen werden die entsprechenden Instrumente und Botschaften (sogenannte Kernbotschaften) im RMP (Annex 6) festgelegt. Unter dem Begriff RMM-Material versteht das GVP-Modul die von der zuständigen Behörde für das entsprechende Arzneimittel genehmigte Maßnahme in der Landessprache. Darin können Botschaften weiter ausformuliert werden, wenn dies für die Implementierung auf nationaler Ebene notwendig ist.

### **INSTRUMENTE ZUR ROUTINEMÄSSIGEN RISIKOMINIMIERUNG**

Das grundsätzliche Instrument zur routinemäßigen Risikominimierung ist die Fachinformation (FI). Diese enthält, unter anderem, Informationen zu den Risiken eines Arzneimittels sowie den Handlungen, die von den Angehörigen der Heilberufe zur Minimierung dieser Risiken ergriffen werden sollen. Die Fachin-

formation bildet die Grundlage für die Gebrauchsinformation, die sich an Patienten und Patientinnen richtet, und andere Risikominimierungsmaßnahmen, die sich an Angehörige der Heilberufe, Patienten und Patientinnen und deren Angehörige sowie Pflegekräfte richten können. Ein wichtiger neuer Punkt in der dritten Revision von GVP Modul XVI ist die Empfehlung, dass in der Fachinformation und Gebrauchsinformation auf zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen hingewiesen werden soll, wenn solche bestehen. Zudem können Informationen enthalten sein, wie man auf entsprechende Materialien zugreifen kann (z. B. über eine Webadresse oder einen QR-Code/Link auf die Website des pharmazeutischen Unternehmers, wo entsprechende Materialien hinterlegt sind). Dadurch wird sichergestellt, dass Anwender des entsprechenden Arzneimittels Kenntnis von zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erlangen und jederzeit auf entsprechende Materialien zugreifen können.

Instrumente zur routinemäßigen Risikominimierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In Ausnahmefällen kann die Verpackung einzelner Arzneimittel zusätzliche Warnhinweise oder Informationen zu Vorsichtsmaßnahmen enthalten. Solche Warnhinweise müssen in den entsprechenden Zulassungsunterlagen unter „Etikettierung“ spezifiziert werden. Beispiele hierfür sind der Verweis auf eine einmal wöchentliche Anwendung von Methotrexat bei bestimmten Indikationen, um den Medikationsfehler einer versehentlich täglichen statt wöchentlichen Anwendung zu minimieren<sup>10</sup> oder Hinweise im Zusammenhang mit der möglichen Schädigung eines ungeborenen Kindes bei topiramathaltigen Arzneimitteln.<sup>11</sup>

**Tabelle 1: Instrumente zur routinemäßigen Risikominimierung**

Fachinformation
Gebrauchsinformation
Etikettierung
Packungsgröße
Verschreibungsstatus

### **INSTRUMENTE ZUR ZUSÄTZLICHEN RISIKOMINIMIERUNG**

Generell sollen mittels dieser Instrumente wichtige Informationen der Fachinformation hervorgehoben und/oder die Einhaltung der in der Fachinformation beschriebenen Handlungen unterstützt bzw. kontrolliert werden. So können Risiken und Handlungen zur Risikominimierung in den entsprechenden Materialien unter Verwendung von z. B. Aufzählungspunkten, Tabellen und/oder Grafiken anders dargestellt oder Handlungen und Hintergründe umfassender erklärt werden.

Instrumente zur zusätzlichen Risikominimierung werden in der dritten Revision von GVP Modul XVI zwei Subkategorien zugeordnet, nämlich Instrumenten zur Schulung/Sicherheitsberatung und Instrumenten zur Kontrolle. Letztere ersetzen das Konzept des kontrollierten Zugangsprogramms, das in der zweiten Revision von GVP Modul XVI enthalten war.

Instrumente zur Schulung/Sicherheitsberatung richten sich dabei an Angehörige der Heilberufe und Patienten und Patientinnen. Sie können auch das Arzt-Patienten-Gespräch und die Aufklärung von Patienten und Patientinnen unterstützen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über einzelne Instrumente zur Schulung/Sicherheitsberatung. Deren Benennung wurde in Revision 3 von GVP Modul XVI neu überarbeitet, wobei Tabelle 2 die in Deutschland üblichen Bezeichnungen widerspiegelt. Mehr Information zur Benennung der Schulungsmaterialien in Deutschland findet sich auch in der „Checkliste für die Erstellung von Schulungsmaterial“, die auf der Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte publiziert ist.<sup>12</sup>

Anhang 2 der dritten Überarbeitung von GVP Modul XVI beschreibt, wie die einzelnen Instrumente eingesetzt werden können, und bietet dadurch eine praktische Hilfestellung bei der Auswahl der Instrumente.

**Tabelle 2: Instrumente zur Schulung/Sicherheitsberatung**

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken / für die sichere Anwendung
Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken / zur sicheren Anwendung
Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung
Patientenkarte zur sicheren Anwendung
Patiententagebuch zur sicheren Anwendung

Instrumente zur Kontrolle der Risikominimierung können die Einhaltung der beabsichtigten Handlungen zur Risikominimierung mit breiterem Einbezug des Gesundheitswesens unterstützen sowie die Abzweigung von Arzneimitteln verhindern und/oder deren Rückverfolgbarkeit in der Lieferkette sicherstellen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über einzelne Kontrollinstrumente, die, je nach Bedarf, an einzelnen oder mehreren Punkten der Gesundheitsversorgung eingesetzt werden können.

**Tabelle 3: Instrumente zur Kontrolle der Risikominimierung**

Qualifizierung von Angehörigen der Heilberufe, die für die Verschreibung, Abgabe und/oder Verabreichung des Arzneimittels und/oder für die Überwachung der Verabreichung durch den Patienten oder die Patientin erforderlich ist
Akkreditierung von vorhandener Ausstattung der Gesundheitseinrichtung und die Qualifizierung der dort tätigen Angehörigen der Heilberufe, die für die Verwendung des Arzneimittels in dieser Einrichtung erforderlich sind
Rückverfolgungssystem, das bei Versand des Arzneimittels vom Herstellungsort, allen Vertriebsstellen und der Gesundheitseinrichtung, in der das Arzneimittel abgegeben oder verabreicht wird, auszufüllen ist
System für den dokumentierten Austausch von Patienteninformationen (z. B. Ergebnisse medizinischer Tests), die ein medizinisches Fachpersonal von einem anderen medizinischen Fachpersonal erhalten muss
Überprüfung von Zertifikaten über medizinische Eingriffe bei Patienten und Patientinnen, die für die Verschreibung oder Abgabe des Arzneimittels erforderlich ist



Der Einsatz anderer, hier nicht aufgeführter, Instrumente ist möglich, wenn sie der Definition einer Risikominimierungsmaßnahme entsprechen. Allerdings wird im Gegensatz zur zweiten Revision von GVP Modul XVI in der dritten Revision der DHPC (Direct health care professional communication), der in Deutschland als Rote-Hand-Brief bekannt ist,<sup>13</sup> nicht mehr als Risikominimierungsmaßnahme definiert. Vielmehr wird dargestellt, dass es sich dabei um ein Kommunikationsinstrument handelt, das die Implementierung von zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen unterstützen kann. Dies entspricht im weiteren Sinn auch der Definition eines DHPC in GVP Annex I.<sup>1</sup> Kommunikation ist Gegenstand von GVP Modul XV.<sup>14]</sup>

### **Erfordernis und Auswahl von Instrumenten zur zusätzlichen Risikominimierung**

Neu in Revision 3 von GVP Modul XVI ist eine fokussierte Auflistung von Punkten, die bei Überlegungen zur Notwendigkeit von zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen und bei der Auswahl der entsprechenden Instrumente berücksichtigt werden sollen. Dadurch soll sichergestellt sein, dass Risikominimierungsmaßnahmen an das Arzneimittel und Risiko sowie die Patientenpopulation und Rahmenbedingungen der Gesundheitsversorgung angepasst sind. Diese Punkte sind, in gekürzter Form, wie folgt:

- Bedeutung, Schweregrad und weitere Eigenschaften der möglichen Nebenwirkung
- beabsichtigte Handlungen, die von medizinischem Fachpersonal sowie Patientinnen und Patienten während der einzelnen Prozessschritte in Gesundheitseinrichtungen oder zu Hause ergriffen werden sollen, unter Berücksichtigung der Notwendigkeit sofortiger und/oder langfristiger Handlungen
- Indikation, Kontraindikationen, Dosierung und Einnahmeplan, Behandlungsdauer, Verabreichungsweg/pharmazeutische Formulierung und das Fehlerpotenzial bei der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels
- Zielgruppe der Patientinnen und Patienten, an die sich die RMM richten; die zu behandelnde Erkrankung und ihre Auswirkungen auf die Patientinnen und Patienten; die typischen Patientenumgebungen, -umstände und -versorgungsprozesse sowie wahrscheinliche Szenarien, in denen Patientinnen und Patienten das Arzneimittel verwenden, und damit zusammenhängende Informationsbedürfnisse
- Zielgruppe der Angehörigen der Heilberufe, an die sich die RMM richten; die typischen medizinischen Einrichtungen und -prozesse sowie wahrscheinliche Szenarien, in denen das Arzneimittel verwendet wird, und damit zusammenhängende Informationsbedürfnisse
- mögliche Belastung der Patientinnen und Patienten und des Gesundheitssystems durch die RMM unter Berücksichtigung des Risikos und der Verhältnismäßigkeit
- Umsetzbarkeit der RMM unter Berücksichtigung ihrer erwarteten Wirksamkeit sowie möglicher unbeabsichtigter Folgen

Neu in Revision 3 von GVP Modul XVI ist auch das Konzept des Kontrollprogramms zur Risikominimierung, in dem Instrumente zur Schulung/Sicherheitsberatung und Instrumente zur Kontrolle der Risikominimierung kombiniert werden. Der Einsatz eines solchen Programms ist seltenen Situationen vorbehalten, in denen ein Risiko nicht effektiv durch Routinemaßnahmen und Schulungsinstrumente minimiert werden kann und schwerwiegende Auswirkungen auf die Patientin oder den Patienten und/oder die öffentliche Gesundheit haben kann.

### Entwicklung von Materialien und Kommunikationsplänen zur zusätzlichen Risikominimierung

Inhalte von Addendum I der zweiten Revision von GVP Modul XVI,<sup>15</sup> das unter anderem Hinweise zur Einreichung von Schulungsmaterial sowie zu Format, Layout und Inhalt von Schulungsmaterial enthält, wurden in überarbeiteter Form in GVP Modul XVI Revision 3 eingegliedert. Neu in diesem Zusammenhang ist der explizite Verweis auf Tests mit Patientinnen und Patienten und/oder Angehörigen der Heilberufe im lokalen Kontext. Dabei sollen die Angemessenheit des Materials, die Verständlichkeit der Risikoinformation und die Benutzerfreundlichkeit untersucht werden. Methoden, die dafür zur Anwendung kommen können, umfassen Umfragen, Fokusgruppen und szenariobasierte Studiendesigns.

Bei der Implementierung von zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen auf nationaler Ebene müssen Besonderheiten des nationalen Gesundheitssystems bedacht werden, wobei nationale Behörden spezifische Forderungen bezüglich der Umsetzung von Vorgaben haben können. Ein frühzeitiger Austausch zwischen den für die Implementierung Verantwortlichen und der zuständigen Behörde kann daher, besonders bei der Umsetzung von Kontrollprogrammen zur Risikominimierung, nützlich sein. In Deutschland veröffentlichen das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte<sup>12</sup> und das Paul-Ehrlich-Institut<sup>16</sup> auf ihren Websites Informationen, die bei der Entwicklung und Einreichung von Schulungsmaterial beachtet werden sollten. Ein weiterhin wichtiger Bestandteil dieses Prozesses sind Kommunikationspläne, mit denen sichergestellt werden soll, dass zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen bei der entsprechenden Zielgruppe ankommen und Materialien rechtzeitig und kontinuierlich verfügbar sind. In Deutschland werden genehmigte Schulungsmaterialien auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte<sup>17</sup> und vom Paul-Ehrlich-Institut<sup>18</sup> veröffentlicht und sind darüber hinaus auch in der Apotheken- und Praxissoftware hinterlegt.

### BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT VON RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN

Bei Arzneimitteln, für die keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen bestehen, erfolgt die Bewertung der Maßnahmen generell durch Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten. Zu diesen zählen z. B. die fortlaufende Erfassung und Auswertung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.<sup>19</sup> Die Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen kann aber auch im Rahmen von Unbedenklichkeitsstudien erfolgen. Eine Unbedenklichkeitsstudie ist per Definition jede Studie zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagementmaßnahmen zu messen.<sup>1, 20</sup> Die Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen wird dann in Studien untersucht, wenn es sich um Maßnahmen handelt, die wichtige Risiken im Sinne der Patienten- und öffentlichen Gesundheit minimieren. Dabei spielen die Art, Umfang und Schwere des Risikos sowie die Größe der exponierten Population und des öffentlichen Interesses eine Rolle.

Unbedenklichkeitsstudien zur Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen können folgende Aspekte untersuchen: das Ausmaß, in dem Risikominimierungsmaßnahmen die Zielpopulation erreicht haben; das Ausmaß, in dem die Zielpopulation entsprechendes Wissen und Verhalten angenommen hat; und das Ausmaß, in dem die gewünschten Ergebnisse bezüglich Gesundheit erzielt wurden (z. B. Reduktion des Auftretens oder der Schwere einer unerwünschten Arzneimittelwirkung).<sup>21, 22</sup> In bestimmten Fällen kann es auch notwendig sein, zu untersuchen, ob Risikominimierungsmaßnahmen unerwünschte Folgen haben, die möglicherweise sogar einer Risikominimierung widersprechen (z. B. die Verwendung eines alternativen Arzneimittels, das ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist).

Bei der Interpretation von Studienresultaten müssen Faktoren wie z. B. nationale Unterschiede in der

Implementierung von Maßnahmen und die Erstattung von Arzneimitteln, Änderungen in klinischen Leitlinien oder die mediale Aufmerksamkeit eines Themas bedacht werden.

Im Gegensatz zur zweiten Revision wird in der dritten Revision von GVP Modul XVI nicht mehr formal zwischen Prozessindikatoren und Ergebnisindikatoren unterschieden. Neu in der dritten Revision ist auch der Verweis darauf, dass zur Beurteilung der Wirksamkeit der Maßnahmen Schwellenwerte herangezogen werden können (z. B. erwartete Häufigkeiten basierend auf historischen Daten). Das Nichterreichen eines Schwellenwerts wird im GVP Modul XVI Revision 3 aber nicht als fehlende Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen interpretiert. Vielmehr kann es notwendig sein, die Gründe für das Nichterreichen zu verstehen, um entsprechende regulatorische Entscheidungen zu treffen. Eine Weiterentwicklung in der dritten Revision von GVP Modul XVI ist auch die explizite Einbindung von qualitativen Forschungsmethoden und der Kombination von quantitativen und qualitativen Methoden in der Bewertung der Wirksamkeit von Risikominimierungsmaßnahmen. Entsprechende Methoden, einschließlich der Möglichkeit qualitativer Forschung, werden nun detailliert in einem separaten Addendum (Addendum II) beschrieben.<sup>23</sup>

### **ANPASSUNG VON RISIKOMINIMIERUNGSMASSNAHMEN**

Innerhalb des Nutzen-Risiko-Management-Zyklus eines Arzneimittels kann es nach Marktzulassung eines Arzneimittels notwendig sein, bestehende Risikominimierungsmaßnahmen anzupassen. Eine Anpassung kann darin bestehen, bestimmte Aspekte einer Maßnahme zu aktualisieren, eine zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme zu beenden oder eine neue Risikominimierungsmaßnahme einzuführen. Entscheidungen, ob Anpassungen von Risikominimierungsmaßnahmen notwendig sind, können durch die Einbindung von Angehörigen der Heilberufe und von Patienten und Patientinnen sowie durch die Interpretation der Resultate von Unbedenklichkeitsstudien unterstützt werden.

Revision 3 von GVP Module XVI stellt auch eine fokussierte Auflistung von Punkten zur Verfügung, die bei Überlegungen zur Anpassung bestehender Risikominimierungsmaßnahmen berücksichtigt werden sollen. Diese Punkte sind, in gekürzter Form, wie folgt:

- Neue Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil des Arzneimittels und damit zusammenhängende Aktualisierungen des Risikomanagementplans und/oder der Produktinformation
- Änderungen der Zulassung des Arzneimittels, z. B. Indikationserweiterungen oder Änderungen der Patientenpopulation, der Darreichungsform oder des Dosierungsplans
- Informationen aus Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von RMM, der Robustheit der Methoden und der Studiendurchführung sowie die allgemeine Schlüssigkeit ihrer Ergebnisse
- Repräsentativität der Antwortenden in einer Studie zur Bewertung der Wirksamkeit einer RMM; die Charakteristika derjenigen, die nicht zur Erreichung eines Schwellenwerts für die Wirksamkeit eines RMM beigetragen haben; und Überlegungen, inwieweit die Ergebnisse auf die diejenigen in der Studienpopulation extrapoliert werden können, die nicht geantwortet haben
- Notwendigkeit der kontinuierlichen Verbreitung zusätzlicher RMM-Materialien, unter Berücksichtigung des Beratungsbedarfs von Patientinnen und Patienten und medizinischen Fachkräften
- Veränderungen in Prozessen des Gesundheitswesens und andere relevante Faktoren
- unerwünschte nachteilige Folgen der RMM
- weltweite Erfahrungen mit RMM

## REFERENZEN

1. GVP Annex I - Definitions (Rev 5)
2. § 4 Abs. 36 AMG
3. § 4 Abs. 37 AMG
4. Wittenberg I et al.: Der Risikomanagementplan: Neufokussierung durch die zweite Revision des Moduls V des EU-Leitfadens zur Guten Pharmakovigilanzpraxis. Bulletin für Arzneimittelsicherheit. 2020;2:20-28
5. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format (Rev. 2.0.1)
6. Santoro A et al.: Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. 2017;40(10):855–869
7. EMA: Good pharmacovigilance practices (GVP); [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp); Zugriff am 14.02.2025
8. GVP Module XVI – Risk minimisation measures (Rev 3)
9. GVP Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)
10. Diesinger C et al.: Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler. Bulletin für Arzneimittelsicherheit. 2019;4:4-13
11. BfArM: Topiramathaltige Arzneimittel: Risiken bei der Anwendung von Topiramat in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter. 01.12.2023; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/topiramat-schwangerschaft.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/topiramat-schwangerschaft.html)
12. BfArM: Informationen zu Einreichung und Genehmigung von Schulungsmaterial. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Zusatzinformationen/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Zusatzinformationen/_node.html)
13. Bergner S et al.: Instrumente behördlicher Kommunikation zu Anwendungsrisiken von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsbl. 2022;65:567-576

## FAZIT

Maßnahmen zur Risikominimierung (RMM) zielen darauf ab, die sichere Verwendung eines Arzneimittels über den gesamten Lebenszyklus zu gewährleisten und Risiken, einschließlich ihrer möglichen gesundheitsschädlichen Folgen, entsprechend dem jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu minimieren. Sie tragen dazu bei, das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels positiv zu halten, was eine Voraussetzung für die Erteilung und Aufrechterhaltung seiner Genehmigung für das Inverkehrbringen ist. Sie sind Teil eines Risikomanagementsystems im Rahmen einer Reihe von Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen, die dazu dienen, Risiken im Zusammenhang mit einem Arzneimittel zu identifizieren, zu charakterisieren, zu verhindern oder zu minimieren, einschließlich der Bewertung der Wirksamkeit dieser Aktivitäten und Maßnahmen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Heads of Medicines Agencies (HMA) haben am 6. August 2024 das endgültige Gute-Pharmakovigilanz-Praxis (GVP) Modul XVI Risikominimierungsmaßnahmen Revision 3 und das Modul XVI Addendum II zu Methoden zur Bewertung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen veröffentlicht. Das Modul wurde im Vergleich zu Revision 2 erheblich überarbeitet und ist eine wichtige Referenz für alle, die an der Entwicklung oder Umsetzung von Maßnahmen zur Risikominimierung oder der Bewertung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung beteiligt sind.

14. GVP Module XV – Safety communication (Rev 1)
15. GVP Module XVI Addendum I – Educational materials
16. PEI: [www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html](http://www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html)
17. BfArM: Schulungsmaterial. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_functions/Schulungsmaterial\\_Formular.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html)
18. PEI: Schulungsmaterial. [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html)
19. GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)
20. §4 Absatz 34 AMG
21. Grupstra RJ et al.: Review of Studies Evaluating Effectiveness of Risk Minimization Measures Assessed by the European Medicines Agency Between 2016 and 2021. Clin Pharmacol Ther. 2023;114(6):1285-1292
22. Goedecke T et al.: Studying the Impact of European Union Regulatory Interventions for Minimising Risks From Medicines: Lessons Learnt and Recommendation. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024;33(8):e5874; DOI:10.1002/pds.5874
23. GVP Modul XVI Addendum II – Methods for evaluating effectiveness of risk minimisation measures

## // Anwendung von opioidhaltigen Analgetika in Deutschland //

O. SCHOLLE<sup>1</sup>

J. VIEBROCK<sup>1</sup>

U. HAUG<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

<sup>2</sup> Universität Bremen, Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften

Opioidhaltige Analgetika spielen eine zentrale Rolle in der Schmerztherapie, insbesondere bei der Behandlung starker akuter und chronischer Schmerzen. Ihr langfristiger Einsatz bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen bleibt jedoch umstritten. Entwicklungen in anderen Ländern, insbesondere die sogenannte Opioid-Krise in den USA, forderten mehrere Zehntausend Todesopfer pro Jahr einschließlich der Todesfälle aufgrund illegal erworbener Opioide,<sup>1,2</sup> was auch in Deutschland die Diskussion über Nutzen und Risiken von opioidhaltigen Analgetika intensiviert hat. Zu den Charakteristika dieser Opioid-Krise zählten ein starker Anstieg der Verordnungen opioidhaltiger Analgetika, eine damit einhergehende Zunahme von Missbrauch und Abhängigkeit sowie eine steigende Zahl von Notaufnahmen und Todesfällen infolge von Überdosierungen.<sup>3</sup> Bisherige Studien zeigen hierzulande keine Hinweise auf eine entsprechende Opioid-Epidemie.<sup>4-7</sup> Zwar ist der Opioid-Verbrauch in den letzten Jahrzehnten gestiegen, jedoch zeigte sich keine parallele Zunahme von opioidbedingten Todesfällen oder einer vergleichbaren Krisendynamik wie in Nordamerika. Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist eine kontinuierliche Überwachung der Opioid-Verordnungen dennoch wichtig, um Trends frühzeitig zu erkennen und potenziellen Risiken für Patientinnen und Patienten rechtzeitig entgegenzuwirken. Übergeordnetes Ziel des hier vorgestellten Projekts war es deshalb, die Verordnung opioidhaltiger Analgetika in Deutschland, basierend auf Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen, im Detail zu untersuchen. Dies umfasste zeitliche Veränderungen in den Verordnungen von Opioid-Analgetika, potenzielle Gründe für einen Langzeitgebrauch sowie Hinweise auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit. In diesem Beitrag werden ausgewählte Ergebnisse dieses Projekts dargestellt. Detaillierte Ergebnisse werden in weiteren Publikationen berichtet.

### DATENGRUNDLAGE UND STUDIENDESIGN

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren. Neben demografischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelabgaben sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.<sup>8</sup> Für die Analysen zu ambulanten Verordnungen von Opioid-Analgetika (ATC-Code N02A) wurden Daten bis 2020 verwendet. Zur Untersuchung zeitlicher Trends wurden für den Zeitraum 2005 bis 2020 jahresweise Querschnittsanalysen durchgeführt. Dabei wurde zum einen die Ordnungsprävalenz, d. h. der Anteil Personen mit mindestens einer Verordnung in dem jeweiligen Jahr pro 1.000 Personen, berechnet. Zum anderen wurden die oralen Morphin-Äquivalente in Milligramm (mg) pro 1.000 Personenjahre ermittelt, mit denen das Volumen in Verbindung mit der analgetischen Stärke der verordneten

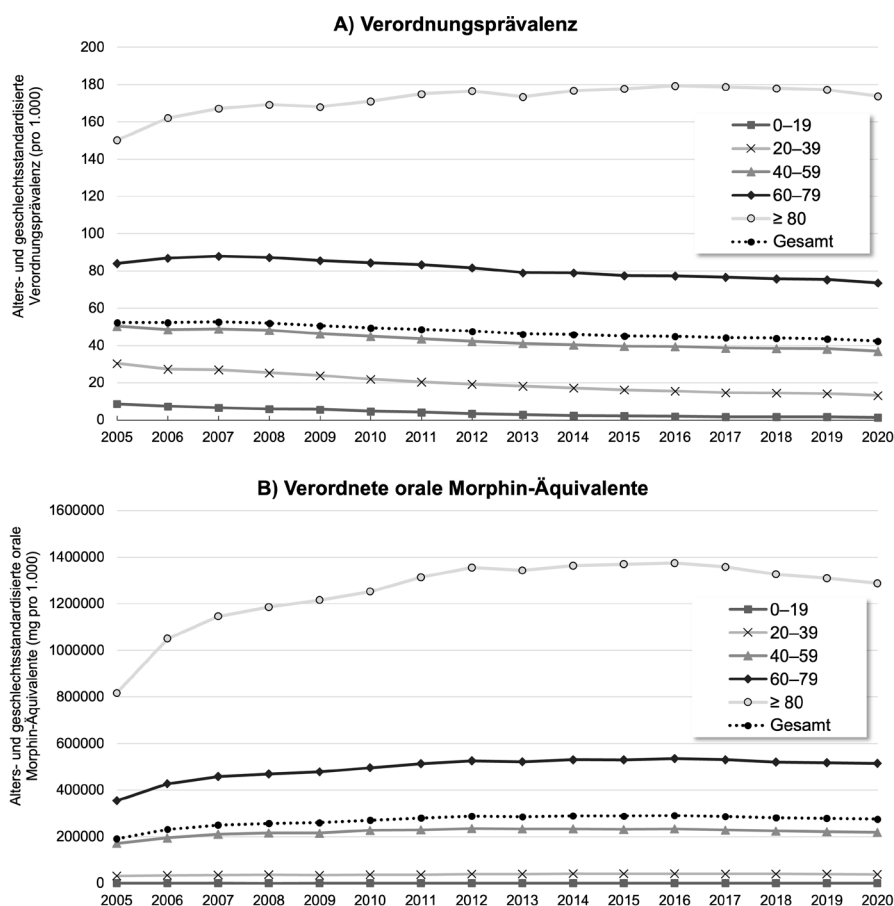
Wirkstoffe berücksichtigt wird. Beide Maßzahlen wurden geschlechtsstandardisiert und altersspezifisch sowie altersstandardisiert dargestellt, wobei der Standardisierung die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Allgemeinbevölkerung zum 31.12.2020 zugrunde lag.

Zur Untersuchung potenzieller Gründe für einen Langzeitgebrauch von Opioid-Analgetika und Hinweisen auf einen möglichen Missbrauch bzw. eine Abhängigkeit wurden Längsschnittanalysen durchgeführt. Dabei wurden Personen mit einer Neuverordnung eines Opioid-Analgetikums (definiert als eine Opioid-Verordnung nach einer Zeit von mind. einem Jahr ohne Opioid-Verordnung) zwischen 2005 und 2020 identifiziert, die mindestens drei Monate lang nachbeobachtet werden konnten. Anschließend wurde bei diesen Personen geprüft, ob innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit jemals die Kriterien für Langzeitgebrauch erfüllt waren, wobei eine etablierte Definition für Langzeitgebrauch verwendet wurde.<sup>9</sup>

### ZEITLICHE TRENDS IN DER VERORDNUNG VON OPIOID-ANALGETIKA

Wie in Abbildung 1 dargestellt, ist die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz der Verordnung von Opioid-Analgetika zwischen 2005 und 2020 um 19 Prozent (von 52,1 auf 42,4 pro 1.000) gesunken. Der kontinuierliche Rückgang war in allen Altersgruppen zu beobachten, mit Ausnahme von Personen ab 80 Jahren. Bei diesen stieg die Verordnungsprävalenz von 2005 bis 2016 zunächst um 19 Prozent (von 150,2 auf 179,4 pro 1.000) und zeigte anschließend einen leichten Rückgang (auf 173,8 pro 1.000).

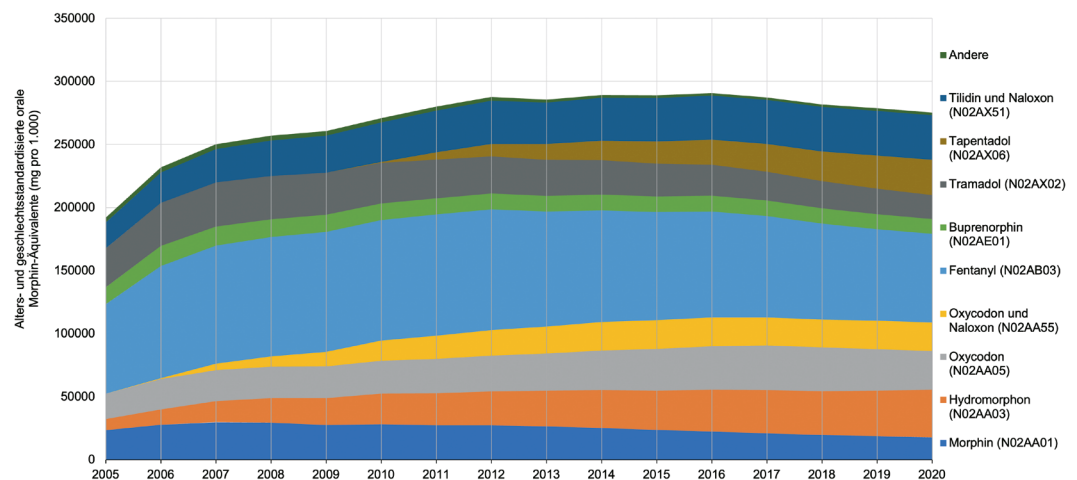
**Abbildung 1:**  
Zeitlicher Verlauf der Verordnung von Opioid-Analgetika zwischen 2005 und 2020



Betrachtet man anstelle der Verordnungsprävalenz die oralen Morphin-Äquivalente als Maßzahl, zeigt sich ein teils gegenläufiger Trend. Zwischen 2005 und 2016 stieg die alters- und geschlechtsstandardisierte Rate der verordneten oralen Morphin-Äquivalente um 51 Prozent an (von 191.987 mg auf 290.733 mg pro 1.000), gefolgt von einem leichten Rückgang bis 2020 (auf 275.218 pro 1.000). Besonders ausgeprägt war der Anstieg zwischen 2005 und 2016 in den Altersgruppen 60–79 Jahre (51 %) und 80 Jahre oder älter (68 %).

Abbildung 2 zeigt für die Jahre 2005 bis 2020 die verordneten oralen Morphin-Äquivalente pro 1.000 stratifiziert nach Wirkstoff. Fentanyl hatte dabei über den gesamten Zeitraum hinweg den höchsten Anteil; bis 2011 war ein Anstieg zu beobachten, danach ein leichter Rückgang. Oxycodon und die Kombination Oxycodon/Naloxon verzeichneten über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg eine stetige Zunahme der verordneten oralen Morphin-Äquivalente, wobei sie sich ab 2017 auf einem gleichbleibenden Niveau stabilisierten. Für Hydromorphon zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum eine kontinuierliche Zunahme. Auch für Tapentadol, das 2010 zugelassen wurde, nahmen die oralen Morphin-Äquivalente über die Jahre zu. Im Gegensatz dazu war bei Tramadol, das zu den schwächeren Opioid-Analgetika zählt, ab 2007 ein moderater Rückgang zu beobachten. Auch für Morphin zeigte sich eine abnehmende Tendenz, die 2012 begann.

**Abbildung 2:**  
Verordnete orale  
Morphin-Äquivalente  
(mg pro 1.000; alters- und  
geschlechtsstandardisiert)  
zwischen 2005 und 2020  
stratifiziert nach Wirkstoffen

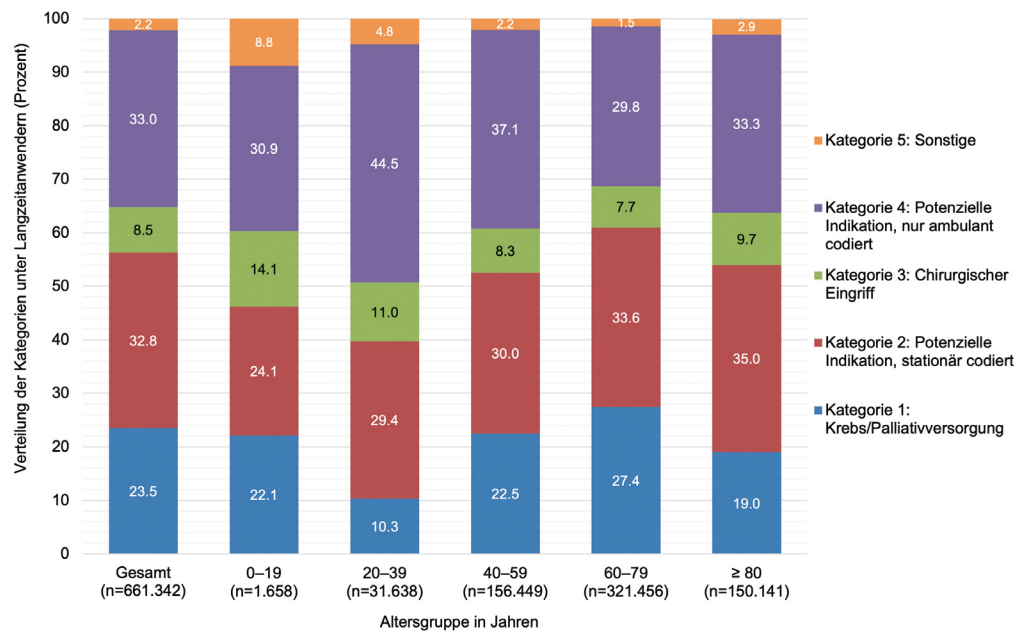


### POTENZIELLE GRÜNDE FÜR DEN LANGZEITGEBRAUCH

Von den insgesamt 3.740.715 Personen, die gemäß den vorliegenden Daten im Studienzeitraum eine erstmalige Verordnung eines Opioid-Analgetikums erhielten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten aufwiesen, erfüllten 17,7 Prozent (n=661.342) mindestens einmal die Kriterien für einen Opioid-Langzeitgebrauch. Um potenzielle Gründe für den Langzeitgebrauch zu identifizieren, wurden die entsprechenden Personen basierend auf den Diagnosen und Prozeduren, die zu Beginn ihrer ersten Langzeitgebrauchsperiode codiert wurden, einer von fünf hierarchisch abgestuften Kategorien zugeordnet (siehe erläuterndes Beispiel in Abbildung 3). Was potenzielle Indikationen hinsichtlich chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen betrifft, die basierend auf der LONTS-Leitlinie ausgewählt wurden,<sup>10</sup> wurde zwischen der Codierung im stationären vs. ambulanten Setting unterschieden, da die Validität der Diagnose im stationären Setting als höher einzustufen ist.

**Abbildung 3:**  
**Verteilung der Kategorien**  
**bzgl. potenzieller Gründe für**  
**einen Langzeitgebrauch von**  
**Opioid-Analgetika**

Die Kategorien wurden hierarchisch zugeordnet; beispielsweise wurden Personen mit Codes für „Krebs/Palliativversorgung“ dieser Kategorie zugeteilt, unabhängig davon, ob weitere Codes für andere Kategorien vorlagen. Die Kategorie „Potenzielle Indikation“ umfasst die in der LONTS-Leitlinie aufgeführten Diagnosecodes, die sich auf mögliche Indikationen bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen beziehen.



Wie in Abbildung 3 dargestellt, entfielen insgesamt 23,5 Prozent der 661.342 Personen mit Langzeitgebrauch auf die Kategorie „Krebs/Palliativversorgung“. Bei 32,8 Prozent war zu Beginn des Langzeitgebrauchs eine potenzielle Indikation im stationären Setting codiert. Bei weiteren 33,0 Prozent lag ebenfalls ein Code für eine potenzielle Indikation vor, allerdings war dieser nur ambulant codiert. Bei 8,5 Prozent wurde zu Beginn der Langzeitperiode ein chirurgischer Eingriff vorgenommen und 2,2 Prozent entfielen auf die Kategorie „Sonstige“. Bei der Betrachtung der Altersgruppen fiel insbesondere die Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen durch einen vergleichsweise höheren Anteil an Personen mit einer ausschließlich ambulant codierten potenziellen Indikation auf.

### HINWEISE AUF MISSBRAUCH UND/ODER ABHÄNGIGKEIT

Zusätzlich zu der oben beschriebenen Kategorisierung wurde bei Personen mit Langzeitgebrauch anhand von Diagnosecodes untersucht, ob es Hinweise auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit gibt (ICD-10-GM F10, F11, F13, F19, T40). Dabei wurden nur Diagnosen aus dem stationären Setting berücksichtigt. Insgesamt wurden bei 2,4 Prozent aller Personen mit Langzeitgebrauch von Opioid-Analgetika entsprechende Diagnosen codiert. Die stratifizierte Analyse nach Altersgruppen zeigte, dass der Anteil der Personen mit einer stationären Diagnose, die auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit hinweist, in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen mit 4,4 Prozent am höchsten war.

Das sogenannte „Doctor Shopping“ könnte ein weiterer Hinweis auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit sein. Darunter versteht man das Aufsuchen mehrerer Ärztinnen und Ärzte durch eine Patientin oder einen Patienten mit dem Ziel, sich verschreibungspflichtige Medikamente in übermäßigen Mengen zu beschaffen. Um das Ausmaß von „Doctor Shopping“ abzuschätzen, wurde die zuvor beschriebene Kohorte mit Langzeitgebrauch eingeschränkt auf Personen, bei denen sich der Langzeitgebrauch über mindestens ein Jahr erstreckte. Wenn eine Person in diesem Jahr von mindestens fünf verschiedenen Praxen eine Verordnung für Opioid-Analgetika erhielt, wurde dies als „Doctor Shopping“ klassifiziert. Insgesamt erfüllten 2,1 Prozent (n=6.355) aller 304.864 Personen, die in diese Analysen eingeschlossen wurden, die Kriterien für „Doctor Shopping“. Der Anteil mit „Doctor Shopping“ nahm mit stei-



**REFERENZEN**

1. Garnett M et al.: Drug overdose deaths in the United States, 2003–2023. NCHS Data Brief. 2024;522
2. Ciccarone D: The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. Int J Drug Policy. 2019;71:183-188
3. Manchikanti L et al.: Opioid epidemic in the United States. Pain Physician. 2012;15(3):ES9-ES38
4. Häuser W et al.: The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain. Pain Rep. 2017;2(3):e599
5. Rosner B et al.: Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. PLoS One. 2019;14(8):e0221153
6. Verthein U et al.: Trends in risky prescriptions of opioid analgesics from 2011 to 2015 in Northern Germany. J Psychopharmacol. 2020;34(11):1210-1217
7. Häuser W et al.: Is Europe also facing an opioid crisis? – A survey of European Pain Federation chapters. Eur J Pain. 2021;25(8):1760-1769
8. Haug U et al.: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom M, Schink T, eds. Databases for Pharmacoepidemiological Research. Springer Series on Epidemiology and Public Health. Cham: Springer; 2021:119-124
9. Hamina A et al.: Describing longterm opioid use utilizing Nordic prescription registers – A Norwegian example. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022;130(4):481-491
10. Häuser W: 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen LONTS“. Der Schmerz. 2020;34,204-244

gendem Alter ab. In der Altersgruppe 0–19 Jahre betrug er 9,1 Prozent (58 von 640), in der Altersgruppe 20–39 lag er bei 6,5 Prozent (886 von 13.604) und in der Altersgruppe 40–59 Jahre waren es 2,7 Prozent (1.936 von 70.514). In den höheren Altersgruppen betrugen die Anteile unter zwei Prozent (60–79: 1,9% bzw. 2.781 von 145.931; 80+: 0,9% bzw. 694 von 74.175). Bei mehr als der Hälfte der Personen mit „Doctor Shopping“ in den Altersgruppen 0–19 und 20–39 Jahre wurden die Opioid-Verordnungen in fünf oder mehr verschiedenen Apotheken eingelöst. In den anderen Altersgruppen betrug dieser Anteil maximal 22 Prozent.

**FAZIT**

Die vorliegende Analyse zeigt, dass die Gesamtprävalenz der Verordnung von opioidhaltigen Analgetika in Deutschland zwischen 2005 und 2020 rückläufig war. Betrachtet man die verordneten oralen Morphin-Äquivalente, war zunächst ein Anstieg zu verzeichnen, aber in den letzten Jahren zeigt sich auch dahingehend ein leichter Rückgang. Etwa ein Fünftel der Personen mit einer Neuverordnung eines Opioid-Analgetikums erfüllte während des Betrachtungszeitraums mindestens einmal die Kriterien für Langzeitgebrauch. Der häufigste potenzielle Grund hierfür waren nicht tumorbedingte chronische Schmerzen. Inwiefern der Langzeitgebrauch bei diesen Personen angemessen war, lässt sich anhand der Krankenkassendaten nicht beurteilen. Die Ergebnisse zu Missbrauchs- und Abhängigkeitsdiagnosen sowie zum „Doctor Shopping“ lassen zwar vermuten, dass insbesondere in der Altersgruppe 20–39 Jahre in manchen Fällen ein nicht indikationsgerechter Gebrauch stattfindet, doch die entsprechenden Anteile sind gering. Insgesamt bestätigen und erweitern die Projektergebnisse die Erkenntnisse aus früheren Studien, dass es in Deutschland keine Hinweise auf eine sogenannte Opioid-Krise gibt.

**Danksagung**

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2021.1/1516 68605/2022-2023) gefördert. Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, Techniker Krankenkasse (TK) und hkk Krankenkasse, dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

## NEUES IN KÜRZE

### RISPERIDONLÖSUNG ZUM EINNEHMEN – ÜBERDOSIERUNGEN AUFGRUND VON MEDIKATIONSFEHLERN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Risperidon ist ein Antipsychotikum der zweiten Generation (atypisches Antipsychotikum), das u. a. in der Kinderneurologie zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörungen mit intellektueller Entwicklungsstörung eingesetzt wird (für die vollständige Indikation siehe Fachinformation). Die Dosierung bei Kindern wird anhand des Körpergewichts, des Ansprechens und der Verträglichkeit individuell vom Arzt angepasst. Die Tagesdosis liegt zwischen 0,25 und 1,5 mg, was einem Volumen zwischen 0,25 und 1,5 ml der 1 mg/ml Risperidonlösung entspricht. Eine Überdosierung von Risperidon kann v. a. zu Benommenheit, Sedierung, Tachykardie, Hypotonie, extrapyramidalen Symptomen, QT-Verlängerung und Konvulsionen führen.<sup>1</sup>

Aufgrund von Meldungen von Überdosierungsfällen (Einnahme einer Dosis, die die verschriebene Dosis überschritt) bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen, hatte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ein Signalverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Verfahrens wurden

Dosiervorrichtungen von unterschiedlichen risperidonhaltigen Lösungen begutachtet und Fallmeldungen aus der europäischen Pharmakovigilanzdatenbank (EudraVigilance) sowie Literaturdaten und Daten vom Zulassungsinhaber ausgewertet. Die Auswertung zeigte eine große Variabilität unter den der Packung beigelegten Dosiervorrichtungen für orale Risperidonlösungen verschiedener Zulassungsinhaber auf; während bei einigen Produkten die Volumenskalen auf dem Außenzylinder der Dosierpipette angebracht sind (Markierungen kleiner Volumina nahe der Dosierpipettenspitze), sind bei anderen Produkten die Volumenskalen auf dem Kolben aufgebracht (Markierungen großer Volumina nahe der Dosierpipettenspitze; siehe Abbildung). Darüber hinaus zeigte sich, dass einige Dosiervorrichtungen in 0,5-ml-, aber nicht in 0,25-ml-Intervallen numerisch beschriftet sind. Die fehlenden Kennzeichnungen kleinerer Dosiermarkierungen ist für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten aber als kritisch anzusehen, da diese z. T. mit niedrigen Dosen von 0,25 ml behandelt bzw. in 0,25-ml-Schritten aufdosiert

werden. Die hohe Variabilität unter den Dosiervorrichtungen für Präparate der verschiedenen Zulassungsinhaber sowie die teilweise fehlende Beschriftung für 0,25-ml-Intervalle wurden als mögliche Quelle und Grund für erfolgte Medikationsfehler betrachtet.

Bei der Auswertung der gemeldeten Fälle zeigte sich ein deutliches Muster bei stattgefundenen, unbeabsichtigten Überdosierungen; in über 44 Prozent der relevanten Fälle unterlief bei der Dosierung ein Dezimalfehler, der zu einer zehnfachen Überdosierung führte (z. B. 2,5 ml statt 0,25 ml). Über ähnliche Überdosierungsmuster wurde in der Literatur berichtet. In einer Studie zu Medikationsfehlern bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden, stellten Vial et al. fest, dass in 40 von 102 Fällen am häufigsten die zehnfache Dosis verabreicht wurde.<sup>2</sup> Eine weitere Studie zeigte, dass zehnfache Dosierungsfehler häufiger auftraten, wenn die verschriebenen Dosen niedriger als 1 ml waren, einem Wert, der innerhalb des pädiatrischen Dosisbereichs von

# NEUES IN KÜRZE

Risperidon (0,25–1,5 ml) liegt.<sup>3</sup> Das Aufziehen von sehr niedrigen Dosen ist für unerfahrene Anwender (z. B. Eltern) ungewöhnlich und die Volumina mögen diesen deshalb als zu gering erscheinen, insbesondere im Vergleich zu anderen oralen Lösungen, die in der Pädiatrie Anwendung finden (z. B. Antitussiva, Antipyretika, Antibiotika). Infolgedessen besteht die Gefahr, dass betreuende Personen

die ungewöhnlich kleinen Volumina falsch verstehen und das dann zu Medikationsfehlern führt.

Um Medikationsfehler bei der Verabreichung von Risperidonlösungen zu minimieren, beschloss der PRAC, dass Zulassungsinhaber von Risperidonlösungen zum Einnehmen die Dosiervorrichtungen mit gut lesbaren und numerischer Beschriftung in 0,25-ml-Schritten

versehen sollen. Die Zulassungsinhaber wurden darüber hinaus aufgefordert, klare Anweisungen und Abbildungen in die Gebrauchsinformationen aufzunehmen, um die Patientinnen, Patienten und betreuenden Personen über die korrekte Abmessung von unterschiedlichen Volumina, insbesondere bei kleinen Dosiermengen, zu unterweisen.



### Abbildung:

**Links: Eine Dosierpipette mit der Volumenskala auf dem Außenzylinder. Eine Beschriftung für die 0,25-ml-Intervalle fehlt.**

Quelle: Bfarm

**Rechts: Eine Dosierpipette mit der Volumenskala auf dem Kolben. Die Volumenskala ist im Vergleich zur Dosierpipette links entgegengesetzt ausgerichtet.**

Quelle: Janssen-Cilag GmbH

### REFERENZEN

1. Fachinformation: RISPERDAL® Lösung 1 mg/ml, Stand: April 2022
2. Vial T et al.: Risperidone medication errors in children: an analysis of French poison centres data. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(5):362-367; DOI: 10.1080/15563650.2018.1523424. Epub. 2018; PMID: 30449187
3. Tzimenatos L et al.: Pediatric Therapeutic Error Study Group. Severe injury or death in young children from therapeutic errors: a summary of 238 cases from the American Association of Poison Control Centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(4):348-354; DOI: 10.1080/15563650902897650. PMID: 19514883

## **DOLUTEGRAVIR (DTG): ANWENDUNG VON DOLUTEGRAVIRHALTIGEN ARZNEIMITTELN IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI DER EMPFÄNGNIS**

Der PRAC stimmte auf seiner Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2024 der Aktualisierung der Produktinformation für dolutegravirhaltige Arzneimittel zu, um den neuen Daten über die Anwendung in der Schwangerschaft und bei der Konzeption Rechnung zu tragen.<sup>1</sup> Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage der Endergebnisse der nichtinterventionellen Tsepamo-Studie<sup>2</sup> und der Eswatini-Birth-Outcomes-Surveillance-Studie.<sup>3,4</sup>

Darüber hinaus wurden Daten aus anderen Kohortenstudien und Schwangerschaftsregistern, darunter das APR, die DOLOMITE-EPPICC (Studie 208613) und das DOLOMITE-NEAT-ID Network (Studie 208759), aus der US-amerikanischen Chart Review (Studie 212976) sowie Daten aus der Literatur berücksichtigt. DOLOMITE-EPPICC (Studie 208613) ist eine nichtinterventionelle Studie zur Bewertung von Real-World-Ergebnissen für Mütter und Föten nach der Einnahme von DTG während der Schwangerschaft und zur Beschreibung von Mustern der DTG-Anwendung; DOLOMITE NEAT ID Network Study (208759) ist eine nichtinterventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Dolutegravir bei HIV-positiven Schwangeren. Der Zulassungsinhaber führte diese Studien durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir in der Schwangerschaft zu bewerten, insbesondere im Hinblick auf Neuralrohrdefekte.

Weitere Informationen finden Sie in den PRAC-Minutes vom Februar 2024, Mai 2024 und Oktober 2024.<sup>5</sup>

### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Überprüfung der Sicherheitsdaten hat keine neuen Bedenken insbesondere hinsichtlich des Risikos von Neuralrohrdefekten ergeben. Darüber hinaus entkräften die aktuellen Studiendaten aus Eswatini und Tsepamo ein früheres Signal von Neuralrohrdefekten.

### **Zusammenfassung der Empfehlungen**

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, der Antworten des Zulassungsinhabers auf die Anfragen nach ergänzenden Informationen (RSIs) und der Überprüfung durch den Berichtersteller kam der PRAC zu dem Schluss, dass die laufende Variation zur Bewertung des endgültigen Studienberichts zur Genehmigung empfohlen werden könnte.
- Der PRAC stimmte der Aktualisierung der Produktinformationen zu, um die neuen Daten über die Verwendung von dolutegravirhaltigen Arzneimitteln in der Schwangerschaft und bei der Empfängnis widerzuspiegeln.

Dolutegravirhaltige Arzneimittel können nunmehr während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist, mit Ausnahme der Kombination mit Rilpivirin (Juluca), für die eine Anwendung während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.

Hintergrundinformationen zur Substanz und Indikation der zentral zugelassenen Produkte finden Sie in den jeweiligen Produktinformationen auf der EMA-Website:

- Tivicay: [www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivicay-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_de.pdf)
- Triumeq: [www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/triumeq-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/triumeq-epar-product-information_de.pdf)
- Juluca: [www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/juluca-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/juluca-epar-product-information_de.pdf)
- Dovato: [www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dovato-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dovato-epar-product-information_de.pdf)

<sup>1</sup> EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. 9 January 2025, EMA/PRAC/583624/2024

<sup>2</sup> Zash R et al.: Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo Study, Botswana. Paper presented at: 24th International AIDS Conference; 2022. Montreal, Quebec, Canada, July 29–August 2, 2022

<sup>3</sup> Gill MM et al.: Neural tube and other birth defects by HIV status and ART regimen in Eswatini. Presented at: The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2023. Seattle, Washington

<sup>4</sup> Gill MM et al.: Strengthening the Evidence: Similar Rates of Neural Tube Defects Among Deliveries Regardless of Maternal HIV Status and Dolutegravir Exposure in Hospital Birth Surveillance in Eswatini. Open Forum Infectious Diseases. 2023; 10(9):ofad441; <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad441>

<sup>5</sup> EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). [www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac](http://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac)

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2025 //

(STAND 18.03.2025)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 27 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

### **PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN**

Keine

### **FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)**

Keine

### **GESTARTETE ODER FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)**

#### **Finasterid- und dutasteridhaltige Arzneimittel: Überprüfung hinsichtlich suizidaler Gedanken und Verhaltensweisen**

**(laufende PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 04.10.2024, EMA/452263/2024)**

Die EMA hat eine Überprüfung von finasterid- und dutasteridhaltigen Arzneimitteln eingeleitet, nachdem Bedenken hinsichtlich suizidaler Gedanken und Verhaltensweisen bekannt geworden sind.

Tabletten, die 1 mg Finasterid enthalten, und finasteridhaltige Lösungen zur topischen Anwendung werden zur Behandlung der frühen Stadien der androgenetischen Alopezie (Haarausfall aufgrund männlicher Hormone) bei Männern im Alter von 18 bis 41 Jahren eingesetzt. Tabletten, die 5 mg Finasterid, und Kapseln, die 0,5 mg Dutasterid enthalten, werden zur Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie (BPH) bei Männern eingesetzt, eine Erkrankung, bei der die Prostata vergrößert ist und Probleme beim Urinfluss verursachen kann.

Im Rahmen der Überprüfung wird der PRAC alle verfügbaren Daten zu Finasterid und Dutasterid und suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen auswerten. Auch werden die Auswirkungen der suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel unter Berücksichtigung der behandelten Erkrankungen bewertet.

Finasterid- und dutasteridhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung haben bekannte psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich Depressionen. Suizidale Gedanken wurden kürzlich auch als mögliche Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit in die Produktinformationen für die beiden ersten in mehreren Ländern der Europäischen Union einschließlich Deutschland zugelassenen finasteridhaltigen Arzneimitteln, Propecia und Proscar, aufgenommen. Um die Risiken zu minimieren, wurden bereits Maßnahmen für finasteridhaltige Arzneimittel eingeführt, einschließlich Warnhinweisen in den Produktinformationen für Angehörige der Heilberufe. Diese sollen Patienten auf psychiatrische Symptome überwachen und die Behandlung bei Auftreten von Symptomen absetzen. Zu diesen Maßnahmen gehören auch Empfehlungen für Patienten, bei Auftreten psychiatrischer Symptome ärztlichen Rat einzuholen.

Finasteridhaltige Arzneimittel (1-mg-Tabletten oder Spray zur Anwendung auf der Haut) sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen, um bei Männern im Alter von 18 bis 41 Jahren mit

androgenetischer Alopezie (Haarausfall aufgrund männlicher Hormone) im Frühstadium Haarausfall zu verhindern und das Haarwachstum zu stimulieren. Darüber hinaus sind finasteridhaltige (5-mg-Tabletten) und dutasteridhaltige (0,5-mg-Kapseln) Arzneimittel zur Behandlung der Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) zugelassen, eine Erkrankung, bei der die Prostata vergrößert ist, was zu Problemen beim Urinfluss führen kann.

In Deutschland sind finasterid- und dutasteridhaltige Arzneimittel als Tabletten, Kapseln oder Spray (Lösung zur topischen Anwendung) unter verschiedenen Handelsnamen wie Propecia, Proscar, Fynzur, Avodart, Dutascar, Finural, Finaristo, Finapil, Prosmine, Finapuren, Capila, Finahair, Duodart, Dutalosin und andere zugelassen.

Finasterid und Dutasterid wirken, indem sie ein Enzym namens 5-Alpha-Reduktase (5-AR) daran hindern, Testosteron (ein männliches Hormon) in 5-Alpha-Dihydrotestosteron (DHT) umzuwandeln, das an Haarausfall und Prostatavergrößerung beteiligt ist. Durch die Blockade der 5-Alpha-Reduktase senken Finasterid und Dutasterid den 5-Alpha-Dihydrotestosteron-Spiegel. Dies verlangsamt den Haarausfall, regt das Wachstum der Haare an und verkleinert die Größe der Prostata.

Die Überprüfung finasterid- und dutasteridhaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC, dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, durchgeführt. Dieser wird eine Reihe von Empfehlungen abgeben. Die Empfehlungen des PRAC werden dann an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren für Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die eine Position abgeben wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden:

#### **Finasteride- and dutasteride-containing medicinal products – referral**

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/finasteride-dutasteride-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/finasteride-dutasteride-containing-medicinal-products)

#### **SONSTIGE PRAC-BEWERTUNGEN IM ZUSAMMENHANG VON EU-REFERRAL-VERFAHREN**

Keine

## // Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10–13 February 2025 PRAC meeting. 17 March 2025, EMA/PRAC/43844/2025; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2025-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2025-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 13. FEBRUAR 2025

[www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf)

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2025 Mogamulizumab – Kolitis (EPITT-Nr. 20113)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus EudraVigilance und der Literatur sowie der von dem Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von POTELIGEO (Kyowa Kirin Holdings B. V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung Kolitis mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ zu ergänzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Februar 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Ciltacabtagene autoleucel; Idecabtagene vicleucel; Tisagenlecleucel	20153	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Clozapin	20150	maligne hämatologische Tumore
Idecabtagene vicleucel	20154	Sarkoidose
Vortioxetin	20152	Halluzinationen, nicht im Zusammenhang mit Serotonin-Syndrom

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. Februar 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adagrasib	20112	Thrombozytopenie	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Regorafenib	20147	Hyperammonämie, hyperammonämische Enzephalopathie	Bayer AG: Kommentierung der vorgeschlagenen aktualisierten Produktinformation (Einreichung bis 7. März 2025)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13–16 January 2025 PRAC meeting. 10 February 2025. EMA/PRAC/6377/2025; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac-meeting_en.pdf)

## PRAC-SITZUNG VOM 13. BIS 16. JANUAR 2025

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2025

#### Afatinib – anormales Wimpernwachstum (EPITT-Nr. 19987)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur, einschließlich dem vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Giotrif, Boehringer Ingelheim International GmbH, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung anormales Wimpernwachstum mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ zu ergänzen.

#### Lenvatinib – Tumorlysesyndrom (EPITT-Nr. 20108)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich dem vom kontaktierten Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Lenvima and Kisplyx (Eisai GMBH) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko für das Tumorlysesyndrom (TLS) hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „selten“ zu ergänzen.

Lenvatinib kann ein TLS verursachen, das tödlich verlaufen kann. Zu den TLS-Risikofaktoren gehören unter anderem eine hohe Tumorlast, eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung und Dehydrierung. Diese Patienten und Patientinnen sollten engmaschig überwacht und bei klinischer Indikation behandelt werden, und eine prophylaktische Hydratation sollte in Erwägung gezogen werden.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Axicabtagen ciloleucel; Brexucabtagen autoleucel; Ciltabtagen autoleucel; Idecabtagen vicleucel; Lisocabtagen maraleucel; Tisagenlecleucel	20133	immunvermittelte Enterokolitis
Clozapin	20139	Appendizitis
Clozapin	20141	neuer Aspekt des bekannten Risikos von Neutropenie/Agranulozytose mit potenziellen Auswirkungen auf die Maßnahmen zur Risikominimierung
Enzalutamid; Digoxin	20134	falsch erhöhte Digoxin-Plasmaspiegelwerte infolge von Interferenz von Labortests mit Enzalutamid
Omalizumab	20128	Hörverluste
Sertralin	20125	multipler Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase-Mangel (MADD)
Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol)	20135	Kreislaufschock



### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. Januar 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab, Relatlimab; Pembrolizumab; Retifanlimab; Tislelizumab; Tremelimumab	20090	thrombotische Mikroangiopathie (TMA)	AstraZeneca AB, Beigene Ireland Limited, Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Incyte Biosciences Distribution B.V., Merck Europe B.V., Merck Sharp & Dohme B.V., Regeneron Ireland Designated Activity, Roche Registration GmbH: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 25–28 November 2024 PRAC meeting, 7 January 2025, EMA/PRAC/537837/2024; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 25. BIS 28. NOVEMBER 2024

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2024

##### Azathioprin – nichtzirrhotische portale Hypertonie/portosinusoidale Gefäßerkrankung (EPITT-Nr. 20091)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich der von den kontaktierten Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von azathioprinhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für nichtzirrhotische portale Hypertonie/portosinusoidale Gefäßerkrankung hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Es wurden Fälle von nichtzirrhotischer portaler Hypertonie/portosinusoidaler Gefäßerkrankung berichtet. Zu den frühen klinischen Anzeichen gehören Leberenzymveränderungen, leichter Ikterus, Thrombozytopenie und Splenomegalie. Die Patienten und Patientinnen sind über die Symptome einer Leberschädigung zu informieren und anzuweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt oder ihrer Ärztin in Verbindung zu setzen, wenn diese auftreten.

##### Stickstoffmonoxid – Lungenödem bei Patientinnen und Patienten mit Venenverschlusskrankheit (EPITT-Nr. 20086)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von stickstoffmonoxidhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für Lungenödem bei Patientinnen und Patienten mit Venenverschlusskrankheit hinzuweisen.

Es wurden Fälle von lebensbedrohlichem Lungenödem bei der Anwendung von Stickstoffmonoxid bei Patienten und Patientinnen mit Lungenvenenverschluss berichtet. Daher sollte die Möglichkeit einer Venenverschlusskrankheit sorgfältig geprüft werden, wenn nach der Verabreichung von Stickstoffmonoxid an Patienten und Patientinnen mit pulmonaler Hypertonie Anzeichen eines Lungenödems auftreten. Bei Bestätigung ist die Behandlung einzustellen.

**Risperidon-Lösung zum Einnehmen – Medikationsfehler im Zusammenhang mit versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit Risperidon 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen behandelt wurden (EPITT-Nr. 20085)**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten zusätzlichen Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit Risperidon-Lösung zum Einnehmen behandelt werden, hat das PRAC beschlossen, dass alle Zulassungsinhaber von Risperidon-Lösung zum Einnehmen Dosiervorrichtungen mit einer gut lesbaren, schriftlichen Beschriftung in 0,25-ml-Schritten bereitstellen sollen. Kleinere Intervalle wie 0,05 ml sollen mit Linien markiert werden, müssen aber nicht mit Zahlen beschriftet werden. Die Zulassungsinhaber sind aufgefordert, in die Gebrauchsinformation klare Anweisungen und Abbildungen aufzunehmen, um die Patientinnen und Patienten und Pflegekräfte über die korrekte Messung von Volumina, insbesondere von kleinen Volumina, zu unterrichten. Aufgrund der Variabilität der Dosiergeräte bei den verschiedenen Arzneimitteln können im Rahmen dieses Verfahrens keine Skalen empfohlen werden. Jeder Zulassungsinhaber soll geeignete Skalen verwenden, die zu dem spezifischen Dosiergerät passen, das zum Einnehmen geliefert wird. Diese Änderungen sind im Rahmen einer Typ-II-Änderungsanzeige umzusetzen, die innerhalb von sechs Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eingereicht werden sollen. Zur Harmonisierung sind gegebenenfalls EMA-Worksharing-Verfahren in Betracht zu ziehen.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2024**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	20126	paradoxe Hidradenitis
Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil	20121	Trigeminusneuralgie
Regorafenib	20123	Nephrotisches Syndrom

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. November 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Doxycyclin	19997	Suizidalität	Zulassungsinhaber von doxycyclinhaltigen Arzneimitteln mit der Verpflichtung für die Einreichung von PSUR: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Rosuvastatin	20084	tubulointerstitielle Nephritis	Grünenthal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)</li> <li>Bereitstellung eines kumulativen Reviews über erhöhte Kreatininwerte im nächsten PSUR (Einreichung bis 4. Februar 2028)</li> </ul>

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 10–13 March 2025. 10 March 2025, EMA/PRAC/54646/2025; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-10-13-march-2025\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-10-13-march-2025_en.pdf)

### Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. März 2025 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Binimetinib; Cobimetinib; Dabrafenib; Encorafenib; Trametinib; Vemurafenib (EPITT 20160)	tattooassoziierte Hautreaktionen
Leflunomid (EPITT 20155)	Lungenrundherd
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Empagliflozin; Empagliflozin, Linagliptin; Empagliflozin, Metformin; Ertugliflozin; Ertugliflozin, Metforminhydrochlorid; Ertugliflozin, Sitagliptin; Saxagliptin, Dapagliflozin (EPITT 20111)	Sarkopenie
Ixekizumab (EPITT 20124)	demyelinisierende Erkrankungen
Tegafur, Gimeracil, Oteracil (EPITT 20115)	Hyperammonämie
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
keine	

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 13–16 January 2025. 17 January 2025; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-january-2025](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-january-2025)

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

#### Semaglutidhaltige Arzneimittel: PRAC untersucht Risiko für das Auftreten einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION)

Der PRAC hat mit der Überprüfung von semaglutidhaltigen Arzneimitteln begonnen, nachdem in zwei kürzlich durchgeführten Beobachtungsstudien Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung von NAION, einer seltenen Augenerkrankung, geäußert wurden, während zwei andere kürzlich durchgeführte Beobachtungsstudien kein erhöhtes Risiko nahelegten.<sup>1–4</sup> Semaglutid, ein GLP-1-Rezeptoragonist, ist der Wirkstoff in bestimmten Medikamenten zur Behandlung von Diabetes und Adipositas (Ozempic, Rybelsus und Wegovy).

Der PRAC untersucht, ob bei Patienten oder Patientinnen, die mit Semaglutid behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer NAION besteht. Dies ist eine Erkrankung, die durch eine verminderte Durchblutung des Sehnervs im Auge mit einer möglichen Schädigung des Nervs verursacht wird, was zu einem Verlust des Sehvermögens im betroffenen Auge führen kann. Bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes besteht möglicherweise bereits ein krankheitsbedingtes höheres Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung. Der PRAC wird nun alle verfügbaren Daten zu NAION in Zusammenhang mit Semaglutid enthaltenden Arzneimitteln prüfen, einschließlich Daten aus klinischen Studien, der Überwachung nach der Markteinführung, Studien zum Wirkmechanismus und der medizinischen Fachliteratur (einschließlich der Ergebnisse der Beobachtungsstudien).

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 13. bis 16. Januar, 10. bis 13. Februar und 10. bis 13. März 2025 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: [www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac](http://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac)

<sup>1</sup> Chou CC et al.: Association between Semaglutide and Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Multinational Population-Based Real-World Study. *Ophthalmology*. 2024;S0161-6420(24)00685-7; DOI: 10.1016/j.ophtha.2024.10.030. Epub ahead of print. PMID: 39491755

<sup>2</sup> Klonoff DC et al.: Real-World Evidence Assessment of the Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;19322968241268050

<sup>3</sup> Grauslund J et al.: Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes. *International Journal of Retina and Vitreous*. (accepted for publication)

<sup>4</sup> Simonsen E. et al.: Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish–Norwegian cohort study. *medRxiv preprint*; DOI: 10.1101/2024.12.09.24318574

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

53

## 21.03.2025 METAMIZOLHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO FÜR AGRANULOZYTOSE – ERNEUTE ÜBERPRÜFUNG: HINWEIS AUF SPRACHLICHE KORREKTUR

Das BfArM weist darauf hin, dass die deutsche Übersetzung des Annex III des Durchführungsbeschlusses der Kommission korrigiert werden muss. Im Abschnitt 4.4 der Fachinformation ist das fehlende Wort „unter“ zu ergänzen. So sollte es korrekt heißen: „Ebenso können die Symptome bei Patienten unter Antibiotikatherapie verschleiert werden.“ Das BfArM empfiehlt, diese Korrektur bei der nächsten Variation (als Typ IA) mit umzusetzen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 17.03.2025 BILASTIN: QT-VERLÄNGERUNG/TORSADE DE POINTES

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko für QT-Verlängerung/Torsade de pointes aus klinischen Studien und spontanen Meldungen ist der PRAC der Auffassung, dass eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm nicht ausreichend als ein mit oralem Bilastin verbundenes Risiko anerkannt wird und dass die Behandlung mit Bilastin in bestimmten Patientengruppen, die ein Risiko aufweisen, möglicherweise nicht angemessen gemanagt wird. Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass für orale Darreichungsformen von Bilastin ein Warnhinweis bezüglich QT-Verlängerung/Torsade de pointes und der damit verbundenen Risikofaktoren hinzugefügt werden sollte. Außerdem empfahl der PRAC einen Hinweis darauf, dass Fälle von verlängertem QT im Elektrokardiogramm auch nach der Markteinführung gemeldet wurden.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 13.03.2025 SPIRONOLACTON: REDUZIERTER PLASMASPIEGEL VON MITOTAN BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT NEBENNIERENRINDENKARZINOM

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und im Hinblick auf eine gekennzeichnete Information in der EU-Produktinformation von Mitotan, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Spironolacton und reduziertem Plasmaspiegel von Mitotan bei Patientinnen und Patienten mit Nebennierenrindenzinomen, die mit Mitotan behandelt werden, zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Spironolacton enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 11.03.2025 MACROGOL 3350-KOMBINATIONEN (ZUM EINNEHMEN): KRAMPFANFÄLLE UND ÖSOPHAGUSPERFORATIONEN

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus schwerwiegenden Spontanberichten zu Krampfanfällen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang auftraten, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Macrogol 3350-Kombinationen und Anfällen besteht. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Macrogol 3350-Kombinationen enthalten und in der Darmvorbereitung angewendet werden, entsprechend geändert werden sollten, auch um Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal zum Umgang mit derartigen schwerwiegenden Risiken aufzunehmen.

Darüber hinaus geht der PRAC angesichts der verfügbaren Daten zu Ösophagusperforationen aus schwerwiegenden Spontanberichten und aus der Literatur, die einen engen zeitlichen Zusammenhang darstellen und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Macrogol 3350-Kombinationen und Ösophagusperforationen (Boerhaave-Syndrom) besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Macrogol 3350-Kombinationen enthalten und zur Darmvorbereitung indiziert sind, entsprechend geändert werden sollten, auch um Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal aufzunehmen, um Patienten und Patientinnen für derartige schwerwiegende Risiken zu sensibilisieren und auf die umgehend zu ergreifenden Maßnahmen hinzuweisen.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 06.03.2025 VORLÄUFIGE TAGESORDNUNG DER 96. ROUTINESITZUNG NACH § 63 AMG AM 25. MÄRZ 2025

Auszug:

#### 3. Informationen zu europäischen Risikobewertungen

3.1 Finasterid- und dutasteridhaltige Arzneimittel; Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG; Start des Verfahrens

3.2 Metamizolhaltige Arzneimittel; Verfahren nach Art. 107i der RL 2001/83/EG –Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission und zugehöriger Stufenplanbescheid

3.3 Ocaliva; Verfahren nach Art. 20 der VO (EG) 726/2004 – Widerruf der Zulassung für Ocaliva

3.4 Oxibryta; Verfahren nach Art. 20 (EG) der VO 726/2004 – Start des Verfahrens und vorläufiges Ruhen der Zulassung

#### 4. Aktuelles

4.1 Meldungen zu Anwendungsgestattungen der BTV3 gemäß VO (EU) 2019/6 Art. 110 (2) bei Tierarzneimitteln (PEI)

4.2 Vereinfachung bei der Einreichung von Schulungsmaterial nach Harmonisierung

4.3 Ausschließliche Versendung von Rote-Hand-Briefen an die Krankenhausapotheken und krankenhausersorgenden Apotheken unter Hinweis auf die Informationspflichten nach §§ 27 Abs. 2 Satz 2 Nr. 3 Buchstabe a), 21 Abs. 3 Satz 4 ApBetrO – keine Versendung mehr an einzelne Krankenhausärzte und -ärztinnen

#### 5. Fälschungen von Arzneimitteln

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

### 05.03.2025 ESTRADIOL/NOMEGESTROLACETAT: STÖRUNGEN DER LEBERFUNKTION ALS WECHSELWIRKUNG MIT DIREKT WIRKENDEN ANTIVIRALEN ARZNEIMITTELN

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien über Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden und zu einer erheblichen Erhöhung der Leberenzyme führen, insbesondere der neu hinzugefügten Kontraindikation zwischen Ethinylestradiol und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die im Rahmen des PSUSA-Verfahrens für Chlormadinon/Ethinylestradiol angenommen und durch einen CMDh-Beschluss auf alle ethinylestradiolhaltigen Produkte ausgedehnt wurde, in Anbetracht der früheren Empfehlungen, in denen die Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und Kombinationen von Arzneimitteln gegen das Hepatitis-C-Virus (Viekirax/Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin) und Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) auf estradiolhaltige Produkte extrapoliert wurden und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass eine Wechselwirkung zwischen Estradiol/Nomegestrol und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die zu Störungen der Leberfunktion führt, zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

### 05.03.2025 TACROLIMUS (SYSTEMISCHE DARREICHUNGSFORMEN): KAPOSI-SARKOM

Angesichts der verfügbaren Daten zu Fällen von Kaposi-Sarkom aus klinischen Prüfungen, der Literatur und Spontanberichten, einschließlich Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang und einer Reihe an Fällen mit tödlichem Ausgang, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen systemisch verfügbarem Tacrolimus und Kaposi-Sarkom zumindest für eine begründete Möglichkeit.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

55

## 05.03.2025 Valproathaltige Arzneimittel\*: Neuaufnahme der Wechselwirkung zwischen Valproat und Clozapin; Eosinophile Pneumonie und Hyperpigmentierung

### Arzneimittelwechselwirkung zwischen Valproat und Clozapin: mögliche Auswirkungen auf Myokarditis und mögliche Auswirkungen auf Neutropenie/Agranulozytose

Mehrere Literaturstudien, d. h. von Vickers et al. (2022), Malik et al. (2018) und Yang et al. (2023), zeigen eine Wechselwirkung zwischen Valproat und Clozapin. Studien verweisen durchgehend auf eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen bei kombinierter Anwendung von Valproat und Clozapin und deuten darauf hin, dass Valproat während der Einführung von Clozapin ein Risikofaktor für clozapininduzierte Entzündung und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Myokarditis und Neutropenie ist. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller valproathaltigen Arzneimittel sollen die Produktinformation aktualisieren. Bei gleichzeitiger Anwendung wurden Fälle von additiven Nebenwirkungen berichtet. Die Anwendung von Valproat kann das Risiko einer clozapininduzierten Toxizität erhöhen.

Eosinophile Pneumonie: Während Pleuraerguss für Valproat bereits angegeben ist, sollte der eosinophile Ursprung eines Pleuraergusses, der durch Valproat verursacht wird, in der Produktinformation von Valproat als Spezifizierung des bestehenden Begriffs besser berücksichtigt werden, um die wissenschaftliche Literatur besser widerzuspiegeln.

Hyperpigmentierung: Angesichts der verfügbaren Daten aus sechs relevanten Fällen von Hyperpigmentierung der Haut, Schleimhaut oder Nägel mit plausibler Zeit bis zum Auftreten und ohne Störfaktoren, einschließlich Fälle mit positiver Dechallenge, ist der federführende Mitgliedstaat der Ansicht, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Valproat und Hyperpigmentierung zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss und stimmte mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, dass die Produktinformationen von valproathaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Schwere Hautreaktionen und Angioödem: Der marktführende Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Sanofi schlug vor, in den Produktinformationen einen Warnhinweis zu schweren Hautreaktionen und Angioödem aufzunehmen. Der vorgeschlagene Warnhinweis entspricht den Richtlinien zu schweren Hautreaktionen. Der PRAC empfiehlt daher eine Anpassung der Produktinformation.

\* Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Seminatrium, Valpromid, Bismut(III)-valproat, Calciumdivalproat, Magnesiumvalproat

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)

## 04.03.2025 SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT: 90. SITZUNG – ERGEBNIS-PROTOKOLL (AUSZÜGE)

### TOP 4 Zubereitung aus Prednisolon und Salicylsäure

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht (SAV) empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die Zubereitung aus Prednisolon und Salicylsäure zur Anwendung auf der Kopfhaut anzunehmen.

### TOP 5 Sildenafil 25 mg und 50 mg

Der SAV empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Sildenafil 25 mg und 50 mg abzulehnen.

### TOP 6 Naloxon zur nasalen Anwendung

Antrag für die Ermöglichung einer Verschreibung für Einrichtungen der Drogen- und Suchthilfe, der Obdachlosenhilfe, des Strafvollzuges oder der Bundes- und Landespolizei durch Einfügung eines neuen Absatzes 2a in § 2 AMVV. Der SAV empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Einfügung eines neuen Absatzes 2a in § 2 AMVV anzunehmen.

Der SAV empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Naloxon zur nasalen Anwendung als Notfalltherapie bei bekannter oder vermuteter Opioid-Überdosierung anzunehmen.

### TOP 7 Wirkstoffangabe bei Fertigarzneimittelverschreibungen mittels Praxisverwaltungssystem

Der SAV empfiehlt, den Tagesordnungspunkt zur erneuten Diskussion zu vertagen.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)



# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 04.03.2025 PAUL-EHRLICH-INSTITUT GESTATTET ERNEUTE EINFUHR VON BEYFORTUS MIT FRANZÖSISCHER BESCHRIFTUNG

Beyfortus ist ein Arzneimittel, das zur Prävention von Erkrankungen der unteren Atemwege mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison sowie Kindern im Alter von 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind, eingesetzt wird. Beyfortus enthält als aktive Substanz den monoklonalen Antikörper Nirsevimab. Um die Versorgung mit dem Arzneimittel während des von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Immunisierungszeitraums zu gewährleisten, hat das Paul-Ehrlich-Institut dem Zulassungsinhaber Sanofi Winthrop Industrie gemäß § 10 Absatz 1a und § 11 Absatz 1c Arzneimittelgesetz (AMG) gestattet, im Zeitraum vom 01.03.2025 bis 30.04.2025 insgesamt 19.000 Dosen des Arzneimittels aus Frankreich in Deutschland auf den Markt zu bringen. Diese Produkte sind pharmazeutisch identisch mit dem in Deutsch gekennzeichneten Produkt und unterscheiden sich lediglich in den Packmitteln.

**LINK**  
ZUM BEITRAG

## 27.02.2025 EMBLAVEO 1,5 G/0,5 G PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONS-LÖSUNG: RISIKO VON RISSIGEN ODER ZERBROCHENEN DURCHSTECHEFLASCHEN

Die Firma Pfizer Europe MA EEIG informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von rissigen oder zerbrochenen Durchstechflaschen bei mehreren Chargen Emblaveo 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es wird gebeten, alle Durchstechflaschen vor der Nutzung auf mögliche Beschädigungen hin zu kontrollieren. Beschädigte Vials sollen mit einem Foto als Produktbeschwerde an Pfizer gemeldet werden.

Rote-Hand-Brief vom 26.02.2025:

[www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2025/rhb-emblaveo.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2025/rhb-emblaveo.pdf)

**LINK**  
ZUM BEITRAG

## 25.02.2025 ZOFENOPRIL: PALPITATIONEN, HYPOTONIE, SYNKOPE, PRURITUS, URTIKARIA UND HYPERKALIÄMIE

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Palpitationen, Hypotonie, Synkope, Pruritus, Urtikaria und Hyperkaliämie aus spontanen Berichten, einschließlich eines positiven Auslassversuchs in einigen Fällen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Zofenopril und den o. g. Symptomen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Zofenopril enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

**LINK**  
ZUM BEITRAG

## 24.02.2025 AMITRIPTYLIN, AMITRIPTYLINOXID UND WIRKSTOFFKOMBINATION AMITRIPTYLIN/AMITRIPTYLINOXID: ARZNEIMITTELWIRKUNG MIT EOSINOPHILIE UND SYSTEMISCHEN SYMPTOMEN (DRESS)

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten zur Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweist und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Amitriptylin und DRESS für zumindest möglich. Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthaltenden Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

**LINK**  
ZUM BEITRAG

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)