

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

## FORSCHUNG

## NEUES IN KÜRZE

## PRAC-MELDUNGEN

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### INHALT Ausgabe 2 | Juni 2023

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz – entscheidend für die Sicherheit von Arzneimitteln | 03 |
| Antiadiposita – zugelassene Wirkstoffe und mögliche neue Therapieoptionen                                             | 04 |
| Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023                                                      | 12 |
| Zehn Jahre PRAC – der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz                                   | 30 |
| Verordnung von Thyreostatika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft                              | 39 |
| Meldungen aus BfArM und PEI                                                                                           | 44 |
| PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2023                                           | 45 |
| Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen                 | 48 |
| Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen                                                            | 54 |

### 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, Pressestelle PEI  
Tel.: +49-(0)6103-77-1030  
E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, 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 der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und 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 Gewebesubstanzen, 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 Standesorganisationen (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: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto:amk@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 [www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.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)

## // Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz – entscheidend für die Sicherheit von Arzneimitteln //

Die Forschung zu innovativen Wirkstoffen und die Entwicklung von Arzneimitteln haben einen entscheidenden Anteil am medizinischen Fortschritt und sichern eine gute Gesundheit der Bevölkerung. Neben diesem unzweifelhaften Nutzen können trotz der hohen Anforderungen zum Zeitpunkt der Erteilung einer Arzneimittelzulassung nicht alle Sicherheitsfragen abschließend geklärt werden. Daher arbeitet das europäische Netzwerk der Arzneimittelbehörden nach der Zulassung intensiv daran, mehr über die Sicherheit eines Arzneimittels in Erfahrung zu bringen; insbesondere beobachtet sie Arzneimittel und Impfstoffe, um Nebenwirkungen zu entdecken, zu dokumentieren und zu beurteilen, die in klinischen Prüfungen zuvor nicht aufgetreten sind.

Im Juli 2022 jährte sich zum zehnten Mal das Inkrafttreten der sehr weitgehend geänderten pharmazeutischen Gesetzgebung aus dem Jahr 2012, welche die Möglichkeiten zur europaweiten Zusammenarbeit erheblich verbesserte und ausbaute. Die Einrichtung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) als neues wissenschaftliches Gremium der Europäischen Arzneimittelagentur war ein wesentliches Element mit der Zielsetzung, die für alle Fragestellungen in der Pharmakovigilanz erforderliche Expertise und die notwendigen Ressourcen auf europäischer Ebene zur Verfügung zu stellen. Rückblickend auf die Arbeit dieses Gremiums ist dies offensichtlich hervorragend gelungen.

Die Aktivitäten des PRAC erstrecken sich auf alle Aspekte des Risikomanagements in Verbindung mit der Anwendung von Humanarzneimitteln, zu welchen die Ermittlung, Bewertung, Minimierung und Kommunikation der Risiken von Nebenwirkungen gehört – wobei stets der therapeutische Nutzen des Humanarzneimittels gebührend berücksichtigt wird. In diesem Rahmen ergibt sich für den PRAC die Zuständigkeit u. a. für Risiko- sowie Signalbewertungsverfahren (neue oder veränderte Arzneimittelrisiken), die Bewertung von periodischen Sicherheitsberichten und die Beurteilung von Risikomanagementplänen bei Neuzulassungen im zentralen Verfahren. Weiterhin ist der PRAC zuständig für die Gestaltung und Bewertung der Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung sowie für Pharmakovigilanz-Audits. Aufgrund der zentralen Bedeutung des PRAC für die Arzneimittelsicherheit haben das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut das Informationsangebot auf ihren Internetseiten zu Beschlüssen des Ausschusses weiter ausgebaut.

Kern aller Aktivitäten des PRAC sind Patientensicherheit und der Schutz der öffentlichen Gesundheit auf der Grundlage guter und belastbarer wissenschaftlicher Daten. Wir danken dem PRAC für seine geleistete exzellente Arbeit und wünschen dem Gremium weiterhin viel Erfolg zum Wohle der Patienten.

Prof. Dr. Karl Broich und Prof. Dr. Klaus Cichutek

## // Antiadiposita – zugelassene Wirkstoffe und mögliche neue Therapieoptionen //

J. KATIĆ

B. NIEMANN

(BfArM)

**Die steigende Prävalenz von Adipositas ist angesichts der negativen Gesundheitsfolgen sowie der zunehmenden Belastung für das öffentliche Gesundheitssystem ein derzeit breit diskutiertes Thema. Zudem geraten pharmakologische Interventionen immer wieder in den Fokus, einerseits im Zusammenhang mit Sicherheitsbedenken und Marktrücknahmen, andererseits aber auch zuletzt durch neuartige als Hoffnungsträger gepriesene Wirkstoffe, wie etwa Semaglutid. Dieser Artikel beleuchtet medikamentöse Behandlungsoptionen der Adipositas mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit, einschließlich der potenziellen Risiken, die gemäß der Risikomanagementpläne einer weiteren Evaluierung bedürfen. Darüber hinaus wird ein Ausblick auf aktuelle Entwicklungen und mögliche neue Therapieoptionen gegeben.**

### DEFINITION UND PRÄVALENZ VON ADIPOSITAS

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die durch eine übermäßige Erhöhung des Körperfetts definiert wird und mit einem gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen einhergeht. Die Gewichtsklassifikation erfolgt in der Regel nach dem Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI). Dabei wird ein BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> als Übergewicht und ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als Adipositas bezeichnet. Für die Beurteilung des Gesundheitsrisikos ist neben dem Gewicht und dem Fettanteil auch das Fettverteilungsmuster zu berücksichtigen. Insbesondere die Einlagerung von viszeralem Fett ist mit einem höheren Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen verbunden.<sup>1, 2</sup>

Laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) hat sich die Prävalenz von Adipositas im Zeitraum 1975–2016 weltweit nahezu verdreifacht.<sup>3</sup> Auch in Deutschland ist ein Anstieg zu beobachten. Basierend auf Daten aus den Jahren 2019/2020 wird davon ausgegangen, dass 53,5 Prozent der Erwachsenen in Deutschland von Übergewicht und 19 Prozent von Adipositas betroffen sind.<sup>4</sup> Die Folgen der steigenden Prävalenz machen sich nicht zuletzt in einer erhöhten Belastung des öffentlichen Gesundheitssystems bemerkbar.<sup>5</sup> Vor diesem Hintergrund stellen pharmakologische Interventionen einen wichtigen Baustein in der Adipositastherapie dar, jedoch waren diese historisch betrachtet nicht immer von Erfolg gekennzeichnet.

### MARKTRÜCKNAHMEN AUS SICHERHEITSGRÜNDEN

Arzneimittel zur Behandlung von Adipositas wurden in der Vergangenheit oft mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil in Verbindung gebracht.<sup>6</sup> Eines der prominentesten Beispiele ist die Gruppe der zentral wirkenden amphetaminartigen Antiadiposita, dessen Risiken im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ende 2014 bereits ausführlich beschrieben wurden.<sup>7</sup> Zu den fraglichen Wirkstoffen gehören beispielsweise Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Aminorex, Fenfluramin und Dexfenfluramin, die aufgrund des Risikos einer pulmonalen Hypertonie vom Markt genommen wurden, wobei Fenfluramin und Dexfenfluramin zusätzlich mit Herzklappenschäden in Verbindung standen.<sup>6, 8</sup> In der meistverbreiteten Hypothese wird die Aktivierung des Serotonin-2B-Rezeptors für die Entstehung der genannten Nebenwirkungen verantwortlich gemacht.<sup>9, 10</sup> Ferner wurde die Zulassung für den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnah-

mehemmer Sibutramin im Jahr 2010 ausgesetzt, nachdem die Ergebnisse der SCOUT-Studie (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bestätigten, was wiederum auf die sympathomimetische Wirkung von Sibutramin zurückgeführt wurde.<sup>11, 12</sup> Auch das Noradrenalin-Dopamin freisetzende Sympathomimetikum Phenylpropanolamin wurde nach Feststellung eines erhöhten Risikos für die Auslösung eines hämorrhagischen Schlaganfalls vom Markt genommen.<sup>6</sup> Die Zulassung für das letzte in Deutschland verfügbare amphetaminartige Antiadiposium, Amfepramon, wurde nach einem europäischen Risikobewertungsverfahren im Januar dieses Jahres ebenfalls widerrufen bzw. vom Markt genommen. Hierbei handelt es sich um einen Serotonin-Noradrenalin-Dopamin freisetzenden Wirkstoff, der mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert wird. Des Weiteren kann das Risiko einer pulmonalen Hypertonie nicht ausgeschlossen werden. Da zusätzlich zwei Beobachtungsstudien auf eine Nichteinhaltung der 1996 eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen schließen ließen, die insbesondere auf einer Einschränkung der Anwendungsdauer beruhten, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ bewertet.<sup>13</sup>

Neben den amphetaminartigen Wirkstoffen verlor im Jahr 2009 auch Rimonabant, ein selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor(CB1)-Antagonist, seine Zulassung, und zwar aufgrund eines erhöhten Risikos für psychiatrische Störungen, einschließlich Depressionen und Suizidalität.<sup>14, 15</sup> Für den Wirkstoff Lorcaserin, einen 5-HT<sub>2C</sub>-Serotoninrezeptor-Agonisten, gab es Sicherheitsbedenken hinsichtlich des potenziellen kanzerogenen Risikos sowie potenzieller psychiatrischer Störungen und Herzklappenerkrankungen, die einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung in der EU entgegenstanden. In den Vereinigten Staaten wurde eine Marktrücknahme für Lorcaserin in der Zulassung als Antiadiposium erst einige Jahre später gefordert.<sup>16, 17</sup>

Diese Beispiele führen zu dem Schluss, dass seltene schwerwiegende Nebenwirkungen unter Umständen erst längere Zeit nach Marktverfügbarkeit bzw. Anwendung sichtbar werden können, was die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterstreicht.

### **AKTUELL ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL FÜR DIE BEHANDLUNG VON ADIPOSITAS IN DEUTSCHLAND**

Eine Adipositas-therapie sollte langfristig angesetzt werden und neben einer Gewichtsabnahme und -erhaltung eine Reduzierung des Gesundheitsrisikos, eine Behandlung adipositasbedingter Komorbiditäten und eine Verbesserung der Lebensqualität als Ziel haben. Eine allein stehende medikamentöse Behandlung ist nicht vorgesehen und wird ausschließlich als unterstützende Maßnahme zu Lebensstilveränderungen (Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität) sowie verhaltenstherapeutischen und psychologischen Interventionen empfohlen. Dabei sind die individuelle Ausgangssituation sowie das Wirkprinzip und Sicherheitsprofil der verfügbaren Arzneimittel zu berücksichtigen.<sup>1, 2, 18</sup>

Im folgenden Abschnitt werden die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die Behandlung von Adipositas (siehe Tabelle) mit Fokus auf Arzneimittelsicherheit vorgestellt, einschließlich der potenziellen Risiken, die gemäß der jeweiligen Risikomanagementpläne (RMP) einer weiteren Evaluierung bedürfen.

## REFERENZEN

1. AWMF Leitlinien-Register: S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie. Stand 30.4.2014; [https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001l\\_S3\\_Adipositas\\_Pr%C3%A4vention\\_Therapie\\_2014-11-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001l_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

2. Yumuk V et al.: European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-424

3. WHO: Obesity and overweight. Stand 09.06.2021; [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) (abgerufen am 10.5.2023)

4. Schienkiewitz A et al.: Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. J Health Monit. 2022;7(3):23-31

5. Effertz T et al.: The costs and consequences of obesity in Germany: a new approach from a prevalence and life-cycle perspective. Eur J Health Econ. 2016;17(9):1141-1158

6. Onakpoya IJ et al.: Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. BMC Med. 2016;14(1):191

7. Meier T: Amphetaminhaltige Anorektika. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014;4:3-7

8. Europäische Kommission: (2000)573 – Anhang II. Stand 09.03.2000; [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200003093427/anx\\_3427\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200003093427/anx_3427_de.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

9. Rothman RB et al.: Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation. 2000;102(23):2836-2841

10. Launay JM et al.: Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. Nat Med. 2002;8(10):1129-1135

11. Europäische Kommission: (2002)4010 – Anhang II. Stand 15.10.2022; [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200210155771/anx\\_5771\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200210155771/anx_5771_de.pdf) (abgerufen am 11.5.2023)

**Tabelle: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die Behandlung von Adipositas<sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>**

| Wirkstoff<br>(Handelsname<br>des<br>Originators) | Pharmakologische<br>Eigenschaften                                              | Indizierte<br>Patientenpopulation                                                                                                                                                                                                                                      | Kontraindikationen                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orlistat<br/>(Xenical)</b>                    | Inhibitor der gastro-intestinalen Lipasen                                      | Erwachsene<br>• BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> oder<br>• BMI $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> mit zusätzlichen Risikofaktoren<br>+ leicht hypokalorische Diät                                                                                                              | Überempfindlichkeit, chronisches Malabsorptionssyndrom, Cholestase, Stillzeit                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Naltrexon/<br/>Bupropion<br/>(Mysimba)</b>    | $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist/<br>Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer | Erwachsene<br>• BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> oder<br>• BMI $\geq 27$ bis $< 30$ kg/m <sup>2</sup> mit gewichtsbezogenen Begleiterkrankungen<br>+ kalorienreduzierte Diät und verstärkte körperliche Aktivität                                                       | Überempfindlichkeit, unkontrollierte Hypertonie, Krampfanfälle, ZNS-Tumor, bipolare Störung, Bulimie, Anorexie, Alkohol-/Benzodiazepin-/Opioidentzug, Opioidabhängigkeit, gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern/Bupropion/Naltrexon, schwere Leberinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz |
| <b>Setmelanotid<br/>(Imcivree)<sup>a</sup></b>   | selektiver MC4-Rezeptor-Agonist <sup>b</sup>                                   | Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit BBS, biallelischem POMC- und LEPR-Mangel <sup>c</sup>                                                                                                                                                                            | Überempfindlichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Liraglutid<br/>(Saxenda)</b>                  | GLP-1-Rezeptor-Agonisten <sup>d</sup>                                          | Erwachsene<br>• BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> oder<br>• BMI $\geq 27$ bis $< 30$ kg/m <sup>2</sup> mit gewichtsbezogenen Begleiterkrankungen<br>+ kalorienreduzierte Diät und verstärkte körperliche Aktivität<br><u>nur Liraglutid:</u><br>Jugendliche $> 12$ Jahre | Überempfindlichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Semaglutid<br/>(Wegovy)</b>                   |                                                                                | • BMI entsprechend $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> für Erwachsene<br>• Körpergewicht $> 60$ kg                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

<sup>a</sup> Orphan medicine

<sup>b</sup> MC4: Melanocortin-4

<sup>c</sup> BBS: Bardet-Biedl-Syndrom, POMC: Proopiomelanocortin, LEPR: Leptinrezeptor

<sup>d</sup> GLP-1: glucagonähnliches Peptid-1 (Glucagon-like-Peptide-1)



12. Europäische Kommission: (2010)5597 – Anhang II. Stand 06.08.2010; [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080677688/anx\\_77688\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080677688/anx_77688_de.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

13. Europäische Kommission: (2023) 419 – Anhang II. Stand 13.01.2023; [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230113157863/anx\\_77683\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230113157863/anx_77683_de.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

14. EMA: Assessment report for Zimulti. Procedure No. EMEA/H/C/000691/A20/0012. Stand 16.01.2009; [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zimulti-h-c-691-a20-012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zimulti-h-c-691-a20-012-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

15. EMA: Public statement on Zimulti (rimonabant). Stand 30.01.2009; [www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zimulti-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zimulti-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

16. Müller TD et al.: Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201-223

17. EMA: Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). Stand 30.05.2013; [www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-belviq\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-belviq_en.pdf) (abgerufen am 10.5.2023)

18. Breen C et al.: Obesity in Adults: A 2022 Adapted Clinical Practice Guideline for Ireland. *Obes Facts.* 2022;15(6):736-752

19. EMA: Xenical EPAR – Product Information. Stand 10.05.2023; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/xenical-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xenical-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

20. EMA: Mysimba EPAR – Product information. Stand 03.03.2023; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/mysimba-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

## Orlistat

Orlistat (Xenical) ist in der Form von 120 mg Hartkapseln bereits seit 1998 in der Europäischen Union (EU) als verschreibungspflichtiges Arzneimittel für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen (siehe Tabelle).<sup>19</sup> Rezeptfreie Alternativen in niedrigerer Dosierung wurden mit 60 mg Hartkapseln und 27 mg Kautabletten (Alli) in den Jahren 2009 bzw. 2010 eingeführt.<sup>24, 25</sup> Basierend auf Daten aus fünf Zweijahresstudien resultierte eine Behandlung mit Orlistat in einer mittleren Differenz der Gewichtsabnahme von 3,2 kg gegenüber dem Placebo.<sup>19</sup> Orlistat wirkt peripher durch die Inhibierung der gastrointestinalen Lipasen, die für die Spaltung von Nahrungsfetten in Fettsäuren und Monoglyceride im Magen- und Darmlumen verantwortlich sind. Somit werden weniger Fette resorbiert und ein größerer Anteil ausgeschieden, was sich folglich auf die Energieaufnahme auswirkt. Entsprechend seines Wirkmechanismus kommt es sehr häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie etwa Bauchschmerzen, Fettstühlen, Flatulenz und Stuhldrang. Besonders störend ist das Auftreten einer fäkalen Inkontinenz. Da fettreiche Mahlzeiten die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkung erhöhen, werden Patienten dadurch indirekt bestärkt, eine fettarme Ernährung einzuhalten.<sup>19, 26</sup>

Nach der Markteinführung wurden auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie etwa Hepatitis, Nierenversagen infolge einer Oxalat-Nephropathie und anaphylaktischer Schock, mit einer unbekannten Häufigkeit für Orlistat beschrieben. Zudem kann es aufgrund seines Wirkmechanismus die Aufnahme und Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe (siehe Kasten 1) sowie fettlöslicher Vitamine (A, D, K und E) hemmen. Dementsprechend sind die in der Fachinformation enthaltenen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.<sup>19, 27</sup>

### Kasten 1: Mögliche Interaktionspartner von Orlistat [19]

- Ciclosporin
- orale Kontrazeptiva
- orale Antikoagulanzen
- Antiepileptika
- HIV-Arzneimittel
- Amiodaron
- Jodsalze / Levothyroxin
- Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine

## Naltrexon/Bupropion

Die Kombination aus Naltrexon/Bupropion (Mysimba) ist in Form von Retardtabletten für die Anwendung bei Erwachsenen seit 2015 in der EU zugelassen (siehe Tabelle).<sup>20</sup> In den Zulassungsstudien für Naltrexon/Bupropion betrug die mittlere Gewichtsabnahme gegenüber dem Ausgangswert weniger als zehn Prozent und der Unterschied zum Placebo überstieg in keiner dieser Studien fünf Prozent.<sup>28</sup> Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird von einer Wirkung auf die Regulation des Appetits über eine Stimulierung der Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen durch Bupropion ausgegangen, woraufhin das anorexigene (appetithemmende) Hormon, das  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH), freigesetzt wird. Das gleichzeitig freigesetzte  $\beta$ -Endorphin, das für eine negative Rückkopplung verantwortlich ist, wird mutmaßlich durch Naltrexon blockiert.<sup>20</sup> Außerdem sieht das mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgestimmte pädiatrische Prüfkonzept Studien in der Altersgruppe von sechs bis 18 Jahren mit geplantem Abschluss bis Mai 2030 vor.<sup>29</sup>

Der Zulassung von Naltrexon/Bupropion standen einige EU-Mitgliedstaaten kritisch gegenüber, insbesondere mit Blick auf die begrenzte Wirksamkeit, fragliche kardiovaskuläre Sicherheit und schwache Adhärenz infolge häufiger Nebenwirkungen. Der Zulassungsinhaber wurde schlussendlich verpflichtet, eine Unbedenklichkeitsstudie zur Untersuchung des Auftretens schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in Form einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie durchzuführen.<sup>28</sup> Bislang liegen keine Studienergebnisse vor, jedoch wurde eine Protokolländerung bei der EMA beantragt, deren Bewertung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Ausgabe des Bulletins

21. EMA: Imcivree EPAR – Product information. Stand 22.03.2023; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

22. EMA: Saxenda EPAR – Product information. Stand 29.06.2022; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

23. EMA: Wegovy EPAR – Product information. Stand 26.08.2022; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

24. EMA: Assessment report – alli. Procedure No. EMEA/H/C/854/X/0001. Stand 20.01.2009; [www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0001-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0001-epar-assessment-report-extension_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

25. EMA: Assessment report – Alli. Procedure No. EMEA/H/C/000854/X/10. Stand 20.12.2010; [www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0010-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alli-h-c-854-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

26. Aktories K et al. (Hg): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. S. 608. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2013

27. BfArM: Wechselwirkungen von Orlistat mit Ciclosporin. Stand 01.01.2000; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2002minus/RI-asi-orlistat-ciclosporin-wechselwirk.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2002minus/RI-asi-orlistat-ciclosporin-wechselwirk.html) (abgerufen am 15.5.2023)

28. EMA: Mysimba EPAR – Public assessment report. Stand 18.12.2014; [www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mysimba-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mysimba-epar-public-assessment-report_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

29. EMA: P/0390/2021. Stand 08.09.2021; [www.ema.europa.eu/documents/pip-decision/p/0390/2021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan/bupropion-hydrochloride-mysimba-emea-001373-pip01-12-m04\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/pip-decision/p/0390/2021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan/bupropion-hydrochloride-mysimba-emea-001373-pip01-12-m04_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

zur Arzneimittelsicherheit noch nicht abgeschlossen war.<sup>30</sup> Die Auswirkung der in den Zulassungsstudien beobachteten Blutdruckerhöhungen und Arrhythmien auf das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bleibt weiterhin ungeklärt, insbesondere bei einer Anwendungsdauer von mehr als einem Jahr.<sup>20, 28</sup> An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass nach Markteinführung das Auftreten einer hypertensiven Krise in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Naltrexon/Bupropion berichtet wurde.<sup>31</sup>

Häufigste Nebenwirkungen von Naltrexon/Bupropion sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen mit einer dokumentierten negativen Auswirkung auf die Therapieadhärenz. Aufgrund der Bupropion-Komponente besteht das Risiko für suizidales Verhalten, Krampfanfälle, Serotoninsyndrom und ein breites Spektrum an möglichen Wechselwirkungen (siehe Kasten 2).<sup>20</sup> Auch Naltrexon trägt zum Risiko für Wechselwirkungen durch die antagonistische Wirkung auf den Opioidrezeptor bei. Beispielsweise können Literaturberichten zufolge bei Patienten, die mit Naltrexon/Bupropion behandelt wurden, Komplikationen bei der perioperativen Schmerzbehandlung auftreten. Im Fall einer notwendigen Behandlung mit Opioiden muss Mysimba frühzeitig abgesetzt werden.<sup>32, 33</sup> Außerdem sollte auf das Auftreten schwerwiegender Hautreaktionen, einschl. Stevens-Johnsons-Syndrom, geachtet werden.<sup>20</sup>

Die umfangreichen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen sind als beauftragtes Schulungsmaterial in Form einer Checkliste für Ärztinnen und Ärzte zusammengestellt.<sup>34</sup> Die Ergebnisse einer gemäß RMP durchgeführten Ärztebefragung zeigten allerdings eine unzureichende Nutzung der Checkliste bzw. Kenntnis der Risiken. Infolgedessen ist als Grundlage für eine Optimierung der Risikominimierungsmaßnahmen eine Fokusgruppendifkussion geplant.<sup>35, 36</sup> Außerdem steht eine Datenbankstudie zur Anwendung von Mysimba an, um die Einhaltung der Risikominimierungsmaßnahmen zu überprüfen.<sup>37, 38</sup> Da sich Mysimba in Deutschland nicht in Verkehr befindet (AmAnDa, Stand 23.05.2023), steht diese Therapieoption hierzulande allerdings derzeit nicht zur Verfügung.

### Setmelanotid

Setmelanotid (Imcivree) wurde im Jahr 2021 als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan medicine) für die Behandlung bestimmter monogen vererbter Formen von Adipositas (POMC- und LEPR-Mangel) und ein Jahr später auch für das Bardet-Biedl-Syndrom zur subkutanen Anwendung (Injektion) in der EU zugelassen (siehe Tabelle Seite 6).<sup>21, 39</sup> Bei diesen seltenen Erkrankungen ist die Appetitregulierung durch eine mangelhafte Stimulierung des Melanocortin(MC4)-Rezeptors gestört, was sich durch verstärkten Appetit und Gewichtszunahme manifestiert. Die Behandlung mit dem selektiven MC4-Rezeptor-Agonisten Setmelanotid soll diesen Signalweg wiederherstellen. In Zulassungsstudien wurde eine Gewichtsabnahme von  $\geq$  zehn Prozent sowie eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Hungergefühlscores nach einjähriger Behandlung mit Setmelanotid nachgewiesen.<sup>21</sup> Derzeit darf Setmelanotid bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Jahren angewendet werden, aber laut pädiatrischem Prüfkonzept sind Studien für Kinder ab einem Alter von zwei Jahren bis Dezember 2024 vorgesehen.<sup>21, 40</sup>

Die häufigsten Nebenwirkungen von Setmelanotid sind gastrointestinale Störungen, Reaktionen an

### Kasten 2: Mögliche Interaktionspartner von Naltrexon/Bupropion<sup>20</sup>

- MAO-Hemmer
- Opioide
- CYP2D6, CYP2B6 und OCT2-basierte Wechselwirkungen
- Serotonerge Wirkstoffe
- Wirkstoffe, die die Schwelle für Krampfanfälle senken
- Insulin/orale Antidiabetika
- Digoxin
- Levodopa, Amantadin



30. EMA: Minutes of the CHMP meeting 23-26 January 2023. Stand 14.04.2023; [www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

31. EMA: Mysimba-H-C-PSU-SA-00010366-202009. Stand 22.04.2021; [www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/mysimba-h-c-psu-sa-00010366-202009-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/scientific-conclusion/mysimba-h-c-psu-sa-00010366-202009-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

32. Shehebar M et al.: Considerations for perioperative Contrave (naltrexone HCl/bupropion HCl) administration. J Pain. 2016;17(4):83

33. Ninh A et al.: Perioperative Pain Management of a Patient Taking Naltrexone HCl/Bupropion HCl (Contrave): A Case Report. A A Case Rep. 2017;9(8):224-226

34. BfArM: Schulungsmaterial Bupropion/Naltrexon. Checkliste. Stand 05.08.2021; [www.bfarm.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/bupropion\\_naltrexon-mysimba-aerzte.pdf](http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/bupropion_naltrexon-mysimba-aerzte.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

35. EU PAS Register: EUPAS42491. Stand 16.08.2021; [www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42492](http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42492) (abgerufen am 15.5.2023)

36. EU PAS Register: EUPAS103748. Stand 01.03.2023; [www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103749](http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103749) (abgerufen am 15.5.2023)

37. EU PAS Register: EUPAS103743. Stand 01.03.2023; [www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103744](http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=103744) (abgerufen am 15.5.2023)

38. EMA: Mysimba EPAR – Risk management plan summary. Stand 30.05.2022; [www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/mysimba-epar-risk-management-plan-summary\\_en-0.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/mysimba-epar-risk-management-plan-summary_en-0.pdf) (abgerufen am 15.5.2023)

39. EMA: Assessment report Imcivree. Procedure No. EMEA/H/C/005089/II/0002/G. Stand 21.07.2022; [www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (abgerufen am 16.5.2023)

der Injektionsstelle, erhöhte Hautpigmentierung und Verdunkelung bereits vorhandener Nävi sowie Depressionen und spontane Peniserektionen. Hyperpigmentierungsstörungen werden auf die Stimulation des in die Regulierung der Pigmentierung involvierten MC1-Rezeptors durch Setmelanotid zurückgeführt.<sup>21,41</sup> Spontane Peniserektionen sollen durch die Stimulation des MC4-Rezeptors ausgelöst werden.<sup>21</sup> Ob die beschriebenen Effekte einen Einfluss auf das Auftreten von Melanom, längeren Peniserektionen oder Suizidalität haben, soll gemäß RMP anhand eines Patientenregisters evaluiert werden. Außerdem soll die Sicherheit einer Anwendung bei Patientenpopulationen, die in klinischen Studien unterrepräsentiert waren, näher charakterisiert werden. Dies betrifft Patienten mit Leberfunktionsstörungen bzw. schwerer Niereninsuffizienz sowie schwangere und stillende Frauen. Der finale Studienbericht ist für September 2031 vorgesehen.<sup>42</sup>

### Liraglutid und Semaglutid

Die Wirkstoffe Liraglutid und Semaglutid wurden ursprünglich zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Angesichts des gewichtsreduzierenden Effekts sind sie seit 2015 (Liraglutid [Saxenda]) und 2022 (Semaglutid [Wegovy]) als Antiadiposita für die Anwendung bei Erwachsenen in der EU zugelassen. Überdies ist Liraglutid für Jugendliche ab zwölf Jahren indiziert (siehe Tabelle Seite 6).<sup>22, 23</sup> Laut pädiatrischem Prüfkonzept sollen jeweils bis Juni 2024 bzw. 2027 für Liraglutid und Semaglutid Studien in der Altersgruppe ab sechs Jahren vorliegen.<sup>43, 44</sup> Die mittlere Differenz des Gewichtsverlusts im Vergleich zu Placebo betrug für Liraglutid ca. fünf Prozent und für Semaglutid ca. zwölf Prozent. Durch die Imitation des körpereigenen Inkretinhormons, glucagonähnliches Peptid-1 (GLP-1), wirken die beiden Wirkstoffe auf die Appetitregulierung und steigern das Sättigungsgefühl. Die Anwendung erfolgt subkutan mithilfe von Fertipens, täglich bei Liraglutid und wöchentlich bei Semaglutid.<sup>22, 23</sup>

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Obstipation. Selten führten diese bei Liraglutid zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen. Bei beiden Wirkstoffen ist das Risiko für Gallensteinerkrankungen, eine akute Pankreatitis sowie eine Hypoglykämie bei Patienten, die gleichzeitig Insulin bzw. Sulfonylharnstoff erhalten, erhöht. Des Weiteren sollte auf mögliche Wechselwirkungen Rücksicht genommen werden, da Liraglutid und Semaglutid die Magenentleerung verzögern und folglich die Resorption anderer oral angewendeter Wirkstoffe beeinflussen können. Dies ist besonders wichtig bei einer gleichzeitigen Einnahme von Warfarin. Zusätzlich wird Semaglutid mit Haarausfall und Komplikationen diabetischer Retinopathie in Verbindung gebracht. Liraglutid und Semaglutid dürfen aufgrund der in Tierstudien gezeigten Reproduktionstoxizität bei Schwangeren nicht angewendet werden.<sup>22, 23</sup>

Zu den potenziellen Klassenrisiken gehören das Auftreten eines medullären Schilddrüsen- und Pankreaskarzinoms. Ersteres beruht auf der Beobachtung von nichtletalen C-Zelltumoren der Schilddrüse bei Nagetieren in präklinischen Studien. Der zugrunde liegende Mechanismus wird auf Effekte am GLP-1-Rezeptor zurückgeführt, auf die Nagetiere besonders empfindlich reagieren. Die Relevanz der präklinischen Befunde für Menschen ist unklar. Gemäß RMP soll das potenzielle Klassenrisiko eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bzw. eine mögliche Verbindung mit der Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten anhand einer prospektiven Registerstudie evaluiert werden mit voraussichtlichem Abschluss Ende 2035.<sup>45, 46</sup> Unabhängig davon wurde angesichts einer jüngst veröffentlichten Fall-Kontroll-Analyse von Bezin et al., die basierend auf französischen Krankenkassendaten ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkrebs mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigte, ein Signalverfahren seitens der EMA eingeleitet.<sup>47, 48</sup> Da dieses zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Ausgabe des Bulletins noch nicht abgeschlossen war,<sup>49</sup> wird voraussichtlich über das Ergebnis in einer nächsten Ausgabe des Bulletins berichtet.

40. EMA: P/0215/2021. Stand 08.06.2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0215/2021-ema-decision-8-june-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0215/2021-ema-decision-8-june-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf) (abgerufen am 16.5.2023)

41. Beaumont KA et al.: Melanocortin MC receptor in human genetics and model systems. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):103-110

42. EMA: Imcivree: EPAR – Risk-management-plan summary. Stand 22.07.2021; [www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/imcivree-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/imcivree-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (abgerufen am 19.05.2023)

43. EMA: P/0309/2021. Stand 13.08.2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0309/2021-ema-decision-13-august-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0309/2021-ema-decision-13-august-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

44. EMA: P/0461/2021. Stand 29.10.2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0461/2021-ema-decision-29-october-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0461/2021-ema-decision-29-october-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

45. EMA: Saxenda: EPAR – Risk-management-plan summary. Stand 02.06.2021; [www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/saxenda-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/saxenda-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

46. Wegovy: EPAR – Risk management plan summary. Stand 10.03.2022; [www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

47. Bezin J et al.: GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384-390

48. EMA: Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023. Stand 19.04.2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

Das potenzielle Risiko für Pankreaskarzinom wurde bereits 2013 seitens der EMA evaluiert, nachdem eine Veröffentlichung von Butler et al. basierend auf histologischen Untersuchungen des Pankreas ein erhöhtes Risiko für neuroendokrine Tumore nach einer inkretinbasierten Therapie suggerierte. In Anbetracht methodologischer Bedenken hinsichtlich der genannten Studie und der Gesamtdatenlage konnte kein Kausalzusammenhang beim Menschen festgestellt werden.<sup>50, 51</sup> Gleichwohl soll das genannte Risiko im Rahmen einer Datenbankstudie im Zusammenhang mit Semaglutid näher untersucht werden.<sup>46, 52</sup> Außerdem sieht der RMP für Semaglutid eine Studie zu Langzeiteffekten auf die diabetische Retinopathie vor, da diesbezügliche Komplikationen in Zulassungsstudien häufiger unter der Behandlung mit Semaglutid als unter Placebo auftraten.<sup>46</sup>

Seit der Zulassung zur Gewichtsregulierung ist ein Anstieg des Verbrauchs von Semaglutid in Deutschland zu beobachten, einschließlich eines Off-Label-Use des für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassenen Arzneimittels Ozempic. In diesem Zusammenhang sind die Empfehlungen für eine indikationsgerechte Anwendung zu berücksichtigen, um die Versorgung bei Diabetespatienten sicherzustellen.<sup>53</sup>

### AKTUELLE ENTWICKLUNGEN UND MÖGLICHE NEUE THERAPIEN

Mit Liraglutid und Semaglutid, die ursprünglich als Antidiabetika entwickelt wurden, hat sich der inkretinbasierte Therapieansatz auch in der Behandlung von Adipositas durchgesetzt. Gleichzeitig wird aktuell an weiteren Darreichungsformen und neuen Wirkstoffen aus dieser Gruppe geforscht. Beispielsweise wird Semaglutid, das derzeit nur als subkutane Injektion für Patienten mit Adipositas zur Verfügung steht, zur oralen Anwendung in Tablettenform bei der genannten Population untersucht.<sup>54</sup>

Besonders hervorzuheben ist der Wirkstoff Tirzepatid, der bereits seit September 2022 zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in der EU zugelassen ist (Mounjaro). Im Rahmen von zulassungsrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (SURPASS 1-5) wurde neben dem Glukosekonzentrations- und HbA1c-Wert-senkenden Effekt auch eine gewichtsreduzierende Wirkung des bivalenten Wirkstoffs dokumentiert.<sup>55</sup>

Eine weitere klinische Studie (SURMOUNT-1), die mit nichtdiabetischen übergewichtigen Probanden durchgeführt wurde, zeigte, dass die Teilnehmer nach 72 Wochen mit der höchsten Dosis (15 mg subkutan einmal wöchentlich), zusätzlich zu Lebensstilinterventionen, durchschnittlich 20,9 Prozent ihres Gewichts verloren (im Vergleich zu -3,1 % unter Placebo).<sup>56</sup> Bei Tirzepatid handelt es sich um einen dualen Agonisten am Rezeptor für GLP-1 sowie das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP). Wie bereits beschrieben, bewirkt die Aktivierung von GLP-1-Rezeptoren ein verstärktes Sättigungsgefühl und verlangsamt die Magenentleerung. Beide Effekte tragen zur gewichtsreduzierenden Wirkung bei und könnten durch die Wirkung von GIP ergänzt werden.<sup>57</sup> GIP ist ein weiteres Inkretinhormon, das auch auf den postprandialen Glukose- und Fettmetabolismus wirkt und u. a. die Funktion des weißen Fettgewebes positiv beeinflusst sowie die Nahrungsaufnahme vermindern kann.<sup>58</sup> Als häufigste Nebenwirkungen traten unter Tirzepatid gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhö auf.<sup>56</sup> Momentan werden noch weitere Studien zu Tirzepatid durchgeführt, beispielsweise hinsichtlich der Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen mit Adipositas sowie der potenziellen Risiken eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, Pankreaskarzinoms und Komplikationen bei diabetischer Retinopathie.<sup>59, 60</sup> Eine Zulassung für Tirzepatid zur Behandlung der Adipositas wird bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bereits angestrebt.<sup>61</sup>

Die Forschung zu neuen Wirkstoffen für die Behandlung von Adipositas befasst sich unter anderem mit weiteren Polyagonisten, die zusätzlich zum GLP-1- bzw. GIP-Rezeptor auf die Glukagon-Rezeptoren abzielen.<sup>16, 62</sup> Diese scheinen eine neue Wirkstoffgeneration in der Gruppe der Antiadiposita einzuläuten,

49. EMA: PRAC recommendations on signals adopted at the 11-14 April 2023 PRAC Meeting. Stand 08.05.2023; [www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

50. EMA: Assessment report for GLP-1-based therapies. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1369. Stand 25.07.2013; [www.ema.europa.eu/documents/referal/assessment-report-article-53-procedure-glp-1-based-therapies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referal/assessment-report-article-53-procedure-glp-1-based-therapies_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

51. Butler AE et al.: Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013;62(7): 2595-2604

52. EU PAS Register: EUPAS37258. Stand 10.10.2022; [www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=49276](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=49276) (abgerufen am 17.5.2023)

53. BfArM: Empfehlung des Beirates zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mit den GLP-1 Agonisten Trulicity und Ozempic. Stand 05.04.2023; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amlnformationen/Lieferengpaesse/semaglutid\\_dulaglutid\\_empfehlung\\_beirat.pdf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amlnformationen/Lieferengpaesse/semaglutid_dulaglutid_empfehlung_beirat.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

54. ClinicalTrials.gov: Research Study to Investigate How Well Semaglutide Tablets Taken Once Daily Work in People Who Are Overweight or Living With Obesity (OASIS 1) (OASIS 1). Stand 15.05.2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05035095> (abgerufen am 16.5.2023)

55. Mounjaro: EPAR – Product information. Stand 12.05.2023; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am 16.5.2023)

56. Jastreboff AM et al.: Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216

57. Coskun T et al.: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018;18:3-14

jedoch bleibt abzuwarten, ob die präliminären Ergebnisse den Weg zu Arzneimitteln mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil bereiten werden.

### FAZIT

Pharmakologische Interventionen sind ein Baustein in der Behandlung von Adipositas und werden ergänzend zu Lebensstilveränderungen (Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität) sowie verhaltenstherapeutischen und psychologischen Interventionen eingesetzt. Die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel weisen untereinander erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils und der zu erwartenden Gewichtsreduktion auf, was bei der Verschreibung und Patientenberatung zu berücksichtigen ist. Wichtig ist dabei auch die Meldung von Nebenwirkungen, um die kontinuierliche Bewertung der Arzneimittelsicherheit zu fördern. Dies gilt insbesondere für neuartige Wirkstoffe sowie seltene Nebenwirkungen. Zahlreiche Beispiele von Arzneimitteln mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiadiposita, die aus Sicherheitsgründen vom Markt genommen wurden, führen zu dem Schluss, dass bedeutsame Risiken unter Umständen erst nach längerer Marktverfügbarkeit bzw. Anwendung sichtbar werden und einen negativen Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Bewertung haben können. Auch vor dem Hintergrund, dass für Patienten mit Adipositas grundsätzlich eine langfristige Unterstützung erforderlich ist, sind die im Risikomanagementplan festgelegten Pharmakovigilanzstudien als wichtiges Instrument für die Untersuchung potenzieller Langzeitriskien anzusehen.

58. Samms RJ et al.: How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):410-421

59. ClinicalTrials.gov: A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity (SURMOUNT-MMO). Stand 28.04.2023; [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512) (abgerufen am 17.5.2023)

60. EMA: Mounjaro: EPAR – Risk Management Plan. Stand 25.11.2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mounjaro-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mounjaro-epar-risk-management-plan_en.pdf) (abgerufen am 17.5.2023)

61. Lilly: Lilly's tirzepatide achieved up to 15.7% weight loss in adults with obesity or overweight and type 2 diabetes in SURMOUNT-2. Stand 27.04.2023; <https://investor.lilly.com/news-releases/news-released-157-weight-loss-adults-obesity-or> (abgerufen am 16.5.2023)

62. Coskun T et al.: LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*. 2022;34(9):1234-1247

## // Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023 //

D. MENTZER

D. OBERLE

R. STREIT

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

### **EINLEITUNG**

Am 7. April 2023 ist der rechtliche Rahmen für die COVID-19-Schutzmaßnahmen ausgelassen. Aus diesem Anlass fasst das Paul-Ehrlich-Institut Daten zur Sicherheit der in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoffe abschließend zusammen. Neben den 340.282 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach 192.208.062 Impfungen mit den in Deutschland verfügbaren, zugelassenen COVID-19-Impfstoffen (1,77 Verdachtsfallmeldungen auf 1.000 Impfungen, Spontanerfassung), die das Paul-Ehrlich-Institut bis einschließlich 31.03.2023 erhalten hat, sind weltweit zahlreiche Studien zur Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung der COVID-19-Impfstoffe durchgeführt worden. Diese Studien umfassen Auswertungen und Nachverfolgungen von Spontanmeldungen, Sekundärdatenanalysen großer Gesundheitsdatenbanken, Beobachtungsstudien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Studien mit Self-Controlled-Case-Series Design (SCCS), Fallserien und experimentelle Untersuchungen. Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication sind ein wichtiges Instrument, um zeitnah neue Risikosignale detektieren zu können. Solche Verdachtsfallmeldungen sind jedoch zumeist nicht geeignet, um die Kausalität der berichteten unerwünschten Reaktion mit der Impfung oder ihre Häufigkeit festzustellen (mit Ausnahme beispielsweise von Lokalreaktionen an der Impfstelle oder anaphylaktischen Reaktionen unmittelbar nach der Impfung). Daher ist es unerlässlich, Studien durchzuführen. Der Fokus der Auswertung liegt daher nicht so sehr auf den Spontanmeldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach dem Infektionsschutzgesetz, sondern auf den Erkenntnissen aus internationalen Studien zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe.

### **METHODIK**

Im Folgenden geht das Paul-Ehrlich-Institut neben gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen insbesondere auf wissenschaftliche Studiendaten zu Risiken im kausalen Zusammenhang mit den in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoffen ein. Bei der Vielzahl von Publikationen wurde eine Auswahl wichtiger Studien und systematischer Literaturanalysen zu Impfnebenwirkungen getroffen, für die eine Assoziation mit dem jeweils verimpften COVID-19-Impfstoff gezeigt wurde und die relevant für das Thema sind. Da die Ergebnisse einzelner nichtinterventioneller Studien wegen fehlender Randomisierung stets mit Vorsicht zu interpretieren sind, fokussiert das Paul-Ehrlich-Institut vornehmlich auf Daten aus mehreren Studien mit konsistenten Ergebnissen bzw. auf Metaanalysen.

Das Paul-Ehrlich-Institut geht auch auf den Kenntnisstand zu einzelnen Hypothesen, die im Zusammenhang mit einzelnen COVID-19-Impfstoffen in der Öffentlichkeit geäußert wurden, ein.

Die Darstellung geht nicht auf alle bekannten Nebenwirkungen wie vorübergehende lokale Reaktionen an der Impfstelle oder transiente systemische Reaktionen ein, die bereits im Rahmen der Zulassungsstudien gut untersucht worden sind. Auch werden überwiegend nichtschwerwiegende und/oder transiente

unerwünschte Reaktionen, die nach der Zulassung beobachtet und in der jeweiligen Produktinformation aufgeführt sind, nicht dargestellt. Um einen umfassenden Überblick über das Nebenwirkungsprofil jedes einzelnen COVID-19-Impfstoffes zu erhalten, verweist das Paul-Ehrlich-Institut auf die jeweilige Produktinformation ([www.pei.de/covid-19-impfstoffe](http://www.pei.de/covid-19-impfstoffe)).

Die Definitionen einer Nebenwirkung und einer schwerwiegenden Nebenwirkung ist im 19. Sicherheitsbericht zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19, Kapitel 6.4 aufgeführt.<sup>1</sup> Die Bearbeitung und Bewertung von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen einschließlich COVID-19-Impfstoffen wurde an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben.<sup>2</sup> Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ergibt sich aus der Anzahl der kumulativen Einzelfallberichte zum Zeitpunkt der Auswertung in Relation zu der vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Anzahl der Impfungen zu den einzelnen Impfstoffen zum selben Zeitpunkt. Die Adjustierung nach Geschlecht basiert auf Kalkulationen von IQVIA-Daten bei einer repräsentativen Anzahl niedergelassener Ärzte.<sup>1</sup> Die vom Paul-Ehrlich-Institut verwendete Methode der Observed-versus-Expected-Analyse wird an anderer Stelle beschrieben ([www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe](http://www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe)).

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

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bis zum 31.03.2023 insgesamt 340.282 Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach COVID-19-Impfstoffen erhalten, davon 1.949 ohne Angabe, welcher Impfstoff verwendet wurde. In 56.432 Fällen wurde der Verdacht einer schwerwiegenden Impfnebenwirkung gemeldet, davon 946 ohne Angabe zum Impfstoff. Gleichzeitig wurden nach Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 192.208.062 COVID-19-Impfungen verabreicht. Eine Übersicht über die Anzahl der Verdachtsfallmeldungen und die Melderate pro 1.000 Impfungen für die einzelnen Impfstoffe ist in der Tabelle auf Seite 14 dargestellt. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen vorzugsweise Comirnaty. Da die Anzahl der Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (n = 159, davon fünf Meldungen zum Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung) sowie die Anzahl der Comirnaty-Impfdosen bei Kindern unter fünf Jahren gering sind, wird lediglich für Comirnaty eine Altersdifferenzierung (Kinder  $\geq 5$  Jahre und Jugendliche) dargestellt. In zahlreichen Verdachtsfallmeldungen wurde die Impfdosis nicht angegeben. Deshalb wird auf die Aufschlüsselung der Meldungen nach Impfdosis verzichtet.

In 0,98 Prozent der berichteten Verdachtsfallmeldungen wurde ein tödlicher Verlauf (n = 3.315 Fälle) in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach COVID-19-Impfung mitgeteilt. 127 Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent – im Sinne der Definition der WHO ([www.who.int](http://www.who.int)) – mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen COVID-19-Impfung bewertet.

Bei der Interpretation von Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist zu beachten, dass aus der Anzahl der Verdachtsmeldungen nicht darauf geschlossen werden kann, dass es sich um eine Nebenwirkung handelt und es kann aus der Melderate nicht auf die Häufigkeiten der gemeldeten körperlichen Reaktion geschlossen werden. Auf der Grundlage von Verdachtsfallmelderaten sind ebenfalls nicht ohne Weiteres Vergleiche zwischen einzelnen Impfstoffen statthaft, da viele Faktoren – nicht zuletzt die öffentliche Aufmerksamkeit – die Melderate beeinflussen können.

**Tabelle: Kumulative Anzahl der Verdachtsfallmeldungen zu Nebenwirkungen aus Deutschland nach Gabe der angegebenen COVID-19-Impfstoffe und Melderaten bezogen auf 1.000 Impfungen seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.03.2023 (Übersicht)**

In der Tabelle ist jeweils nur die Anzahl der Verdachtsfallmeldungen aufgeführt, bei denen ein Impfstoffname bzw. das Geschlecht der betroffenen Person angegeben wurde.

|                                                           |             | Anzahl Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gesamt | Melderate Verdachtsfälle von Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen gesamt | Anzahl Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen | Melderate Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen |
|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Comirnaty (BioNTech)<br>alle Altersgruppen                | gesamt      | 206.797                                         | 1,50                                                                   | 38.147                                               | 0,28                                                                            |
|                                                           | männlich    | 59.829                                          | 0,91                                                                   | 15.657                                               | 0,24                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 144.349                                         | 1,99                                                                   | 21.885                                               | 0,30                                                                            |
| Kinder                                                    | 5–11 Jahre  | 1.115                                           | 0,48                                                                   | 166                                                  | 0,07                                                                            |
| Jugendliche                                               | 12–17 Jahre | 5.238                                           | 0,67                                                                   | 1.468                                                | 0,19                                                                            |
| Comirnaty Original BA.1/ BA. 4-5 (BioNTech)               | gesamt      | 1.321                                           | 0,24                                                                   | 318                                                  | 0,06                                                                            |
|                                                           | männlich    | 492                                             | 0,17                                                                   | 157                                                  | 0,05                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 813                                             | 0,30                                                                   | 150                                                  | 0,06                                                                            |
| Spikevax (Moderna)                                        | gesamt      | 63.115                                          | 2,00                                                                   | 7.486                                                | 0,24                                                                            |
|                                                           | männlich    | 18.642                                          | 1,16                                                                   | 3.352                                                | 0,21                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 43.787                                          | 2,82                                                                   | 4.027                                                | 0,26                                                                            |
| Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1/ BA.4-5 (Moderna) | gesamt      | 50                                              | 0,47                                                                   | 25                                                   | 0,23                                                                            |
|                                                           | männlich    | 24                                              | 0,44                                                                   | 15                                                   | 0,28                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 22                                              | 0,42                                                                   | 8                                                    | 0,15                                                                            |
| Vaxzevria (AstraZeneca)                                   | gesamt      | 54.199                                          | 4,23                                                                   | 7.624                                                | 0,60                                                                            |
|                                                           | männlich    | 16.683                                          | 2,51                                                                   | 2.737                                                | 0,41                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 36.913                                          | 6,00                                                                   | 4.802                                                | 0,78                                                                            |
| Jcovden (Janssen)                                         | gesamt      | 11.885                                          | 3,16                                                                   | 1.725                                                | 0,46                                                                            |
|                                                           | männlich    | 5.616                                           | 2,29                                                                   | 1.022                                                | 0,42                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 6.114                                           | 4,67                                                                   | 677                                                  | 0,52                                                                            |
| Nuvaxovid (Novavax)                                       | gesamt      | 966                                             | 6,03                                                                   | 161                                                  | 1,01                                                                            |
|                                                           | männlich    | 257                                             | 3,62                                                                   | 50                                                   | 0,70                                                                            |
|                                                           | weiblich    | 700                                             | 7,86                                                                   | 107                                                  | 1,20                                                                            |
| <b>insgesamt</b>                                          |             | <b>338.333</b>                                  |                                                                        | <b>55.486</b>                                        |                                                                                 |

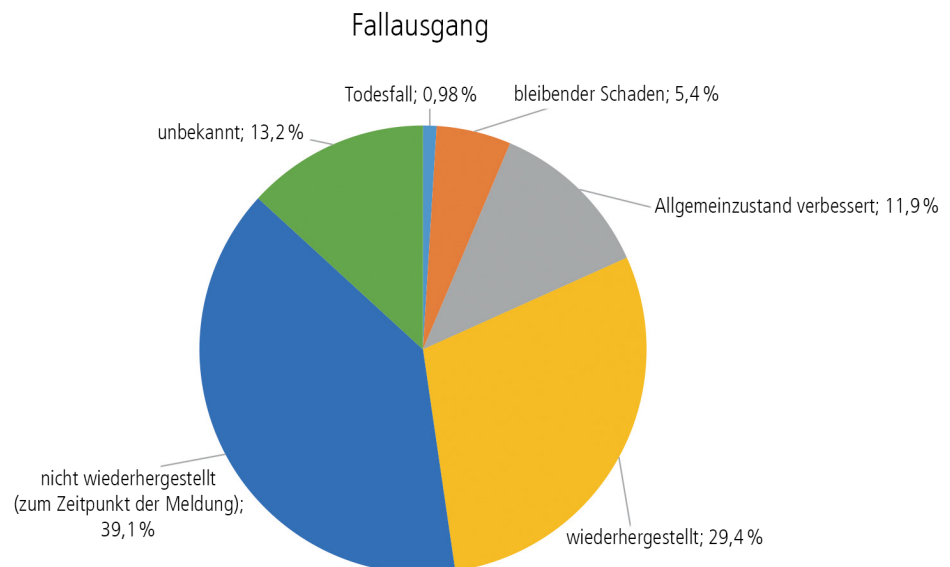
Valneva: Vier Meldungen bei 7.835 verabreichten Impfdosen bis zum 31.03.2023, VidPrevtyl Beta (Sanofi Pasteur) bisher keine Meldungen bei 186 Impfdosen; eine Unterscheidung der bivalenten mRNA-Variantenimpfstoffe mit BA.1- bzw. BA.4-5-mRNA-Anteil erfolgt nicht, da keine Unterscheidung des Impfmonitorings durch das RKI erfolgt.



Insgesamt wurden 942.298 unerwünschte Reaktionen als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemeldet, die sich auf 5.550 unterschiedliche Reaktionen verteilen. Davon wurden 1.897 verschiedenen Reaktionen jeweils nur einmal berichtet. Die 30 am häufigsten berichteten Reaktionen repräsentieren ca. 72 Prozent aller gemeldeten unerwünschten Impfreaktionen nach COVID-19-Impfung.

Der Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen auf Fallebene ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1:**  
Ausgang der gemeldeten unerwünschten Reaktionen auf Fallebenen nach Impfung mit allen COVID-19-Impfstoffen vom Beginn der Impfkampagne in Deutschland bis zum 31.03.2023  
(Datum Eingang der Meldungen im Paul-Ehrlich-Institut)



## BEKANNTE NEBENWIRKUNGEN DER COVID-19-IMPFSTOFFE

### Myokarditis/Perikarditis nach Impfung mit den mRNA-COVID-19-Impfstoffen oder mit Nuvaxovid

Die bedeutendsten, sehr seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen der beiden mRNA-COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sowie der jeweils davon abgeleiteten adaptierten Variantenimpfstoffe sind Myokarditis und/oder Perikarditis.

Spontan berichtete Verdachtsfallmeldungen, Studien und Metaanalysen haben ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und/oder Perikarditis für die beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax insbesondere nach der zweiten Dosis gezeigt.<sup>3–26</sup> Betroffen waren vor allem männliche Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren und junge Männer, wobei das in den verschiedenen Studien ermittelte Risiko in den einzelnen Altersgruppen bei Frauen und Männern in den verschiedenen Studien abhängig vom Studiendesign erheblich schwankte. So wird das Risiko in einzelnen Studien für männliche Jugendliche und männliche Erwachsene bis 29 Jahre mit weniger als einem Fall pro 10.000 Geimpften angegeben.<sup>26</sup> Knudsen und Prasad haben in einer Analyse zeigen können, dass das Risiko für Myokarditis in Studien mit Stratifizierung nach Alter, Geschlecht, Dosis und Impfstoff höher war als in den Studien, die nicht nach diesen vier Parametern stratifizierten.<sup>26</sup> Auch hinsichtlich der oberen Altersgrenze für ein erhöhtes Risiko bei Männern wird in einigen Studien 29 Jahre, in anderen 39 Jahre angegeben.

Wenngleich in Deutschland kein Fall einer bestätigten Myokarditis bzw. Perikarditis bei Kindern unter zwölf Jahren berichtet wurde, so sind Myokarditiden nach COVID-19-mRNA-Impfung in anderen Ländern bei Kindern unter zwölf Jahren, beispielsweise aus den USA, berichtet worden. Erste Daten weisen darauf hin, dass klinische Charakteristika und der kurzzeitige Verlauf der Myokarditis in den einzelnen pädiatrischen Altersgruppen vergleichbar sind.<sup>27</sup>

Ein erhöhtes Risiko für Myo-/Perikarditis wurde auch in Studien nach der dritten Impfung (Boosterimpfung) ermittelt, offenbar war dies aber geringer als nach der zweiten Impfung.<sup>28, 29</sup>

Bei Personen im Alter von 18–29 Jahren ist die Inzidenz von Myokarditis nach der Impfung mit Spikevax (mRNA-1273 Moderna) im Vergleich zu Comirnaty (BioNTech-BNT162b2) wahrscheinlich höher.<sup>22, 23</sup> Die STIKO empfiehlt daher für Personen, die jünger als 30 Jahre alt sind, Comirnaty bzw. seine Variantenimpfstoffe. Möglicherweise reduziert ein längerer Abstand zwischen der ersten und zweiten mRNA-Impfung ( $\geq 31$  Tage bzw.  $\geq 56$  Tage) das Risiko für Myokarditis.<sup>23</sup>

Typischerweise treten erste Beschwerden kurz nach der Impfung innerhalb von wenigen Tagen auf. Klinische Symptome sind vor allem Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Herzklopfen und Fieber kurz nach der COVID-19-Impfung. Zu den diagnostischen Parametern gehören CK-MB (Isoenzym der Creatinkinase mit M- und B-Untereinheit), Troponin und NT-proBNP (als Marker für eine Herzschwäche). ST-Segment-Anomalien waren das häufigste Merkmal des Elektrokardiogramms. Auffälligkeiten zeigten sich auch in der Magnetresonanztomografie (MRT) des Herzens, wobei Ödem für einen entzündlichen Prozess und Late-Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT für kardiales Trauma und Fibrose (bindegewebiger/narbiger Umbau des betroffenen Myokardareals) sprechen.

Der initiale klinische Verlauf der Myo-/Perikarditis ist bei der überwiegenden Mehrzahl der zumeist jüngeren Patienten transient und günstig, mit raschem Abklingen der klinischen Symptome und Verbesserung der veränderten Laborwerte innerhalb weniger Tage,<sup>3, 23</sup> wobei vereinzelt schwerwiegendere Verläufe und auch Todesfälle berichtet und publiziert wurden.<sup>30, 31</sup> Schwab et al.<sup>32</sup> führten Obduktionen bei erwachsenen Personen durch, die unerwartet innerhalb kurzer Zeit nach COVID-19-mRNA-Impfung zu Hause verstorben waren. Bei vier Personen, die eine COVID-19-mRNA-Impfung erhalten hatten, wurde eine akute Epi-/Myokarditis festgestellt, ohne dass eine andere signifikante Erkrankung oder andere pathologische Befunde festgestellt wurden, die einen unerwarteten Tod verursacht haben könnten. Die Histologie zeigte eine fleckige interstitielle myokardiale T-Lymphozyten-Infiltration, vorwiegend der CD4-positiven Zellen, verbunden mit einer leichten Myozytenschädigung. Die Autoren vermuteten, dass die Autopsiebefunde auf einen Tod aufgrund eines akuten arrhythmogenen Herzversagens hinweisen.

Daten zum weiteren Verlauf der Myokarditis nach mehrmonatiger Nachbeobachtungszeit liegen derzeit noch in begrenztem Umfang vor. Kralcik et al.<sup>33</sup> führten in den USA eine Nachbefragung von 519 Personen im Alter von 12–29 Jahren durch, die eine COVID-19-mRNA-Impfung erhalten hatten und der CDC-Falldefinition für Myokarditis entsprachen. Die Nachbefragung fand mindestens 90 Tage nach Auftreten der Myokarditis statt. Dabei wurden Angehörige der Gesundheitsberufe und/oder die Patienten befragt. Die meisten Patienten (81 %), bei denen eine Nachbefragung durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe (z. B. Arzt) durchgeführt wurde, galten als von der Myokarditis genesen. Wiedereinweisungen ins Krankenhaus waren selten. Während des Nachbeobachtungszeitraums wurden keine Todesfälle berichtet. Trotz der klinischen Verbesserungen und der Normalisierung der meisten diagnostischen Testergebnisse, die von den Angehörigen der Gesundheitsberufe festgestellt wurden, berichtete die Hälfte der befragten Patienten nach der COVID-19-mRNA-Impfung weiterhin über mindestens ein Symptom (z. B. Brustschmerzen), das möglicherweise mit einer Myokarditis in Zusammenhang stehen könnte. Einem Viertel der befragten Patienten wurde die tägliche Einnahme von Herzmedikamenten verschrieben. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung berichteten diese Patienten über eine Lebensqualität (validierter Quality-of-Life-Fragebogen), die mit der vor der Pandemie bei Personen ähnlichen Alters in den USA vergleichbar war. Bei einer Untergruppe von 151 Personen mit weiteren kardialen MRT-Untersuchungen im Nachbeobachtungszeitraum, wiesen 54 Prozent auch später einen anormalen Befund auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die klinische Bedeutung der kardialen MRT-Befunde

bei der Untergruppe der Patienten, die eine kardiale Bildgebung erhielten, unklar ist. Hinweise für eine zum Zeitpunkt der Nachbefragung bestehende Myokarditis (späte Gadoliniumanreicherung und Ödeme im kardialen MRT) wurden gelegentlich berichtet. Die Studie unterstreicht die Bedeutung einer längeren Überwachung von Patienten mit Myokarditis nach COVID-19-mRNA-Impfung.

Die Ergebnisse dieser umfangreichen Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen kleinerer Fallserien.<sup>34</sup> Amir G et al.<sup>35</sup> haben in wiederholten MRT-Untersuchungen fünf bis sechs Monate nach der Diagnose einer Myokarditis bei sieben von neun Personen eine Narbenbildung gesehen. Jain SS et al.<sup>36</sup> berichteten über 13 Patienten mit akuter Myokarditis nach der COVID-19-mRNA-Impfung. In der Nachuntersuchung, die im Mittel 100 Tage nach Diagnose stattfand, zeigte keine Person ein Myokardödem (als Zeichen einer Entzündung). Bei allen Personen hatte sich die linksventrikuläre Myokardfunktion normalisiert. Bei der Nachuntersuchung waren bei 62 Prozent der Patienten minimale Auffälligkeiten im MRT (Late Gadolinium Enhancement als Zeichen einer minimalen Fibrose) festzustellen. Gleichzeitig waren bei Nachbeobachtung nach fünf Monaten keine unerwünschten klinischen Ereignisse berichtet worden.

Jenna Schauer und Co-Autoren<sup>37</sup> haben 16 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit im MRT nachgewiesener Myokarditis nach zweiter mRNA-Impfung nachbeobachtet. Die Jugendlichen zeigten zwar eine rasche klinische Besserung und eine normale Herzfunktion in den drei- bis achtmonatigen Nachuntersuchungen. Auch in diesem Kollektiv wies aber das kardiale MRT bei ca. 70 Prozent der Jugendlichen persistierende auffallende Befunde auf. Bei einem Patienten wurde ein kardiales Ödem festgestellt.<sup>37</sup>

Auch wenn die bisherigen Daten auf eine günstige Prognose hinweisen, ist es wichtig, potenzielle Langzeiteffekte einer mit COVID-19-mRNA-Impfung zusammenhängenden Myokarditis/Perikarditis weiter zu untersuchen. Diesbezüglich unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut das Kindermiokarditisregister MYKKE.<sup>38</sup>

Derzeit ist der Pathomechanismus der Myo-/Perikarditis nach COVID-19-mRNA-Impfung nicht bekannt, auch wenn unterschiedliche Hypothesen publiziert wurden.<sup>23</sup>

Interessante Aspekte ergab eine Studie von Thurner et al.<sup>39</sup> Die Autoren fanden neutralisierende Antikörper gegen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1 RA) und eine hyperphosphorylierte IL-1RA-Isoform bei jungen männlichen Patienten (<21 Jahre) mit durch Biopsie bestätigter Myokarditis nach Erhalt eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs. IL-1RA hemmt IL-1 Signaling und Inflammation (Entzündung). Diese detektierten Antikörper beeinträchtigten die Aktivität von IL-1RA in vitro und waren mit niedrigen zirkulierenden IL-1RA-Spiegeln verbunden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur-Geschäftsstelle (European Medicines Agency, EMA) hat am 03.08.2022 festgestellt, dass Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Nuvaxovid auftreten können. Dies wurde als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit in die Produktinformation aufgenommen.<sup>40</sup> Internationale Daten aus der Datenbank VigiBase (Program for International Drug Monitoring) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deuten auf ein Risikosignal für die Meldung von Myoperikarditis nach Impfung mit Nuvaxovid hin, wobei die überwiegende Mehrzahl (n = 50) der insgesamt 61 Meldungen aus Australien stammt.<sup>41</sup>

Spontanmeldungen aus Deutschland über den Verdacht der Nebenwirkung einer Myokarditis spiegeln insgesamt die oben genannten Studien zu Geschlechtsverteilung, Altersgipfel und Dosis wider. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.03.2023 insgesamt 2.312 Verdachtsfallmeldungen einer Myo- und/oder Perikarditis nach Gabe von Comirnaty bzw. den bivalenten Comirnaty-Variantenimpfstoffen, 632 Verdachtsfallmeldungen nach Spikevax bzw. Spikevax-Variantenimpfstoffen und neun Verdachtsmeldungen nach Nuvaxovid mitgeteilt. Zunehmend erhält das Paul-Ehrlich-Institut nun allerdings auch Meldungen über Myo-/Perikarditis in einem sehr großen und nicht

plausiblen zeitlichen Abstand zur COVID-19-Impfung. Nach Gabe von Comirnaty bzw. den beiden den bivalenten Variantenimpfstoffen wurden bei 1.437 (62,2%) Einzelfallmeldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis erste Symptome innerhalb von einer Woche angegeben, bei 1.812 (78,4%) Meldungen innerhalb von zwei Wochen. Nach Impfung mit Spikevax waren dies 347 (54,9%) Einzelfallmeldungen innerhalb einer Woche sowie 416 (65,8%) Meldungen innerhalb von zwei Wochen nach Impfung.

Bei zahlreichen Meldungen kann trotz Nachfrage die diagnostische Sicherheit entsprechend der Falldefinition nach der Brighton Collaboration Level 4 wegen fehlender klinischer Informationen nicht beurteilt werden.<sup>42</sup> Es fehlt zumeist auch die Angabe bzw. Untersuchung einer möglicherweise parallel zur Impfung erfolgten Infektion z. B. mit SARS-CoV-2 oder mit anderen kardiotropen Erregern, die eine alternative Ursache für eine Myokarditis sein können. Dies wäre insbesondere für Meldungen mit späterem Symptombeginn nach Impfung und während der Zirkulation von Omikron-BA-Sublinien mit klinisch leichteren (asymptomatischen) Verläufen wichtig. Wegen der dargestellten Limitationen wird auf eine ausführliche Darstellung der Meldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis zugunsten der Auswertung der umfangreichen Literaturdaten an dieser Stelle verzichtet.

### Anaphylaktische Reaktionen

Unmittelbar nach Beginn der COVID-19-Impfkampagne in Großbritannien und den USA wurden erste anaphylaktische Reaktionen nach Gabe von Comirnaty und kurze Zeit später auch nach Gabe von Spikevax (USA) beobachtet.

Anaphylaxie wird von der World Allergy Organisation als schwere, lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion definiert, die sich durch einen raschen Beginn mit potenziell lebensbedrohlichen Atemwegs-, Atmungs- oder Kreislaufproblemen auszeichnet und in der Regel, wenn auch nicht immer, mit Haut- und Schleimhautveränderungen verbunden ist.<sup>43</sup> Der häufigste Mechanismus für eine Anaphylaxie ist eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen, wie z. B. Medikamente, Lebensmittel und Insektengifte, auch als allergische Reaktion vom Typ I bezeichnet.<sup>44</sup> Nach erneuter Exposition gegenüber einem spezifischen Antigen führt die Vernetzung von IgE mit hochaffinen Rezeptoren auf Basophilen und Mastzellen zu einer raschen Freisetzung von Mediatoren, die unmittelbare Symptome wie Juckreiz, Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, Hypotonie und/oder Kollaps (Schock) verursachen. Um eine IgE-vermittelte allergische Reaktion zu bestätigen, kann die Sensibilisierung für ein Allergen mit Hautpricktests überprüft werden. Nicht-IgE-vermittelte Mechanismen können immunologisch (z. B. Aktivierung des Komplementsystems) und nichtimmunologisch (z. B. direkte Mastzellenaktivierung oder physikalische Faktoren) sein.

Anaphylaktische Reaktionen sind sehr seltene Nebenwirkungen nach Impfungen.<sup>45, 46</sup> Die Brighton Collaboration (BC) hat für Zwecke der Pharmakovigilanz 2004 eine international anerkannte Falldefinition für Anaphylaxie publiziert.<sup>47</sup>

Die Plattformen der präventiven mRNA-Impfstoffe waren bei Einführung der Impfstoffe weitgehend neu. Experten diskutierten daher zunächst die Rolle pegylierter Nanopartikel als potenzielle Auslöser der akuten allergischen Reaktionen.<sup>48, 49</sup> Eine frühe Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wies auf eine Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen von 11,1 pro eine Million Impfungen innerhalb von 15–30 Minuten nach der ersten Verabreichung von Comirnaty hin,<sup>50</sup> was mehr als die geschätzte Häufigkeit nach anderen Impfungen zu sein schien und Anlass zur Sorge gab.<sup>51</sup> Spätere Auswertungen des CDC auf der Basis breiterer Exposition wiesen dann allerdings auf eine geringere Häufigkeit einer Anaphylaxie mit 4,7 (Comirnaty) bzw. 2,5 (Spikevax) auf eine Million Impfungen hin.<sup>45</sup>

Mittlerweile gibt es weitere Studien, darunter auch die Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts aus Deutschland, die darauf hinweisen, dass die Häufigkeit der Anaphylaxie nach Comirnaty und Spikevax vergleichbar mit der von Vaxzevria und durchaus auch vergleichbar mit Daten zu anderen, Nicht-COVID-19-Impfstoffen ist.<sup>52, 53</sup>

Das Paul-Ehrlich-Institut analysierte 106 Rückmeldungen von 321 Fällen bestätigter anaphylaktischer Reaktionen (BC Level 1–3) zu Fragen nach erfolgten allergologischen Testungen und nach erneuten Wiederimpfungen mit einem COVID-19-Impfstoff. Eine allergologische Abklärung erfolgte bei 37/106 Personen (35 %). Diese ergab nur in acht Fällen (22 %) einen positiven Hauttest mit dem jeweiligen Impfstoff oder mit einer PEG-Lösung (zwei Fälle). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen nicht durch IgE-Antikörper auf das Antigen oder Hilfsstoffe wie PEG oder Polysorbat 80 zurückzuführen ist. Der Pathomechanismus der überwiegend nicht-IgE-vermittelten Reaktionen bleibt unklar. Ein Großteil der getesteten Patienten (73 %) konnte unter erhöhten Vorsichtsmaßnahmen ohne nochmalige Anaphylaxie erneut geimpft werden. Eine ausführliche Darstellung der Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts ist in einer englischsprachigen Version bereits öffentlich zugänglich.<sup>53</sup>

### **Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom**

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis 31.03.2023 insgesamt 205 Verdachtsfälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Gabe von Vaxzevria gemeldet. Davon entsprachen 164 Einzelfallberichte (80 %) der Falldefinition der CDC. Das bedeutet, es wurde eine Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation beobachtet, z. B. in den Sinusvenen oder im Splanchnikusgebiet, mit gleichzeitiger Thrombozytopenie mit oder ohne Nachweis von Autoantikörpern gegen „Platelet Factor-4“ (PF4). Oder es wurde eine Thrombose an einem üblichen Ort, z. B. in den tiefen Beinvenen oder als Lungenembolie mit gleichzeitiger Thrombozytopenie plus Nachweis von Anti-PF4-Autoantikörpern beobachtet. In 97 Einzelfallberichten wurde dabei ein positiver Nachweis von Autoantikörpern gegen PF4 dokumentiert.

Nach Anwendung von Jcovden wurden bis zum Stichtag 25 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet, davon entsprachen 18 (72 Prozent) der oben genannten CDC Falldefinition. In zwölf Fällen wurden Autoantikörper gegen PF4 berichtet.

Kurz nach Beginn der COVID-19-Impfkampagne wurden bei Personen, die zuvor mit Vaxzevria geimpft worden waren, zunächst in Österreich, Deutschland und Norwegen und später in UK und anderen europäischen Staaten schwere, lebensbedrohliche und auch tödliche Thrombosen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie festgestellt. Diese Reaktionen wurden auch nach Einführung von Jcovden beobachtet. Dieses Erkrankungsbild, das als Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) in den Produktinformationen der beiden in Deutschland und der EU zugelassenen adenovektorbasierten COVID-19-Impfstoffe beschrieben ist und das synonym in der Literatur auch als impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) bezeichnet wird, ähnelt der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Bei betroffenen Personen wurden hochtitrige Immunglobulin-G-Antikörper (IgG) gegen den Thrombozytenfaktor 4 (PF4) detektiert.<sup>54, 55</sup> In der Folge publizierten mehrere Fachgesellschaften und Experten Falldefinitionen sowie Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des TTS,<sup>56–61</sup> mit dem Ziel, die initial beobachtete hohe Sterblichkeit zu reduzieren.

Erste Symptome wie Kopfschmerzen oder abdominelle Beschwerden treten bei betroffenen Patienten zumeist innerhalb von 21 Tagen (Produktinformationen Vaxzevria<sup>62</sup> und Jcovden<sup>63</sup>) nach der ersten Impfung mit einem adenovektorbasierten COVID-19-Impfstoff auf. Die Thrombosen haben zumeist eine ungewöhnliche Lokalisation, wie zerebrale Venenthrombosen, insbesondere zerebrale Sinusvenenthrom-

losen (CVST), oder Thrombosen im Splanchnikusgebiet. Seltener entwickeln sich auch tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien oder arterielle Thrombosen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt. Eine Thrombozytopenie ist zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Arzt fast immer vorhanden und geht gelegentlich einer Thromboembolie voraus. Ein unerklärlicher Abfall der Thrombozytenzahl (Plättchenzahl) um mehr als 50 Prozent deutet ebenfalls auf eine VITT hin, unabhängig von der absoluten Thrombozytenzahl. Lebensbedrohliche Blutungen besonders bei CVST kommen vor. Ein deutlicher Anstieg der Plasma-D-Dimere ( $>4.000$  Fibrinogen-Äquivalenteinheiten) und eine Verringerung des Plasma-Fibrinogens werden häufig festgestellt.<sup>64</sup>

Die WHO hat in ihrer vorläufigen Empfehlung zur Anwendung von Vaxzevria, basierend auf Daten aus UK und der Europäischen Union, ein geschätztes Risiko von einem Fall eines TTS auf 100.000 geimpfte Erwachsenen angegeben, wobei jüngere Personen offenbar häufiger betroffen sind.<sup>65</sup> Daher haben viele Staaten, darunter auch Deutschland, zunächst altersabhängige Restriktionen der Impfung empfohlen. Im Vergleich zur ersten Dosis tritt VITT sehr viel seltener nach der zweiten Dosis auf.<sup>66</sup> Der Impfstoff Vaxzevria ist in Deutschland seit dem 01.12.2021 nicht mehr verfügbar.

Geringe Mengen klinisch irrelevanter Anti-PF4/Heparin-Antikörper können auch bei fünf bis zehn Prozent gesunden Personen, die mit Adenovektor- oder mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, nachgewiesen werden.<sup>67</sup>

Die klinische Diagnose eines TTS/VITT sollte möglichst durch einen PF4/Heparin-ELISA bestätigt werden, um andere Erkrankungen, die mit einer Thrombose einhergehen, wie beispielsweise maligne Erkrankungen, Antiphospholipid-Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura, auszuschließen. Die Kombination eines stark positiven PF4/Heparin-ELISA mit PF4-abhängigen, Heparin-unabhängigen Thrombozyten-aktivierenden Antikörpern hat eine Sensitivität von nahezu 100 Prozent, sofern eine kürzliche IVIG-Gabe ausgeschlossen ist, die das Ergebnis der Assays verfälschen können.<sup>68</sup> Plättchenaktivierende VITT/TTS-Antikörper sind transient und meist nach fünf Monaten nicht mehr nachzuweisen.<sup>69</sup>

Untersuchungen deuten darauf hin, dass VITT/TTS-Antikörper die Wirkung von Heparin nachahmen können, indem sie an eine ähnliche Stelle an PF4 wie Heparin binden, sodass sich PF4-Tetramere-Immunkomplexe zusammenballen (clustern), die wiederum eine Fc-Rezeptor-IIa (FcRIIa)-abhängige Thrombozytenaktivierung verursachen.<sup>70, 71</sup> In der Folge entwickelt sich das oben beschriebene Krankheitsbild mit Thrombozytopenie und gleichzeitiger Thrombose.

Wenngleich viele Aspekte des VITT/TTS-Pathomechanismus bisher erforscht wurden (Übersicht<sup>69</sup>), ist bis heute jedoch nicht geklärt, wodurch, wie oder durch welche Impfstoffbestandteile die oben beschriebene Anti-PF4-Reaktion ausgelöst wird. Die Entwicklung hochavider isotypischer IgG-Antikörper wenige Tage nach der ersten Impfung mit einem COVID-19-Adenovektor-Impfstoff deutet auf eine Aktivierung bereits vorhandener PF4-reaktiver Marginalzonen-Gedächtnis-B-Zellen hin, von denen angenommen wird, dass sie an angeborenen Immunreaktionen auf mikrobielle Infektionen im Zusammenhang mit entzündlichen kostimulatorischen Signalen beteiligt sind.<sup>69</sup> Ob eine genetische Veranlagung, auf eine Impfung mit der Bildung von Anti-PF4-Antikörpern zu reagieren, eine Rolle spielt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Einzelfälle einer Thrombose und Thrombozytopenie mit plättchenaktivierenden PF4-abhängigen Antikörpern nach Gabe von COVID-19-mRNA-Impfstoffen sind berichtet<sup>72</sup> und auch dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet worden ( $n=2$ ). In den beiden dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Fällen spricht das time-to-onset (TTO)-Zeitintervall von einem bzw. 46 Tagen allerdings gegen einen Zusammenhang mit der Impfung. Diese Erkrankungen spiegeln wahrscheinlich die Hintergrundrate der spontanen oder autoimmunen HIT wider.<sup>69</sup> Kreuzreaktionen zwischen Spike-Protein und Anti-PF4-Antikörpern bei VITT/TTS-Patienten wurden nicht nachgewiesen.<sup>73, 74</sup> Nicholson et al. berichten in ihrer Übersicht



über Studien, die der Frage nachgegangen sind, ob es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und venösen Thrombembolien (VTE) gibt, über zwei umfangreiche Studien, die keinen Hinweis für eine Assoziation zwischen VITT/TTS und COVID-19-mRNA-Impfstoffen gezeigt haben. Auch schlussfolgern sie zudem, dass eine Auswertung der Daten aus mindestens sechs soliden Studien, in denen die Reaktionen nach Gabe von über 27 Millionen Dosen von mRNA-Impfstoffen analysiert wurden, zeigt, dass diese Impfstoffe statistisch nicht mit VTE assoziiert sind.<sup>75</sup>

In Deutschland wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 263 Fälle eines VITT/TTS nach Vaxzevria (davon 96 Fälle mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern) und 20 Fälle eines TTS nach Jcovden (davon neun Fälle mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern) bis einschließlich 31.03.2023 berichtet.

### Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Bei dem GBS handelt es sich um eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit der Folge einer aufsteigenden Lähmung. In den meisten Fällen bildet sich die Symptomatik zurück. Allerdings kann es bei manchen Patienten zu einem verlängerten Krankheitsverlauf, neurologischen Restsymptomen oder relevanten bleibenden Schädigungen kommen. Auch Todesfälle können vorkommen. Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ist eine seltene Variante des GBS und ist charakterisiert durch Ataxie (Störung der Bewegungskoordination), Augenmuskellähmung und Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

GBS ist mittlerweile eine bekannte, sehr seltene Nebenwirkung der vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe Vaxzevria und Jcovden und wurde im Laufe der COVID-19-Impfkampagne wenige Monate nach der Zulassung der beiden Impfstoffe in der jeweiligen Produktinformation entsprechend aufgenommen.<sup>62, 63</sup> Ein Zusammenhang mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen konnte bislang nicht hergestellt werden.

Im Rahmen einer gesonderten Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts wurden Spontanberichte zu GBS nach COVID-19-Impfung, die zwischen dem 27. Dezember 2020 und dem 31. August 2021 gemeldet wurden, mittels einer sogenannten Observed-versus-Expected-Analyse ausgewertet. Hierbei wird die Anzahl der in einem bestimmten Zeitintervall gemeldeten Fälle nach Impfung mit der statistisch zufällig in einer vergleichbaren, nicht gegen COVID-19 geimpften Population zu erwartenden Anzahl von Fällen verglichen.

Ein weiteres Ziel der Untersuchung war es, festzustellen, ob eine Fazialisparese oder eine spezielle Variante des GBS, die durch das Auftreten einer fazialen Diplegie in Kombination mit peripherer Parästhesie (FDP-Variante), wie sie von Susuki et al.<sup>76</sup> und Wakerley und Yuki<sup>77</sup> definiert wurde, bei GBS-Fällen nach der COVID-19-Impfung häufiger auftritt.

Insgesamt wurden in dem o. g. Zeitraum 214 GBS-Fälle nach COVID-19-Impfung gemeldet, welche die Kriterien für die Stufen 1–4 der Brighton Collaboration (BC)<sup>78</sup> erfüllen. Nach Ausschluss von Fällen mit vorangegangenen Infektionen als mögliche alternative Erklärung für die Entwicklung eines GBS oder unplausiblen Zeitintervall zwischen Impfung und Reaktion kamen 156 Fälle für eine weitere Analyse in Frage. Das standardisierte Morbiditätsverhältnis 3–42 Tage nach der Impfung betrug 0,34 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,25–0,44) für Comirnaty, 0,38 (95%-KI: 0,15–0,79) für Spikevax, 3,10 (95%-KI: 2,44–3,88) für Vaxzevria und 4,16 (95%-KI: 2,64–6,24) für Jcovden. Bilaterale Fazialis paresen wurden in 19,7 Prozent bzw. 26,1 Prozent der 156 GBS-Fälle nach der Impfung mit Vaxzevria bzw. Jcovden und nur in sechs Prozent der mit Comirnaty geimpften Fälle gemeldet.

Die Daten deuten darauf hin, dass GBS eine sehr seltene unerwünschte Nebenwirkung der COVID-19-Adenovektor-Impfstoffe, nicht aber der COVID-19-mRNA-Impfstoffe, sehr seltene unerwünschte Nebenwirkung ist. Nach der Impfung mit Vaxzevria bzw. Jcovden wurden drei- bzw. viermal mehr GBS-Fälle

als erwartet gemeldet. Es konnte keine erhöhte Häufigkeit hinsichtlich der FDP-Variante des GBS nach der Impfung mit COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen festgestellt werden, allerdings wurde eine bilaterale Fazialisparese bei GBS-Fällen nach der Impfung mit Vaxzevria und Jcovden häufiger berichtet als nach Impfung mit einem mRNA-COVID-19-Impfstoff.<sup>79</sup>

### Idiopathische Fazialisparese

Die idiopathische Fazialisparese (Bell's palsy, BP) ist eine plötzlich auftretende Gesichtslähmung oder -parese, die auf eine Entzündung des Gesichtsnervs zurückzuführen ist, ohne dass eine Erkrankung des Zentralnervensystems vorliegt und ohne dass andere Ursachen für eine akute periphere Lähmung ausgeschlossen wurden. BP ist die häufigste Ursache für eine akute spontane periphere Gesichtslähmung mit einer Inzidenz von etwa 15 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner.<sup>80</sup> Obwohl die genaue Ursache der BP unklar ist, werden virale Infektionen (z. B. mit Herpes-simplex-Virus), Ischämie und Entzündungen als zugrunde liegende Mechanismen vermutet.<sup>81</sup> Die meisten Fälle von BP klingen nach ein paar Monaten wieder ab. BP wird auch nach einer SARS-CoV-2-Infektion berichtet.

Nachdem für Comirnaty und Spikevax eine Imbalance von BP in den randomisierten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen vor der Zulassung beobachtet und BP daher als Nebenwirkung in beiden Produktinformationen aufgeführt wurde, wurden nach der Zulassung zahlreiche Einzelfallberichte, Fallserien und Beobachtungsstudien zum Thema veröffentlicht. Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Studien, die im April 2023 publiziert wurde, untersuchte, ob die COVID-19-Impfung mit einer höheren Inzidenz von BP im Vergleich von ungeimpften oder mit Placebo geimpften Personen verbunden ist.<sup>82</sup> In die systematische Analyse wurden 50 Studien, Fallberichte und Fallserien einbezogen, von denen 17 Studien quantitativ ausgewertet wurden. Insgesamt wurden die Daten von mehr als 53 Millionen Impfstoffdosen gepoolt. Das Poolen der Ergebnisse von vier randomisierten klinischen Phase-3-Studien von Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und Jcovden ergab ein signifikant höheres Risiko für BP bei Personen, die einen COVID-19-Impfstoff erhalten hatten.<sup>82</sup> 525 geimpfte Personen mit 15 Fällen von BP gegenüber 66.682 Personen mit Placebo mit vier Fällen (Odds Ratio [OR]: 3,00; 95%-KI: 1,10–8,18; I<sup>2</sup>=0%). Keine der vier randomised controlled trials (RCT) erreichte allerdings statistische Signifikanz. In der Phase-III-Vaxzevria-Studie gab es zwei BP-Fälle in der Impfstoff- und einen Fall in der Placebogruppe. In der Jcovden-Studie gab es einen Fall in der Impfstoff- und keinen Fall in der Placebogruppe, was nicht auf ein Risiko ausgehend von diesen beiden Impfstoffen hinweist. Insgesamt erscheint es fragwürdig, die Daten der Phase-III-randomisierten klinischen Prüfungen von COVID-19-mRNA- und COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen zu poolen, da es sich um unterschiedliche Impfstoffplattformen handelt.

Beim Poolen der Daten von acht Beobachtungsstudien (ausschließlich zu COVID-19-mRNA-Impfstoffen) wurde demgegenüber kein signifikantes Risiko für BP nach Gabe von Comirnaty bzw. Spikevax festgestellt (13.518 026 geimpfte vs. 13.510 701 ungeimpfte Personen; OR: 0,70; 95%-KI: 0,42–1,16; I<sup>2</sup>=94%). Kein signifikanter Risiko-Unterschied bestand auch zwischen 22.978.880 mit Comirnaty geimpften Personen (erste Impfdosis) im Vergleich zu 22.978.880 mit Vaxzevria geimpften Personen (erste Impfdosis) (OR: 0,97; 95%-KI: 0,82–1,15; I<sup>2</sup>=0%). BP trat jedoch signifikant häufiger nach einer SARS-CoV-2-Infektion (n=2.822.072) als nach einer COVID-19-Impfung (n=37.912.410) auf (OR: 3,23; 95%-KI: 1,57–6,62; I<sup>2</sup>=95%).

Insgesamt wurde in den RCTs von Comirnaty und Spikevax eine geringe zahlenmäßige Imbalance der Anzahl der BP-Fälle in der geimpften Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Dies konnte in umfangreichen Studien nach der Zulassung nicht bestätigt werden. Ein eindeutiger Kausalzusammenhang konnte bislang aus Sicht des Paul-Ehrlich-Institut daher nicht belegt werden.

## HYPOTHESEN

### Todesfälle

Das Thrombose-mit-Thrombozytopenie Syndrom (TTS) nach Impfung mit COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen<sup>83, 84</sup> und Myokarditis/Perikarditis nach Impfung mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen<sup>30–32</sup> können im schlimmsten Fall einen tödlichen Ausgang haben. Für andere seltene schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen trifft das ebenso zu, die absoluten Zahlen der Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang nach einer Impfung, die als konsistent mit der Verursachung durch eine COVID-19-Impfung bewertet wurden, sind aber sehr gering.

Vielfach wurde diskutiert, ob die COVID-19-Impfung mit Übersterblichkeit assoziiert sein könnte. Nachfolgend soll hier in erster Linie über gut gepowerte Studien (große Stichproben) zu dieser Fragestellung berichtet werden, die auf Individualdaten basieren, eine ungeimpfte Kontrollgruppe einbeziehen und Störfaktoren (Confounder) wie z. B. Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen in der Analyse mitberücksichtigen.

Da die Bedenken bezüglich einer möglichen Übersterblichkeit nach COVID-19-Impfung in Norwegen zu Beginn der Impfkampagne vor allem älteren, gebrechlichen Menschen galten, untersuchte eine norwegische Arbeitsgruppe im Rahmen einer landesweiten Kohortenstudie, in die 688.152 Personen im Alter von  $\geq 70$  Jahren einbezogen wurden, die Mortalität (alle Ursachen) innerhalb von 21 Tagen nach der ersten Dosis COVID-19-mRNA-Impfstoff.<sup>85</sup> Zwischen 27.12.2020 und 31.03.2021 wurden 420.771 ältere Menschen gegen COVID-19 geimpft (61,1 %). Kaplan-Meier-Schätzer zeigten eine geringere Mortalität in der geimpften Gruppe (HR 0,28; 95 %-KI: 0,24–0,31). Es fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte Mortalität innerhalb von 21 Tagen nach Impfung in der älteren Population nach Matching für das Impfdatum sowie soziodemografische und klinische Charakteristika.

Eine israelische Studie untersuchte retrospektiv die Non-COVID-19-Krankenhausmortalität in einer Kohorte von 8.399 hospitalisierten Patienten der Abteilung für Innere Medizin einer 400-Betten-Klinik von Januar bis Oktober 2021.<sup>86</sup> Davon waren 704 (8,4 %) wegen COVID-19 (vorwiegend Delta-Variante) in Behandlung. Von den verbleibenden 7.695 Patienten waren 62,9 Prozent ( $n = 4.839$ ) vor der Hospitalisierung geimpft worden, 37,1 Prozent ( $n = 2.856$ ) waren nicht geimpft. Das Odds Ratio für Non-COVID-19-Krankenhausmortalität für nichtgeimpfte Patienten betrug 2,01 (95 %-KI: 1,65–2,44) (roh) und 1,61 (1,29–2,03) nach Adjustierung für mehrere Confounder. Die COVID-19-Impfung war also assoziiert mit einer reduzierten Non-COVID-19-Krankenhausmortalität.

Um die Non-COVID-19-Mortalität nach COVID-19-Impfung auf Populationsebene zu untersuchen, wurde zwischen Dezember 2020 und Juli 2021 eine Kohortenstudie durchgeführt, in die ca. elf Millionen Personen einbezogen wurden, die an sieben Vaccine-Safety-Datalink(VSD)-Standorten in den USA registriert waren.<sup>87</sup> In einer Kohorte von 6,4 Millionen COVID-19-Geimpften und 4,6 Millionen hinsichtlich demografischer Aspekte ähnlichen ungeimpften Personen, hatten Empfänger von Comirnaty, Spikevax oder Jcovden eine niedrigere Non-COVID-19-Mortalität verglichen mit ungeimpften Kontrollgruppen, wobei in der Analyse für mehrere Confounder adjustiert wurde.

Xu et al.<sup>88</sup> führten in den USA eine retrospektive Studie zum möglichen Risiko der Non-COVID-19-bedingten Sterblichkeit nach COVID-19-Impfung an einer VSD-Kohorte von mehr als sechs Millionen Personen im Alter von zwölf Jahren und älter durch.<sup>88</sup> Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens zwei Monate. Dabei wurden Überlebensanalysen („survival analyses“) gewählt und mögliche individuelle Störfaktoren (Confounder) wie klinische Risikofaktoren, Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und sozioökonomische Risikofaktoren berücksichtigt (inverse probability of treatment weighting, IPTW). Die Autoren zeigten in der Studie, dass Personen, die mit COVID-19-mRNA-Impfstoff oder Jcovden geimpft worden waren, ein geringeres Non-COVID-19-Mortalitätsrisiko hatten als ihre Vergleichsgruppen. Bei

den COVID-19-mRNA-Impfstoffen lagen die adjustierten Hazard Ratios (aHRs) von Dosis 1 und Dosis 2 zwischen 0,38 und 0,48. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die COVID-19-Impfstoffe zusätzlich zu ihrem bekannten Schutz vor COVID-19-Infektionen, schweren Erkrankungen und Todesfällen auch einen gewissen Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität haben, allerdings sind die Gründe für diesen Effekt bisher nicht bekannt. Die Ergebnisse der Analyse, die kein erhöhtes Sterberisiko bei Empfängern von COVID-19-Impfstoffen ergaben, z.B.<sup>89</sup>, stehen im Einklang mit den Ergebnissen kleinerer Studien aus den USA zum Sterberisiko nach einer COVID-19-Impfung.

In einer ungarischen Studie, in die Daten der gesamten Bevölkerung einbezogen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität bei COVID-19-geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen nach Bereinigung von Störfaktoren (Confounder) und des sogenannten „healthy vaccinee effects“ (gesunde Personen lassen sich eher impfen, sodass das Risiko für das betrachtete Ereignis eher unterschätzt wird) deutlich niedriger ist. Die wirksame Reduktion der Gesamtmortalität ließ sich für jeden einzelnen der verwendeten COVID-19-Impfstoffe zeigen.<sup>90</sup>

Eine Studie des Office for National Statistics (ONS) in England untersuchte die Auswirkungen der COVID-19-Impfung auf das Risiko der Gesamt- und der kardialen Sterblichkeit bei jungen Menschen im Alter von zwölf bis 29 Jahren.<sup>91</sup> In die Studie wurden ONS-registrierte Todesfälle (3.807), Daten der Krankenhausstatistik (1.420) und des Impfmonitorings in England einbezogen. Die Autoren führten eine Self-Controlled-Case-Series-Studie (SCCS) durch, in der die geimpfte Gruppe quasi mit sich selbst in verschiedenen Zeitintervallen (hier zwölf Wochen nach einer Impfung bzw. der Zeit danach) verglichen wird. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Anstieg der kardialen oder der Gesamtmortalität in den zwölf Wochen nach der COVID-19-Impfung im Vergleich zum Zeitintervall von mehr als zwölf Wochen nach einer Impfdosis. Allerdings wurde ein Anstieg der kardialen Sterblichkeit bei Frauen, nicht aber bei Männern, nach einer ersten Dosis eines Nicht-mRNA-COVID-19-Impfstoffes (z. B. Vaxzevria) festgestellt. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, basiert aber auf wenigen Fällen eines kardialen Todes bei Frauen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach Immunisierung mit Nicht-mRNA-COVID-19-Impfstoffen (n=41). Der Vorteil einer SCCS besteht darin, dass die geimpfte Gruppe quasi ihr eigener Vergleich ist, d. h., mögliche Unterschiede zwischen geimpfter und ungeimpfter Gruppe in Kohortenstudien, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können, fallen nicht ins Gewicht. Dafür tendiert die SCCS-Studie jedoch zu einer Überschätzung möglicher Risiken.

Eine kürzlich als Pre-print veröffentlichte niederländische Sekundärdaten-basierte Kohortenstudie mit mehr als 15 Millionen Personen untersuchte zum einen die Effektivität der COVID-19-Impfung in Bezug auf COVID-19-Mortalität und zum anderen auf die Non-COVID-19-Mortalität von Januar 2021 bis Januar 2022 innerhalb von fünf oder acht Wochen nach der ersten, zweiten oder ersten Boosterimpfung nach Adjustierung für Geburtsjahr, Geschlecht, Risikogruppe und Geburtsland der Mutter oder der einbezogenen Person selbst.<sup>92</sup> Auf Populationsebene verminderte die COVID-19-Impfung stark das Risiko für COVID-19-Mortalität (die Impfeffektivität gegen COVID-19-Mortalität betrug >90 % für alle Altersgruppen zwei Monate nach der Grundimmunisierung) und gleichzeitig gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Non-COVID-19-Mortalität.

Zusammenfassend weisen gut gewertete kontrollierte und für Confounder adjustierte Beobachtungsstudien nicht auf eine erhöhte Non-COVID-19-Mortalität nach COVID-19-Impfung hin.

### **Langandauernde Long-/Post-COVID-ähnliche Beschwerden**

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

diesem Grund aktualisiert das Paul-Ehrlich-Institut seine im Sicherheitsbericht vom 07.09.2022 veröffentlichte Stellungnahme.

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne (27.12.2020) bis zum 31.03.2023 insgesamt 1.452 Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach COVID-19-Impfung und unabhängig von der Dauer der unerwünschten Reaktionen, die als Long-COVID-ähnlich, Chronisches Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgische Enzephalomyelitis, CFS/ME), posturales Tachykardiesyndrom (POTS), einschließlich der Beschwerden, die als Post-exertional Malaise (PEM, Unwohlsein nach Belastung) gemeldet wurden, oder Beschwerden, die als „Post-Vac“ berichtet wurden.

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 Impfstoffprodukts. Beispielsweise haben Finsterer und Scorza<sup>93,94</sup> den Begriff „Long/Post-COVID Vaccination Syndrome“ basierend auf wenigen Einzelfällen geprägt, 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-/Post-COVID 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 allerdings 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.

Werden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einer vorläufigen Falldefinition<sup>95</sup> festgelegten Kriterien\* des Long-/Post-COVID-Syndroms nach SARS-CoV2-Infektion zum zeitlichen Abstand der berichteten Symptome von dem Indexereignis (hier Impfung) und Dauer der Symptome analog angewendet, reduziert sich die Anzahl der Verdachtsfälle auf 747. Anzumerken ist, dass in diesen Fällen vielfach keine differenzialdiagnostischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen und/oder Infektionen, die die Symptome erklären könnten, mitgeteilt wurden.

Zum Stichtag 31.03.2023 wurde zusätzlich mit den 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]) eine Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur-Geschäftsstelle (EMA) durchgeführt. Die Dauer der Symptome und der Beginn der Symptome nach Impfung wurde nicht berücksichtigt, hingegen wurden alle Meldungen mit den oben genannten Codes berücksichtigt. Die Verdachtsfälle aus dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) wurden mit den Meldungen aus Deutschland abgeglichen und konnten separat dargestellt werden.

Anmerkung: Der PT Term 10036242 (Post Vaccination Syndrome) gilt für alle Impfstoffe, auch Nicht-COVID-19-Impfstoffe, und umfasst sowohl kurz- als auch langdauernde Reaktionen und ist nicht synonym mit dem in Deutschland in der Öffentlichkeit verwendeten Begriff „Post-Vac“.

\* Zeitliche Kriterien nach WHO-Falldefinition Long/Post COVID Syndrom nach Infektion:

- Beginn der Symptome in der Regel innerhalb von drei Monaten nach COVID-19-Infektion (bzw. Impfung)
- Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Meldung mindestens zwei Monate mit Ausgang unbekannt, nicht wiederhergestellt oder als bleibender Schaden klassifiziert

## REFERENZEN

1. Bericht über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 (Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 30.06.2022) [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-06-22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-06-22.pdf?__blob=publicationFile&v=6)
2. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2023;4:14; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2023/1-2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2023/1-2023.pdf?__blob=publicationFile&v=5)
3. Wong H-L et al.: Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. Lancet 2022;399:2191-2199
4. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1196-1201
5. Montgomery J et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1202-1206
6. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics. 2021;148(3):e2021052478
7. Rosner CM et al.: Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. Circulation. 2021;144(6):502-505
8. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021;39(29):3790-3793
9. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. Circulation. 2021;144(6) 506-508
10. Hause AM et al.: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years – United States, December 14, 2020–July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(31): 1053-1058. DOI: 10.15585/mmwr.mm7031e1
11. Gargano JW et al.: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United

Die vergleichende Darstellung der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle zum oben genannten Symptomkomplex nach COVID-19-Impfung ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.

Meldungen zu den Impfstoffen Spikevax/Omicron BA 4-5 lagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor.

Meldungen weltweit mit Long-/Post-COVID-Symptomen nach COVID-19-Impfungen (Stand 31.03.2023)

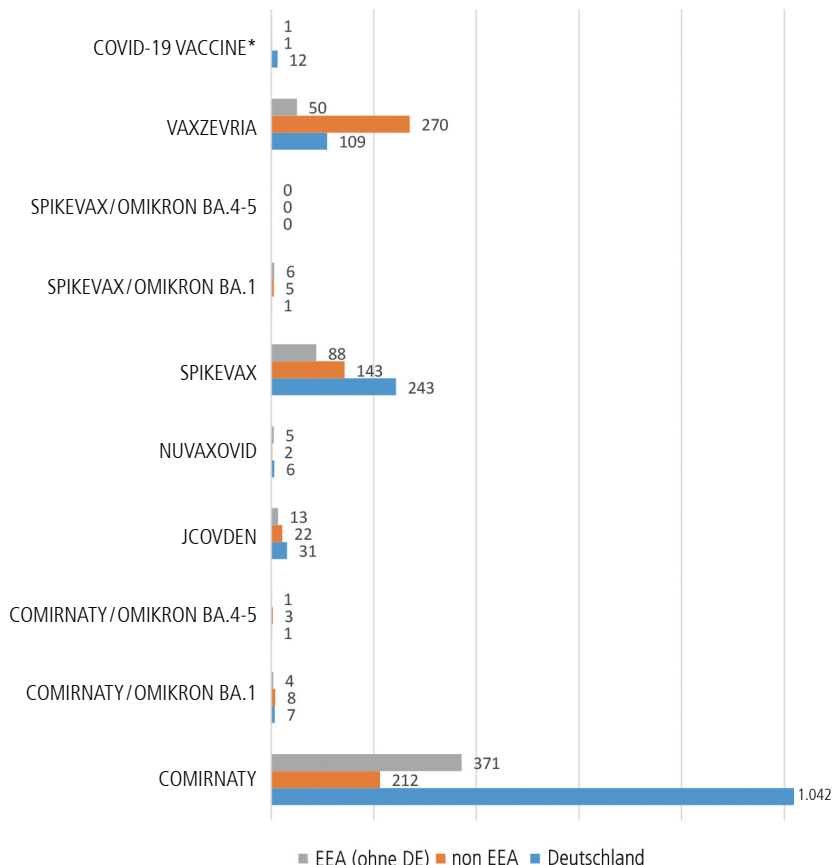


Abbildung 2:

Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit den MedDRA PTs 10008874, 10036242, 10063080, 10085503 und 10069634 zu COVID-19-Impfstoffen aus Deutschland, anderen Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) sowie Staaten außerhalb des EWR

(Auswertung von Meldungen bis 31.03.2023)

\*COVID-19 Vaccine steht für Verdachtsmeldungen, bei denen der COVID-19-Impfstoff nicht näher bezeichnet ist bzw. durch das Fehlen der Chargennummer ein Impfstoff nicht eindeutig zugeordnet werden kann.

Die Auswertung der Verdachtsfälle unter Berücksichtigung des in den Medien im Zusammenhang mit dem Long-/Post-COVID-19-Syndrom nach Impfung verwendeten Krankheitsbildes des Chronic Fatigue Syndrome (Chronisches Ermüdungssyndrom, CFS, PT 10008874) ist in Abbildung 3 dargestellt.

Beim Vergleich der dargestellten absoluten Zahlen von Verdachtsmeldungen fällt auf, dass zum Zeitpunkt der Auswertung ca. 50 Prozent aller weltweit registrierten Verdachtsfälle (n=2.657) mit diesen Gesundheitsstörungen aus Deutschland berichtet wurden (n=1.452). Dabei ist zu beachten, dass in Deutschland keineswegs 50 Prozent aller Impfdosen weltweit verabreicht wurden.



States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(27):977-982; [www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.html](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.html)

12. Arola A et al.: Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005306. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005306>

13. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1446-1450

14. Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including). Press release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021

15. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385(12):1078-1090

16. Witberg G et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. N Engl J Med. 2021;385(23):2132-2139

17. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021;385(23):2140-2149

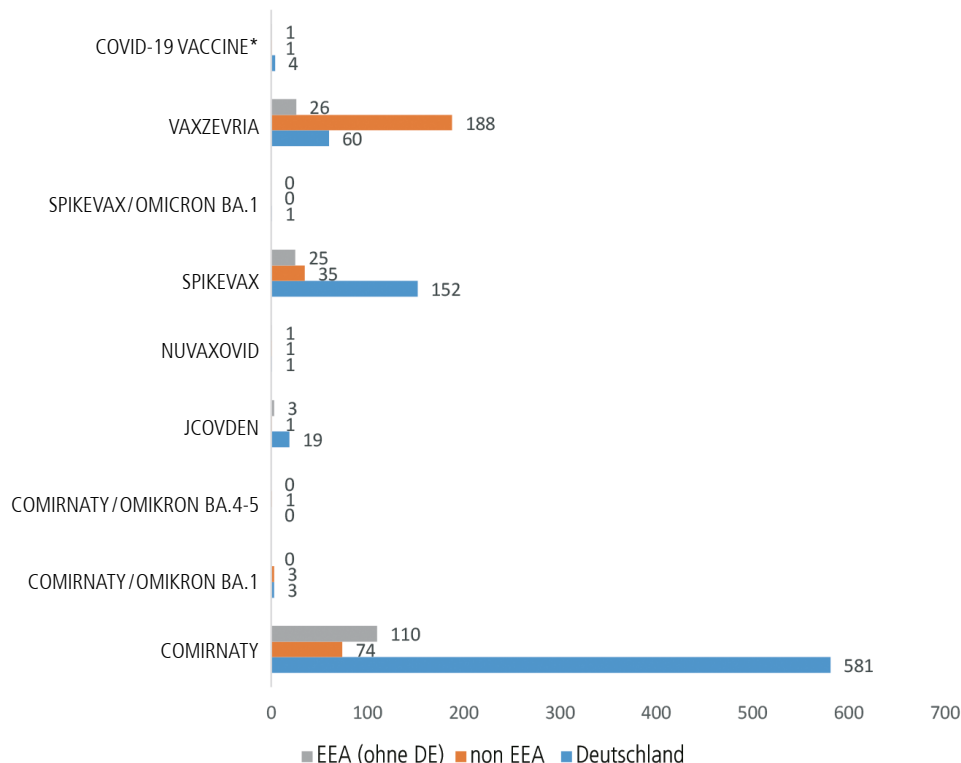
18. Buchan SA et al.: Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. MedRxiv. Preprint. [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1) (17.12.2021) doi:10.1101/2021.12.02.21267156

19. Klein N: Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and "Head-to-Head" Product Comparisons. Presentation at the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 20, 2021; [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html](https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html) (abgerufen am 16.12.2021)

20. Patone M et al.: Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex, MedRxiv. Preprint <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21268276> (abgerufen am 25.01.2022)

21. Husby A, Køber L: COVID-19 mRNA vaccination and myocarditis or pericarditis. Lancet. 2022;399(10342):2168-2169; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00842-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00842-X)

Meldungen weltweit mit Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) nach COVID-19-Impfungen (Stand 31.03.2023)



**Abbildung 3: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu COVID-19-Impfstoffen aus Deutschland, anderen Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) sowie Staaten außerhalb des EWR, die den MedDRA PTs 10008874 enthalten**

(Auswertung von Meldungen bis 31.03.2023)

Bei der Betrachtung von Verdachtsmeldungen ist u. a. die Anzahl durchgeführter Impfungen des jeweiligen Impfstoffs zu beachten. In Deutschland wurden bislang über 192 Millionen COVID-19-Impfungen verabreicht (weltweit ca. elf Milliarden). 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 weniger als einem Verdachtsfall pro 100.000 Impfungen (0,76: 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. Auch kann aus der Anzahl der Meldungen nicht auf die Häufigkeit der Reaktion geschlossen werden. Wie bereits erläutert, sind Spontanmeldungen ein wichtiges Instrument in der Pharmakovigilanz, um neue Risikosignale zu detektieren, die dann in weiteren Untersuchungen und Studien untersucht werden sollten. Mit Blick auf internationale Spontanmeldungen zu den ausgewerteten Reaktionen in der EudraVigilance-Datenbank kann ein Risikosignal für die oben genannten unerwünschten Reaktionen nicht bestätigt werden. Auch wurden im Rahmen einer erneuten Recherche in der Literaturdatenbank Pubmed der US-amerikanischen National Institutes of Health am 15.5.2023 keine Studien zum Thema identifiziert. Auffallend ist die Imbalance der Spontanmeldungen, die offenbar überwiegend aus Deutschland berichtet wurden. Das Paul-Ehrlich-Institut wird Meldungen über langandauernde, unerwünschte Reaktionen nach COVID-19-Impfung weiter monitorieren.

22. Karlstad Ø et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-612
23. Pillay J et al.: Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ* 2022;378 e069445
24. Truong DT et al.: Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination. *Circulation* 2022;145(5):345-356. [www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583](https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583)
25. Gao J et al.: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association between SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis or Pericarditis. *Am J Prev Med.* 2023;64(2):275-284. doi: 10.1016/j.amepre.2022.09.002
26. Knudsen B, Prasad V: COVID-19 vaccine induced myocarditis in young males: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(4):e13947. doi: 10.1111/eci.13947
27. Jain SS et al.: COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427
28. Le Vu S et al.: Risk of Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination: Impact of Booster Dose and Dosing Interval; MedRxiv Preprint; <https://doi.org/10.1101/2022.07.31.22278064>
29. Patone M et al.: Risk of Myocarditis after Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. 2022 *Circulation*; 146:743-754. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970
30. Choi S et al.: Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings *J Korean Med Sci.* 2021;36(40):e286
31. Guglin ME et al.: Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock Following COVID-19 Infection Versus COVID-19 Vaccination: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(5):1849. doi: 10.3390/jcm12051849
32. Schwab C et al.: Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(3):431-440 5. doi: 10.1007/s00392-022-02129
33. Kralic I et al.: Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. *The Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(11):788-798. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00244-9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9555956/>
34. Fronza M et al.: Cardiac MRI and clinical follow-up in COVID-19 vaccine-associated myocarditis. *Radiology* 2022;304(3) E48-E49; <https://doi.org/10.1148/radiol.220802>
35. Amir G et al.: CMR imaging 6 months after myocarditis associated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1522-1529; <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02878-0>
36. Jain SS et al.: COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427
37. Schauer J et al.: Persistent Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in a Cohort of Adolescents with Post-Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccine Myopericarditis. *J Pediatr.* 2022;245:233-237. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.03.032
38. MYKKE Register – Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Myokarditis nach COVID-19-Impfung. [www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/24-mykke-register-erfassung-kinder-myokarditis-verdacht-covid-19-impfung.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/24-mykke-register-erfassung-kinder-myokarditis-verdacht-covid-19-impfung.html)
39. Thurner L et al.: IL-1RA Antibodies in Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination. *N Engl J Med.* 2022;387:1524-1527 DOI: 10.1056/NEJMc2205667
40. Produktinformation des COVID-19-Impfstoffs Nuvaxovid. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_de.pdf)
41. Macías Saint-Gerons D et al.: Myopericarditis Associated with the Novavax COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373): A Retrospective Analysis of Individual Case Safety Reports from VigiBase. *Drugs – Real World Outcomes.* 2023;10:263-270. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00355-5>
42. Brighton Collaboration: Myocarditis and Pericarditis: Case Definition Companion Guide. <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-and-pericarditis-case-definition-companion-guide/> Aufgesucht 11.05.2023
43. Cardona V et al.: World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
44. Pichler WJ: Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. In: *Drug Hypersensitivity (171-172)* Karger, Basel 2007
45. Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101-1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967
46. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:535-541
47. Jens U et al.: Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-5684; [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07)
48. Bigini P et al.: The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. *Nat. Nanotechnol.* 2021;16:1169-1171
49. Vrieze J: Suspicions grow that nanoparticles in Pfizer's COVID-19 vaccine trigger rare allergic reactions. *Science, news,* 21-12-2020; [www.science.org/content/article/suspicions-grow-nanoparticles-pfizer-s-covid-19-vaccine-trigger-rare-allergic-reactions](http://www.science.org/content/article/suspicions-grow-nanoparticles-pfizer-s-covid-19-vaccine-trigger-rare-allergic-reactions)
50. Shimabukuro T, Nair N: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 2021;325(8):780-781. doi: 10.1001/jama.2021.0600. PMID: 33475702; PMIDID: PMC8892260.
51. McNeil MM, DeStefano F: Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463-472. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.971
52. Luxi N et al.: Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: Risk Factors, Frequency, Mechanisms and Management. *BioDrugs.* 2022;36:443-458. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00536-8>
53. Barth et al.: Anaphylactic reactions after COVID-19 vaccination in Germany. *Allergol Select.* 2023;7:90-100. doi: 10.5414/ALX02374E
54. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101
55. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130
56. Greinacher A et al.: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) – update on diagnosis and management considering different resources: response to comment from Yamada et al. *J Thromb Haemost.* 2022;20(2):542-543
57. Oldenburg J et al.: Diagnosis and management of vaccine related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie* 2021;41(3):184-189
58. Nazy I et al.: Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585-1588
59. Chen RT: Interim case definition of thrombotic with thrombocytopenia syndrome (TTS). 2021. cessed 11 November 2021. <https://brightoncollaboration.us/thrombotic-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>
60. American Society of Hematology: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Accessed 2 February 2023; [www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thromboticthrombocytopenia](http://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thromboticthrombocytopenia)
61. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt>

62. Produktinformation COVID-19-Impfstoff Vaxzevria; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_de.pdf)
63. Produktinformation COVID-19-Impfstoff Jcovden; [www.ema.europa.eu/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf)
64. Pavord S et al.: Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1680-1689
65. World Health Organization: Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™), latest update 15 March 2022; [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-AZD1222-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1)
66. Paez Alacron ME, Greinacher A: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)-Update on diagnosis and management considering different resources: comment. *J Thromb Haemost*. 2022;20(11):2707-2708
67. Thiele T et al.: Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*. 2021;138(4):299-303
68. Thiele T et al.: Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;12:100270.
69. Cines DB, Greinacher A: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(14):1659-1665
70. Huynh A et al.: Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature*. 2021;596:565-569. doi: 10.1038/s41586-021-03744-4
71. Huynh A et al.: Characteristics of VITT antibodies in patients vaccinated with Ad26.COV2.S. *Blood Adv*. 2023;7(2):246-250
72. Chittat A et al.: A Case of COVID-19 Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(6):776-778. doi: 10.1080/20009666.2021.1980966
73. Greinacher A et al.: Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood*. 2021;138(14):1269-1277
74. Uzun G et al.: No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1334-1336
75. Nicholson M et al.: No apparent association between mRNA COVID-19 vaccination and venous thromboembolism. *Blood Reviews*. 2022;56:100970; [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000443#bb0080](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000443#bb0080)
76. Susuki K et al.: A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol*. 2009;256(11):1899-905; <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5254-8>
77. Wakerley BR, Yuki N: Isolated facial diplegia in Guillain-Barré syndrome: Bifacial weakness with paresthesias. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):927-32. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24887>
78. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.003.
79. Lehmann HC et al.: Rare cases of Guillain-Barré-Syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. *Eurosurveillance*. 2023;28(24):2200744 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200744>
80. Tiemstra JD, Khatkhate N: Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):997-1002
81. Zhang W et al.: The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol*. 2020;267(7):1896-1905. doi:10.1007/s00415-019-09282-4
82. Rafat A et al.: Association of SARS-CoV-2 Vaccination or Infection With Bell Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(6):493-504. doi:10.1001/jamaoto.2023.0160, Published online April 27, 2023.
83. Hafeez MU et al.: COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211048815. doi:10.1177/10760296211048815
84. Andrews NJ et al.: Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;13:100260.
85. Ruiz, PLD et al.: Short-term safety of COVID-19 mRNA vaccines with respect to all-cause mortality in the older population in Norway Vaccine 2023;41(2):323-332; doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.085
86. Benbassat J et al.: 2022 Covid-19 vaccination is associated with reduced non-COVID in-hospital mortality. *Prev Med*. 2022;164:1073256
87. Xu S et al.: COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(43):1520-15244
88. Xu S et al.: A safety study evaluating non-COVID-19 mortality risk following COVID-19 vaccination. *Vaccine*. 2023;41(3):844-854. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.036>
89. Bardenheier BH et al.: Adverse events following mRNA SARS-CoV-2 vaccination among U.S. nursing home residents. *Vaccine*. 2021;39(29):3844-3851 DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.05.088
90. Pálkás A, J. Sándor J: Effectiveness of COVID-19 Vaccination in Preventing All-Cause Mortality among Adults during the Third Wave of the Epidemic in Hungary: Nationwide Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7):1009. doi:10.3390/vaccines10071009
91. Nafilyan V et al.: Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. *Nat Commun*. 2023;14:1541. doi:10.1038/s41467-023-36494-0
92. de Gier B et al.: Effect of COVID-19 vaccination on mortality by COVID-19 and on mortality by other causes, the Netherlands. January 2021-January 2022, Vaccine 2023; epub ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.005>
93. Finsterer J, Scorza FA: A retrospective analysis of clinically confirmed long post-COVID vaccination syndrome. *J Clin Transl Res*. 2022;8(6):506-508
94. 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
95. WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021; [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)

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

D. ORTIZ DE ORUÉ  
LUCANA

T. GRÜGER

S.M. LEE

D. LEX

M. HUBER

(BfArM)

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

### EINFÜHRUNG

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

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

**Abbildung 1:**  
**Aufgaben des PRAC**

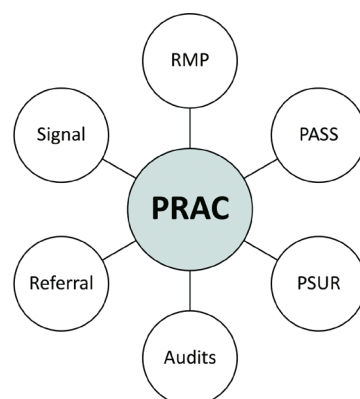
PRAC = Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz

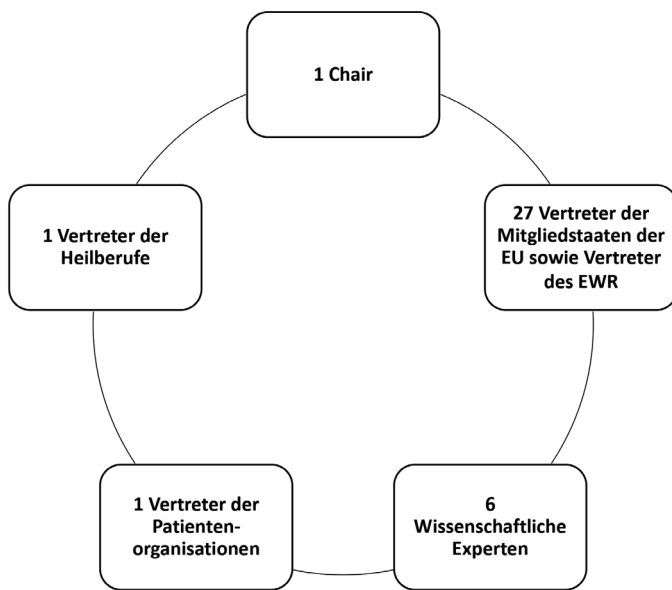
RMP = Risk Management Plan

PASS = Post-authorisation safety study

PSUR = Periodic safety update report

Referral = Risikobewertungsverfahren





**Abbildung 2:**  
**Mitglieder des PRAC**

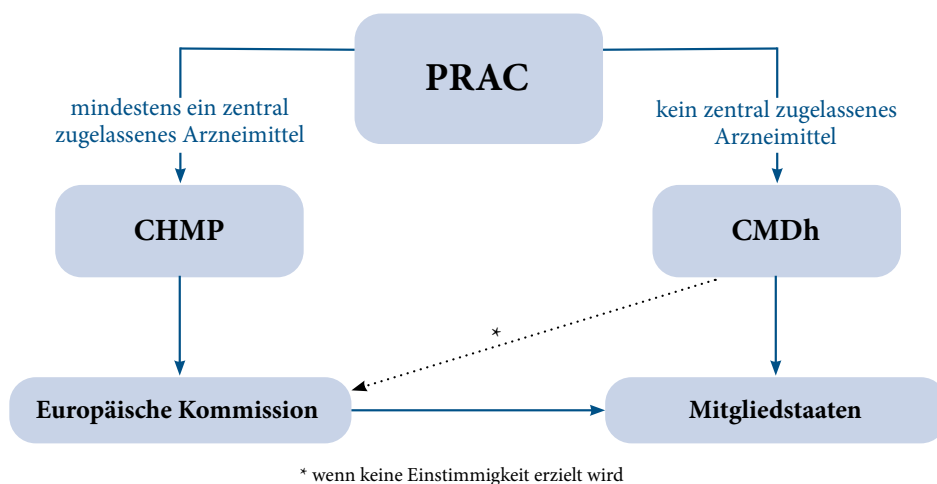
Stimmrecht. Die Europäische Kommission ernennt weiterhin sechs unabhängige wissenschaftliche Experten sowie jeweils einen Vertreter und ein Alternate als Repräsentanten der Gesundheitsberufe und der Patientenorganisationen.

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

### ARBEITSWEISE

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

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



**Abbildung 3:**  
**Umsetzung der PRAC-Empfehlungen**

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

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

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

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

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

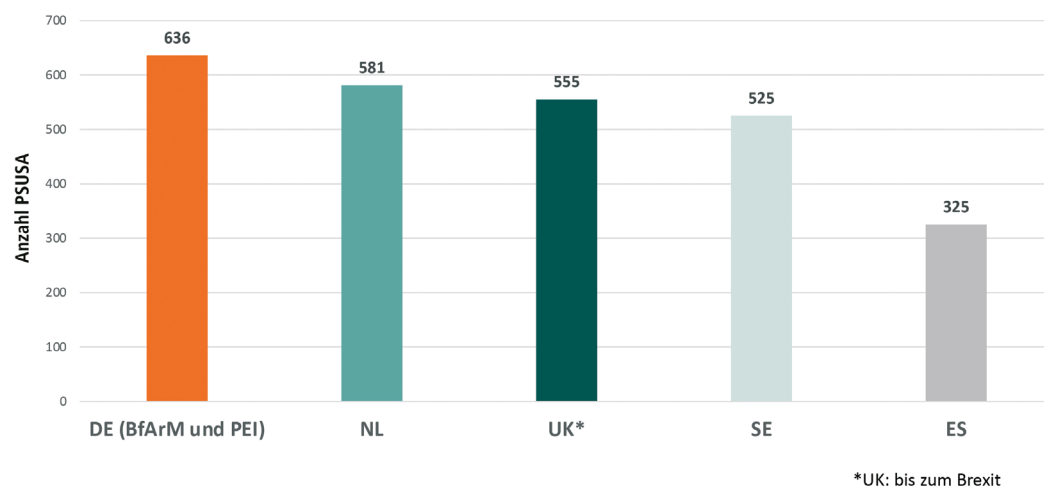
### ENGAGEMENT DES BFARM

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

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

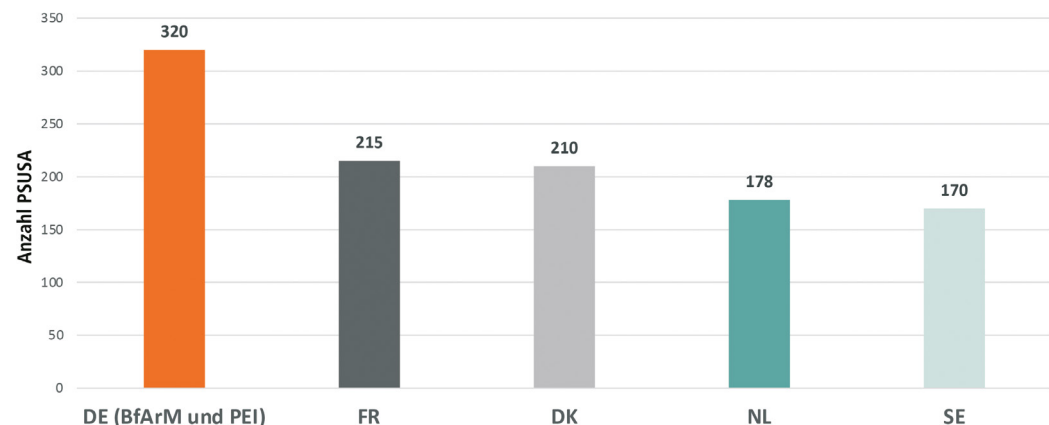
**Abbildung 4:**  
Die fünf Mitgliedstaaten mit  
den meisten PSUSA-Verfahren  
für zentrale Zulassungen im  
Zeitraum Januar 2015 bis Juni  
2023

(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)



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

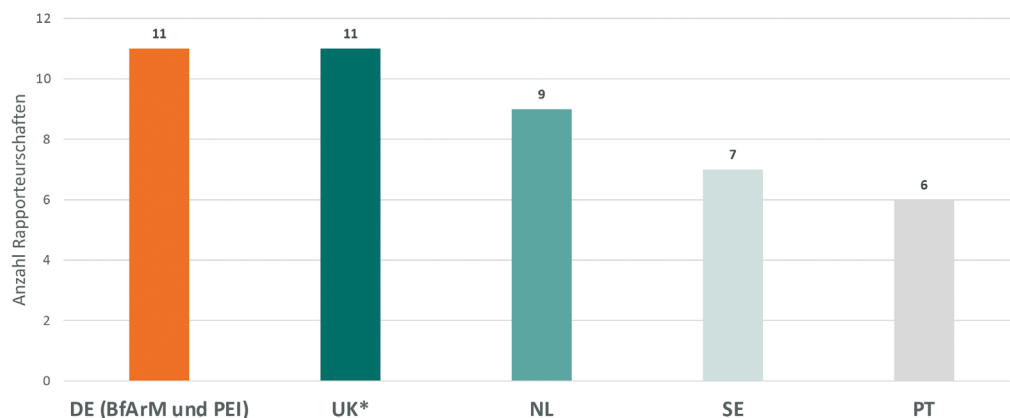
(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)





**Abbildung 6:**  
Die fünf Mitgliedstaaten mit  
den meisten Rapporteurschaften für Referral-Verfahren  
im Zeitraum Juli 2012 bis  
Dezember 2022

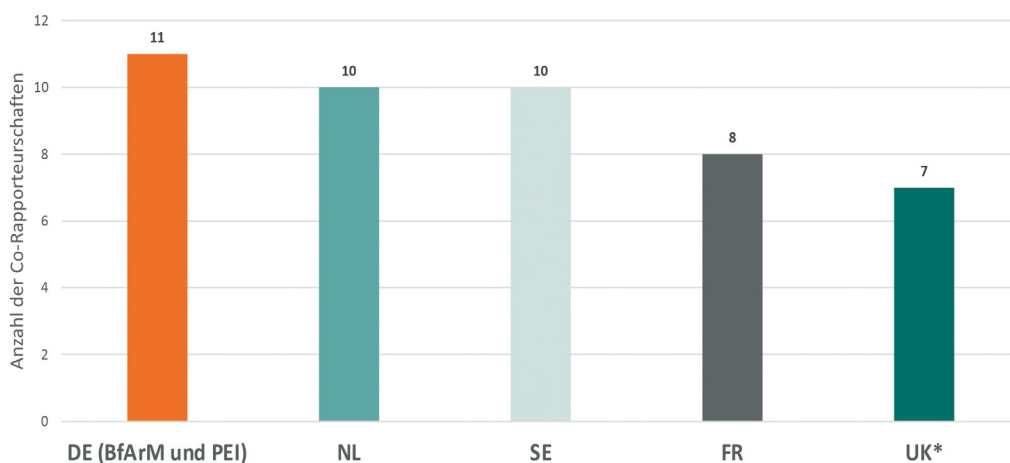
(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)



\*UK: bis zum Brexit

**Abbildung 7:**  
Die fünf Mitgliedstaaten mit  
den meisten Co-Rapporteurschaften für Referral-Verfahren  
im Zeitraum Juli 2012 bis  
Dezember 2022

(Quelle: EMA/PRAC-Sekretariat)



\*UK: bis zum Brexit

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

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

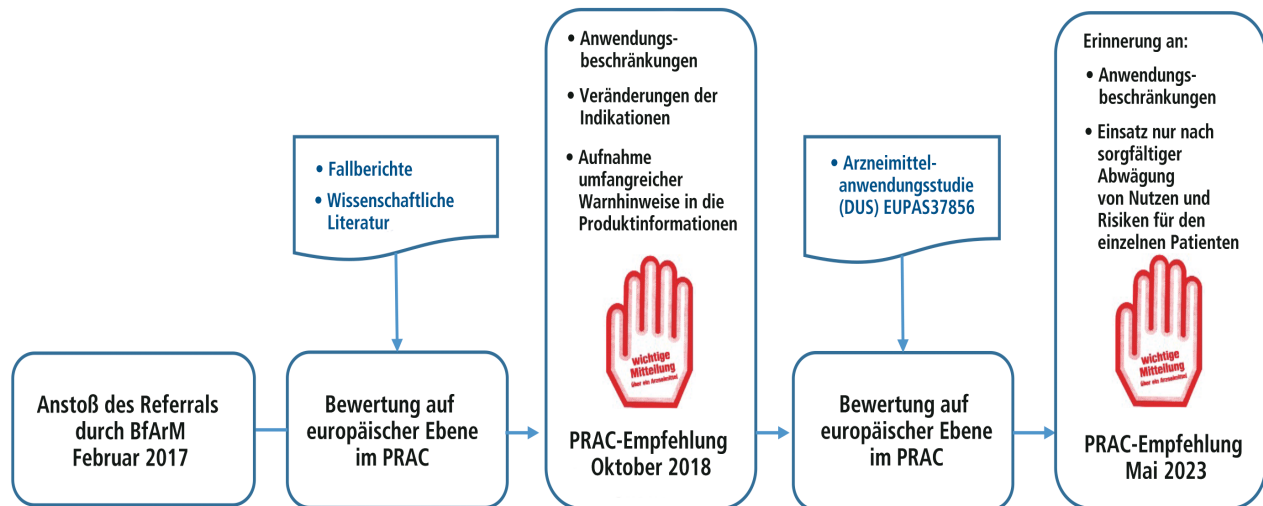
Das bis dato größte Referral in Zuständigkeit des PRAC zu Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika wurde 2017 vom BfArM angestoßen. Gleichzeitig hatte das BfArM die Rolle des Co-Rapporteurs für die wissenschaftliche Bewertung übernommen. Anhand dieses Referrals lässt sich besonders gut erkennen, dass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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

### Arzneimittelanwendungsstudie zur Wirksamkeit der regulatorischen Maßnahmen in Folge des Referrals

Die DUS mit dem Titel „Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use – post-referral prescribing trends“ (EUPAS37856) wurde vom Forschungsinstitut IQVIA im Auftrag der EMA im Rahmen der PRAC-Strategie zur Messung der Auswirkungen von Pharmakovigilanz-Aktivitäten<sup>9</sup> durchgeführt. Der Studienreport wurde auf der Website des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance veröffentlicht.<sup>10</sup> Diese Studie wird im Folgenden zusammengefasst:

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

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

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

## REFERENZEN

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

## FAZIT

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

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

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



## // Verordnung von Thyreostatika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft //

T. SCHINK<sup>1</sup>

B. KOLLHORST<sup>2</sup>

U. HAUG<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Abteilung Biometrie und EDV, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

<sup>3</sup>Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften, Universität Bremen

Thyreostatika wie Thiamazol (TMZ), dessen Prodrug Carbimazol (CMZ) sowie Propylthiouracil (PTU) sind eine wichtige Säule in der Therapie von Hyperthyreosen. Sie kommen dementsprechend auch bei Frauen im gebärfähigen Alter zum Einsatz, doch eine Anwendung während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, d. h., die Therapie sollte möglichst vor Beginn einer Schwangerschaft abgeschlossen sein. Studien weisen insbesondere auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen unter Behandlung mit TMZ und CMZ hin. Die Datenlage ist zwar noch nicht ganz eindeutig, doch gilt PTU als die sicherere Alternative im Hinblick auf die Gesundheit des ungeborenen Kindes. Allerdings wird die Anwendung von PTU mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen seitens der Leber in Verbindung gebracht. Aktuelle Leitlinien empfehlen nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine Umstellung auf PTU für das erste Trimester der Schwangerschaft.<sup>1</sup> Aus Sicht der Pharmakovigilanz ergeben sich daraus einige Fragen, beispielsweise, wie häufig Thyreostatika bei Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland eingesetzt werden, welche Verordnungsmuster zu beobachten sind, welche Facharztgruppen Thyreostatika verordnen und wie häufig es zu Schwangerschaften unter Therapie mit Thyreostatika kommt. Angesichts der regulatorischen Maßnahmen, die im Februar 2019 in einen Rote-Hand-Brief mündeten, stellt sich außerdem die Frage nach zeitlichen Veränderungen.<sup>2</sup> In dem hier vorgestellten Projekt, das auf Krankenkassendaten der Jahre 2004 bis 2020 basiert, wurde diesen Fragen nachgegangen. Im Folgenden werden die Kernergebnisse des Projekts zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine ausführliche Darstellung und Diskussion aller Ergebnisse erfolgt in einer separaten wissenschaftlichen Publikation. Im Folgenden wird außerdem das Thema „verordnende Arztgruppen“ näher beleuchtet.

### 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 Krankenversicherungen 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>3</sup>

Basierend auf den Daten der Jahre 2004 bis 2020 wurden zunächst mittels Querschnittsanalysen für jedes Kalenderjahr altersspezifische und altersstandardisierte Verordnungsprävalenzen berechnet. Dazu wurden im Nenner alle Mädchen und Frauen betrachtet, die im jeweiligen Jahr zwischen 13 und 49 Jahre alt waren, am 30. Juni des Jahres versichert waren und ihren Wohnsitz in Deutschland hatten. In den Zähler sind diejenigen aus dem Nenner eingegangen, an die in dem jeweiligen Jahr mindestens ein

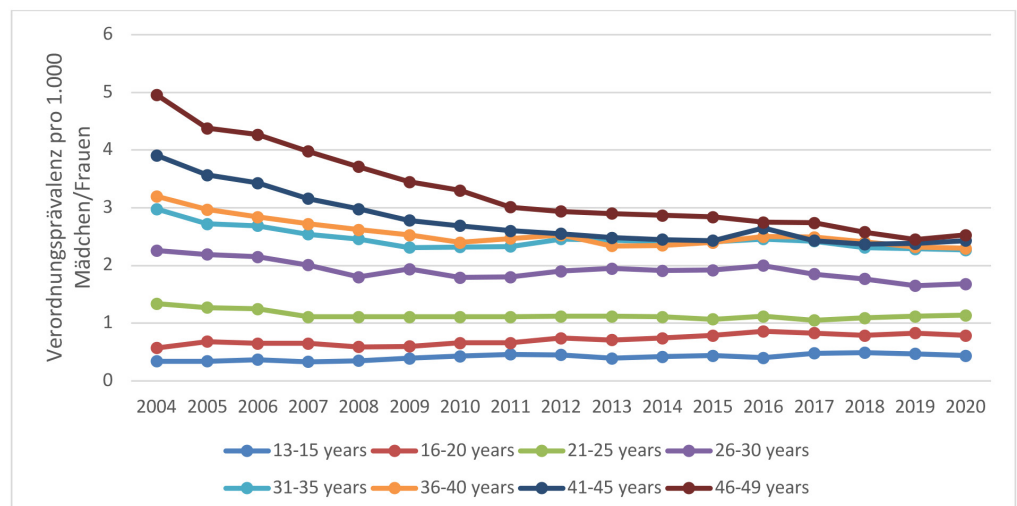
Thyreostatikum (CMZ, TMZ oder PTU) abgegeben wurde. Zur Untersuchung von Verordnungsmustern wurden Längsschnittanalysen durchgeführt. Hierzu wurden alle Mädchen und Frauen zwischen 13 und 49 Jahren eingeschlossen, die i) im Studienzeitraum mindestens eine Abgabe eines Thyreostatikums erhielten, ii) vor der ersten Abgabe mindestens ein Jahr durchgehend versichert waren und in dieser Zeit keine Abgabe eines Thyreostatikums erhielten (Neunutzerinnen) und iii) mindestens 18 Monate nachbeobachtet werden konnten. Im dritten Projektteil wurden alle Schwangerschaften betrachtet, die bei Frauen mit mindestens einer Thyreostatikum-Verordnung vor oder während der Schwangerschaft aufgetreten sind.

### VERORDNUNGSPRÄVALENZ VON THYREOSTATIKA GRÖSSTENTEILS RÜCKLÄUFIG

Über die Jahre hinweg erhielten im Durchschnitt pro Jahr 7.774 Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter mindestens eine Verordnung eines Thyreostatikums (CMZ, TMZ bzw. PTU). Abbildung 1 zeigt die altersspezifischen Verordnungsprävalenzen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 2004 und 2020. Insgesamt spiegelt die Verteilung nach Alter – es zeigen sich höhere Verordnungsprävalenzen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Frauen – die Epidemiologie der zugrunde liegenden Erkrankung wider. Auffallend sind jedoch die nach Alter sehr unterschiedlichen zeitlichen Trends. So ist bei 46–49-jährigen Frauen die Verordnungsprävalenz zwischen 2004 und 2020 um 49 Prozent zurückgegangen, bei 41–45-jährigen Frauen lag der Rückgang bei 38 Prozent und bei 26–40-jährigen Frauen bei 26–28 Prozent. Bei 21–25-Jährigen betrug der Rückgang noch 15 Prozent, während in jüngeren Altersgruppen (13–20 Jahre) ein Anstieg um 29–39 Prozent zu verzeichnen war.

Die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz von Thyreostatika bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter ist von 2,71 pro 1.000 in Jahr 2004 auf 1,84 pro 1.000 im Jahr 2020 zurückgegangen. Diese Abnahme ist hauptsächlich auf CMZ zurückzuführen, für das die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz in diesem Zeitraum um 46 Prozent zurückging (2004: 1,40 pro 1.000; 2020: 0,76 pro 1.000), sowie auf TMZ, für das die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz um 21 Prozent sank (2004: 1,25 pro 1.000; 2020: 0,99 pro 1.000). Die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz von PTU lag deutlich niedriger und blieb im Studienzeitraum vergleichsweise stabil (2004: 0,17 pro 1.000; 2020: 0,16 pro 1.000).

**Abbildung 1:**  
Verordnungsprävalenz  
von Thyreostatika  
pro 1.000 Mädchen/Frauen  
zwischen 2004 und 2020,  
stratifiziert nach Alter



### VERORDNUNGSMUSTER UND VERORDNENDE ARZTGRUPPEN

In die Längsschnittanalysen zur Untersuchung der Verordnungsmuster konnten insgesamt 38.942 Neunutzerinnen eingeschlossen werden. Davon waren 47 Prozent Neunutzerinnen von CMZ ( $n = 18.496$ ), 48 Prozent Neunutzerinnen von TMZ ( $n = 18.675$ ) und fünf Prozent Neunutzerinnen von PTU ( $n = 1.771$ ).

Bei den CMZ- und TMZ-Neunutzerinnen erhielten die meisten Mädchen und Frauen ihre erste Thyreostatika-Verordnung von Allgemeinmedizinerinnen (39 % bzw. 33 %), gefolgt von Internisten (jeweils 29 %). Auf Nuklearmediziner entfielen sechs Prozent der CMZ-Erstverordnungen bzw. 13 Prozent der TMZ-Erstverordnungen und auf Endokrinologen zwei Prozent bzw. vier Prozent. Bei den PTU-Neunutzerinnen erhielten die meisten Mädchen und Frauen ihre erste Thyreostatika-Verordnung von Internisten (33 %), gefolgt von Allgemeinmedizinerinnen (20 %). Der Anteil, der die erste Verordnung von Endokrinologen erhielt, war bei den PTU-Neunutzerinnen mit neun Prozent höher als bei CMZ und TMZ. Gleiches gilt für den Anteil von PTU-Erstverordnungen durch Nuklearmediziner, der bei 16 Prozent lag. Abbildung 2 zeigt, dass sich die Verteilung der erstverordnenden Arztgruppen im Zeitverlauf nur geringfügig geändert hat. Beispielsweise ist der Anteil der Allgemeinmediziner bei den PTU-Erstverordnungen leicht gestiegen. Der hohe Anteil „Ärzte anderer Fachrichtungen“ im Zeitraum von 2005 bis 2008 ist der Tatsache geschuldet, dass die lebenslange Arztnummer mit den verbesserten Möglichkeiten zur Zuordnung von Facharztgruppen erst 2008 eingeführt wurde.

Betrachtet man die Verordnenden im Längsschnitt, so zeigte sich, dass etwa 40–50 Prozent der Neunutzerinnen im Therapieverlauf nur Thyreostatika-Verordnungen von einem Arzt erhielten. Eine Ausnahme bildet die Altersgruppe der 13–17-Jährigen mit Erstverordnung CMZ oder TMZ: In dieser Altersgruppe erhielten etwa zwei Drittel Thyreostatika-Verordnungen von unterschiedlichen Ärzten. Die überwiegende Mehrheit der Mädchen und Frauen (87 %) erhielt während der Nachbeobachtung nur einen der drei Wirkstoffe (CMZ, TMZ bzw. PTU), d.h., sie blieben bei dem Wirkstoff der Erstverordnung, zwölf Prozent erhielten zwei verschiedene und ein Prozent drei verschiedene Thyreostatika im Verlauf. Wenn es zum Thyreostatikum-Wechsel kam, wurde dies bei allen drei Neunutzerinnen-Gruppen am häufigsten von Internisten eingeleitet (32–33 % der Wechsel).

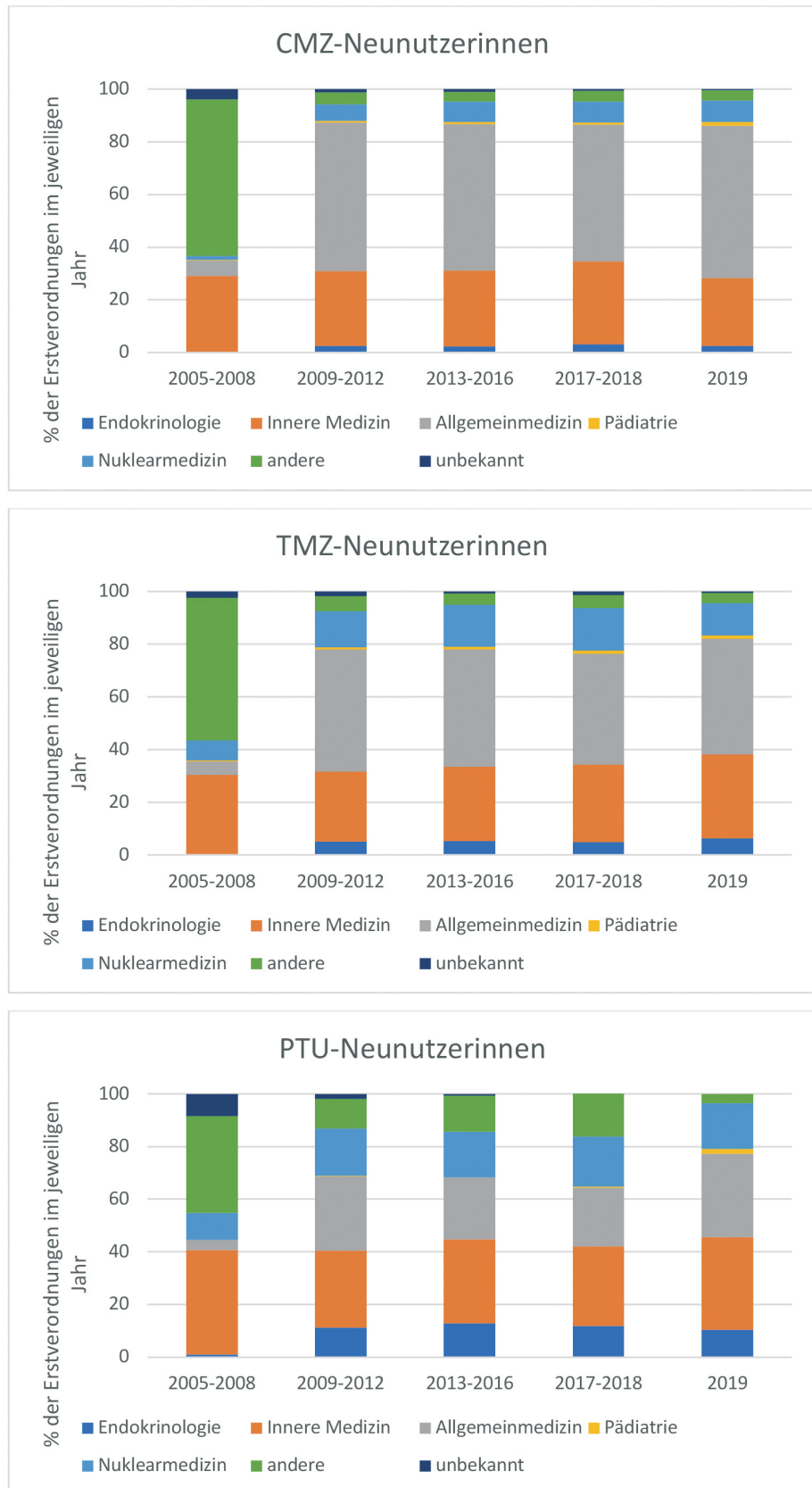
### VERORDNUNGSMUSTER VON THYREOSTATIKA VOR UND WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

In der Kohorte der 57.516 Frauen mit mindestens einer Thyreostatikum-Abgabe wurden insgesamt 13.586 Schwangerschaften bei 9.723 Frauen beobachtet. Bei 67 Prozent der Schwangerschaften ( $n = 9.140$ ) wurden keine Thyreostatika eingesetzt, d.h., die Frauen wurden vor der Schwangerschaft mit Thyreostatika behandelt, aber es gab keine Überschneidung zwischen den Thyreostatika-Behandlungsepisoden und der Schwangerschaft. Bei 16 Prozent der Schwangerschaften ( $n = 2.203$ ) begann die Schwangerschaft während einer Thyreostatikum-Behandlungsepisode und bei 17 Prozent ( $n = 2.243$ ) wurde während der Schwangerschaft eine Thyreostatikum-Behandlung begonnen. Die Thyreostatika-Verordnungen, die zur Überlappung mit dem Schwangerschaftsbeginn führten, wurden hauptsächlich von Allgemeinmedizinerinnen (CMZ/TMZ: 35 %; PTU: 38 %) und Internisten (CMZ/TMZ: 31 %; PTU: 32 %) verschrieben.

In der Gruppe der 1.824 Schwangerschaften, die bereits zu Beginn gegenüber CMZ/TMZ exponiert waren, wurde bei insgesamt 550 (32 %) auch während des ersten Trimesters CMZ bzw. TMZ verordnet. Dieser Anteil nahm im Laufe der Studienperiode ab. Eine Umstellung von CMZ/TMZ auf PTU wurde bei 16 Prozent der Schwangerschaften beobachtet. Dieser Anteil ist während der Studienperiode tendenzi-

**Abbildung 2:**  
**Verteilung der Ärzte, die**  
**erstmalig ein Thyreostatikum**  
**verordnen, nach Facharzt-**  
**gruppe, stratifiziert nach Zeit-**  
**periode der Erstverordnung**

Der hohe Anteil „Ärzte anderer  
 Fachrichtungen“ im Zeitraum  
 2005–2008 ist der Tatsache  
 geschuldet, dass die lebenslange  
 Arztnummer mit den verbesserten  
 Möglichkeiten zur Zuordnung  
 von Facharztgruppen erst 2008  
 eingeführt wurde. Für das Jahr  
 2020 liegen keine Ergebnisse vor,  
 da gemäß den Einschlusskriterien  
 für die Längsschnittanalysen  
 eine Nachbeobachtungszeit von  
 mindestens 18 Monaten nach  
 der Erstverordnung erforderlich  
 war, der Studienzeitraum aber am  
 31.12.2020 endete.



## REFERENZEN

1. Frizler M: Thyreostatische Behandlung des Morbus Basedow während der Schwangerschaft. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;4:14-28; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2019/4-2019.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2019/4-2019.pdf)
2. Rote-Hand-Brief (Februar 2019): Carbimazol- oder Thiamazol (Synonym: Methimazol)-haltige Arzneimittel – (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-carbimazol\\_thiamazol.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-carbimazol_thiamazol.pdf)
3. Haug U, Schink T: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom M, Schink T, eds: Databases for Pharmacoepidemiological Research. Springer Series on Epidemiology and Public Health. S. 119-124. Springer Nature, Cham 2020

ell angestiegen. Die Umstellung von CMZ bzw. TMZ auf PTU während der Schwangerschaft wurde am häufigsten von Internisten eingeleitet (31 % bzw. 28 %), gefolgt von Fachärzten für Nuklearmedizin (21 % bzw. 15 %), Endokrinologen (19 % bzw. 14 %), Ärzten anderer Fachrichtungen (15 % bzw. 20 %) und Allgemeinmediziner (14 % bzw. 19 %).

In der Gruppe der 379 Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber PTU bereits zu Beginn der Schwangerschaft wechselten 55 Prozent der Frauen vor Beginn der Schwangerschaft von CMZ/TMZ zu PTU. Auch dieser Anteil ist während der Studienperiode tendenziell angestiegen. Die Umstellung wurde am häufigsten von Internisten (38 %) eingeleitet, gefolgt von Endokrinologen (17 %) und Allgemeinmediziner (17 %).

## FAZIT

Insgesamt bietet diese Studie einen umfassenden Einblick in den Gebrauch von Thyreostatika bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft in Deutschland. Bei der Mehrheit der Schwangerschaften in der Kohorte der Frauen mit mindestens einer Thyreostatikum-Abgabe im Studienzeitraum wurden keine Thyreostatika während der Schwangerschaft eingesetzt. Dieser Befund könnte als ein Hinweis auf die Befolgung der relevanten medizinischen Leitlinien, die einen Abschluss der Behandlung der Hyperthyreose möglichst vor Beginn der Schwangerschaft anraten, interpretiert werden.

Es gibt auch Anzeichen dafür, dass sich die verordnenden Ärzte der potenziellen Risiken für das ungeborene Kind durch die Einnahme von CMZ/TMZ im ersten Trimester zunehmend bewusst werden. Nichtsdestotrotz gibt es immer noch eine relevante Anzahl von Schwangerschaften, die während des kritischen Zeitfensters gegenüber CMZ/TMZ exponiert waren. Verschiedene Gründe könnten hier eine Rolle spielen. Eine Anwendung von CMZ/TMZ im ersten Trimester der Schwangerschaft kann in bestimmten Fällen, z. B. bei einer Unverträglichkeit gegenüber PTU, nicht vermeidbar sein. Daneben ist vorstellbar, dass eine Umstellung auf PTU bei ungeplanten Schwangerschaften, die in der Regel später diagnostiziert werden als geplante Schwangerschaften, nicht durchgeführt werden kann. Daher ist es wichtig, dass die behandelnden Ärzte kontinuierlich monitorieren, ob die empfohlenen Maßnahmen zur wirksamen Verhütung während der thyreostatischen Behandlung eingehalten werden. Dies betrifft insbesondere die Arztgruppen, die gemäß den Ergebnissen dieser Studie zu den Hauptverordnenden von CMZ/TMZ bei Frauen im gebärfähigen Alter zählen, wie z. B. Allgemeinmediziner.

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2020.7/1516 68605/2020-2022) gefördert.

Danksagung: Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, hkk Krankenkasse und Die Techniker (TK), dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

## NEUES IN KÜRZE

### VERLÄNGERUNG DER HALTBARKEITSDAUER VON PAXLOVID

Seit dem 28. Januar 2022 ist das orale antivirale Arzneimittel Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) zur Behandlung von COVID-19-Infektionen zugelassen. Aufgrund der damals grassierenden Corona-Pandemie wurde es beschleunigt zugelassen und kann seit dem 25. Februar 2022 ärztlich verordnet werden.

Während des zentralen Zulassungsverfahrens von Paxlovid wurde auf Basis der zu dieser Zeit verfügbaren Stabilitätsergebnisse eine Haltbarkeitsdauer von zwölf Monaten festgelegt. In der Regel ist das Programm für die Stabilitätsuntersuchungen am Fertigprodukt für einen längeren Zeitraum ausgelegt, als über die im Zulassungsverfahren festgelegte Haltbarkeitsdauer. Als weitere Stabilitätsergebnisse verfügbar waren, konnte daher nach Beendigung des Zulassungsverfahrens die Haltbarkeit des zentral zugelassenen Arzneimittels Paxlovid im Rahmen von Änderungsanzeigen durch die

europäische Arzneimittelagentur EMA verlängert werden.

Basierend auf der Auswertung von Ergebnissen von laufenden Stabilitätsuntersuchungen am Fertigprodukt, die gemäß den Anforderungen der ICH-Q1A(R2)-Leitlinie durchgeführt wurden, wurde zunächst am 29.09.2022 die Haltbarkeitsdauer von Paxlovid-Filmtabletten in Europa von einem Jahr auf 18 Monate verlängert sowie ein weiteres Mal am 15.02.23 von 18 auf 24 Monate. Die Verlängerung der Haltbarkeitsdauer gilt außerdem rückwirkend für alle auf dem Markt befindlichen PAXLOVID-Chargen. Zu den im Einzelnen gültigen Haltbarkeitsdaten wird auf die Tabelle in dem mit dem BfArM abgestimmten zweiten Informationsbrief der Firma Pfizer vom 06.04.2023, publiziert auf der BfArM-Website, verwiesen.

Packungen oder Blister mit einem aufgedruckten Verfalldatum von 11/2022 bis 12/2023 können über das aufgedruckte Datum hinaus verwendet werden. Auf Grund

neuester Haltbarkeitsdaten sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Bei Packungen oder Blister mit einem aufgedruckten Verfalldatum ab 01/2024 ist die Verlängerung der Haltbarkeit bereits berücksichtigt und das aufgedruckte Verfalldatum korrekt.

Paxlovid® besteht aus zusammen verpackten Nirmatrelvir- und Ritonavir-Tabletten, die unterschiedliche Produktionsdaten haben können. Das aktualisierte Verfalldatum basiert auf dem Herstellungsdatum derjenigen Tabletten (Nirmatrelvir- oder Ritonavir-Tabletten), das länger zurückliegt. Aus diesem Grund kann das aktualisierte Verfalldatum nicht durch Aufaddierung von sechs bzw. zwölf Monaten zu dem aufgedruckten Verfalldatum berechnet werden, sondern die Haltbarkeit der jeweiligen Chargennummer ist in der Tabelle im zweiten Informationsbrief zur Verlängerung der Haltbarkeit von Paxlovid vom 06.04.23 abzulesen.

Aufgrund der Laufzeitverlängerung kann es im securPharm-Verifikationssystem zu Fehlermeldungen kommen, die besagen, dass eine Packung der betroffenen Chargen verfallen ist. Diese Meldung kann außer Acht gelassen werden, da diese Meldung keinen Mangel des Produktes anzeigt, sondern lediglich darauf hinweist, dass das aufgedruckte und im NMVS-System hinterlegte Verfalldatum überschritten ist.

Weitere Informationen:

- [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html)
- [www.bfarm.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/paxlovid-infobrief-2-pfizer-haltbarkeit-april2023.pdf;j-sessionid=62D5679EEE52583E-1902C9AFAC944216.intranet262?blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/paxlovid-infobrief-2-pfizer-haltbarkeit-april2023.pdf;j-sessionid=62D5679EEE52583E-1902C9AFAC944216.intranet262?blob=publicationFile)

### KAFTRIO (IVACFTOR, TEZACFTOR, ELEXACFTOR): RISIKO FÜR DEPRESSIONEN

Im aktuellen PSUR-Single-Assessment(PSUSA)-Verfahren zu Kaftrio (Kombination aus Ivacaftor [IVA] Tezacaftor [TEZ] und Elexacaftor [ELX]) wurde vom PRAC eine Änderung der Produktinformationen beschlossen, um auf das Risiko des Auftretens einer Depression (einschließlich Suizidgedanken und -versuche) hinzuweisen.

Die Dreifachkombination Kaftrio ist seit August 2020 in Europa zur Behandlung von Mukoviszidose (zystische Fibrose) zugelassen. In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko des Auftretens von Depressionen und damit zusammenhängenden Ereignissen aus Spontanberichten nach dem Inverkehrbringen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, erscheint ein Kausalzusammenhang zwischen IVA/TEZ/ELX und Depressionen für möglich. Die Produktinformationstexte zu Kaftrio werden diesbezüglich mit folgenden Informationen aktualisiert: Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurde über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuche) berichtet, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Vorgeschichte auftraten. In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung berichtet. Die Patienten (und ihre Betreuer) sollten darauf hingewiesen werden, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.



## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2023 //

(STAND 14.06.23)

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 28 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.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–12 May 2023. News 12/05/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023)

### 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)

#### Hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel: Überprüfung zum Krebsrisiko

Hinweis: In Deutschland sind seit dem 10.12.2005 keine hydroxyprogesteronhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen.

Die EMA hat eine Überprüfung hydroxyprogesteronhaltiger Arzneimittel eingeleitet, nachdem Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Arzneimittel aufgekommen sind. In der EU sind diese Arzneimittel als Hydroxyprogesteroncaproat erhältlich und werden schwangeren Frauen als Injektion verabreicht, um Fehlgeburten oder Frühgeburten zu verhindern. In einigen Ländern sind sie auch für die Behandlung verschiedener gynäkologischer Störungen zugelassen, darunter auch solche, die durch einen Mangel an einem Hormon namens Progesteron verursacht werden.

Der PRAC der EMA hat diese Überprüfung aufgrund der Ergebnisse einer Studie<sup>1</sup> eingeleitet, die darauf hindeutet, dass Menschen, bei denen im Mutterleib eine Exposition gegenüber Hydroxyprogesteroncaproat stattgefunden hat, ein erhöhtes Krebsrisiko haben könnten, verglichen mit denjenigen, die dem Arzneimittel gegenüber nicht exponiert waren. Das Risiko nahm offenbar zu, wenn das Arzneimittel während des ersten Schwangerschaftsdrittels angewendet wurde sowie mit der Anzahl der Injektionen. Die Anwendung von Hydroxyprogesteroncaproat im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel schien das Krebsrisiko bei Männern, nicht aber bei Frauen, weiter zu erhöhen. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse einer zweiten Studie<sup>2</sup> darauf hin, dass Hydroxyprogesteroncaproat bei der Vermeidung wiederholter Frühgeburten oder von medizinischen Komplikationen bei Neugeborenen aufgrund einer Frühgeburt nicht wirksamer ist als Placebo.

Aufgrund dieser Bedenken ersuchte die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) den PRAC, die Risiken und den Nutzen dieser Arzneimittel in allen zugelassenen Anwendungsbereichen zu überprüfen und eine Empfehlung abzugeben, ob ihre Zulassungen in der gesamten EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder entzogen werden sollten.

Die EMA wird die Empfehlungen des PRAC kommunizieren, sobald die Überprüfung abgeschlossen ist.

<sup>1</sup> Murphy CC et al.: In utero exposure to 17-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(1):132.e1-132.e14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

<sup>2</sup> Blackwell SC et al.: 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. American Journal of Perinatology. 2020;37(2):127-136. doi:10.1055/s-0039-3400227

Hydroxyprogesteroncaproat ist eine synthetische Form des natürlich vorkommenden Hydroxyprogesterons, das im Körper aus Progesteron gebildet wird. Progesteron ist an der Vorbereitung des Endometriums (Gebärmutterschleimhaut) auf die Schwangerschaft und an dessen Erhaltung während der Schwangerschaft beteiligt. Es wird angenommen, dass Hydroxyprogesteroncaproat an Rezeptoren (Zielmoleküle) auf Zellen bindet, an die normalerweise auch Progesteron bindet. Es wird davon ausgegangen, dass dies das Risiko einer Fehlgeburt oder Frühgeburt bei Schwangeren verringert und zur Behandlung bestimmter gynäkologischer Störungen beiträgt, die mit einem Mangel an Progesteron zusammenhängen, wie z. B. Menstruationsschwankungen. Hydroxyprogesteroncaproat ist als Injektionslösung zugelassen und in der EU derzeit in Österreich, Frankreich und Italien unter den Handelsnamen Proluton Depot, Progesteron Retard Pharon und Lentogest erhältlich.

Die Überprüfung hydroxyprogesteronhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag von Frankreich gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da hydroxyprogesteronhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich 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.

Weitere Informationen unter folgendem Link bei der EMA: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyprogesterone-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyprogesterone-containing-medicinal-products)

### **TOPIRAMATHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKEN BEI DER ANWENDUNG VON TOPIRAMAT IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER**

Der PRAC überprüft topiramathaltige Arzneimittel bezüglich des Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Topiramat eingenommen haben. Topiramathaltige Arzneimittel sind in der Europäischen Union zur Behandlung von Epilepsie, zur Vorbeugung von Migräne und in einigen Ländern in Kombination mit Phentermin zur Gewichtsreduktion zugelassen.

Es ist bekannt, dass die Einnahme von topiramathaltigen Arzneimitteln bei schwangeren Frauen das Risiko von Fehlbildungen erhöht. Frauen mit Epilepsie, die wegen ihrer Anfälle mit topiramathaltigen Arzneimitteln behandelt werden, wird geraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn sie schwanger werden möchten. Topiramathaltige Arzneimittel dürfen nicht zur Vorbeugung von Migräne oder zur Kontrolle des Körpergewichts bei schwangeren Frauen und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksamen Verhütungsmethoden (Empfängnisverhütung) anwenden, eingenommen werden.

Auslöser für die Überprüfung war eine aktuelle Studie,<sup>3</sup> die auf ein potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, insbesondere Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Behinderung, bei Kindern hinwies, deren Mütter während der Schwangerschaft topiramathaltige Arzneimittel eingenommen hatten.

<sup>3</sup> Bjørk M et al.: Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 31. Mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269; <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2793003>

Der Ausschuss nimmt eine eingehende Prüfung der verfügbaren Daten zu Nutzen und Risiken der Anwendung topiramathaltiger Arzneimittel bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter in den zugelassenen Indikationen vor. Der Ausschuss wird sich insbesondere mit den derzeitigen Maßnahmen zur Risikominimierung befassen und prüfen, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind.

Weitere Informationen unter folgendem Link bei der EMA: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate)

### **Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel: Bedenken hinsichtlich des Risikos für ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom und für ein reversibles zerebrales Vasokonstriktions-syndrom – Überprüfung gestartet**

Der PRAC überprüft aufgrund von Bedenken hinsichtlich des Risikos für ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und für ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) pseudoephedrinhaltige Arzneimittel. Beide Krankheitsbilder betreffen die Blutgefäße im Gehirn.

Pseudoephedrin wird oral eingenommen und allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Schwellung der Nasenschleimhaut (einer verstopften Nase) bei Erkältung, Grippe oder Allergien verwendet.

PRES und RCVS können mit einer verminderten Durchblutung (Ischämie) des Gehirns einhergehen und in einigen Fällen schwere und lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Zu den häufigen Symptomen von PRES und RCVS gehören Kopfschmerzen, Übelkeit und Krampfanfälle.

Die Überprüfung beruht auf neuen Daten über eine kleine Anzahl von Fällen von PRES und RCVS bei Personen, die pseudoephedrinhaltige Arzneimittel einnahmen und über die in Pharmakovigilanz-Datenbanken und in der medizinischen Fachliteratur berichtet wurde.

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel bergen ein bekanntes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse (Nebenwirkungen mit verminderter Durchblutung von Herz und Gehirn), einschließlich Schlaganfall und Herzinfarkt. Um diese Risiken zu verringern, sind in den Produktinformationen der Arzneimittel bereits Einschränkungen und Warnhinweise enthalten.

In Anbetracht der Schwere von PRES und RCVS, des allgemeinen Sicherheitsprofils von Pseudoephedrin und der Indikationen, für die die Arzneimittel zugelassen sind, wird der PRAC die verfügbaren Daten prüfen und entscheiden, ob die Zulassungen für pseudoephedrinhaltige Arzneimittel in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Weitere Informationen in der letzten Ausgabe des Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Seite 36, und unter folgendem Link bei der EMA: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pseudoephedrine-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pseudoephedrine-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 10–12 May 2023 PRAC meeting, 5 June 2023, EMA/PRAC/207872/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-12-may-2023-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-12-may-2023-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 12. MAI 2023

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Mai 2023

##### Lenvatinib – Nebenniereninsuffizienz (EPITT Nr. 19870)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, einschließlich präklinischer Daten (sinusoidale Dilatation und kortikale Nekrose in den Nebennieren von Ratten und Hunden bei klinisch relevanten Expositionen), Literaturdaten (einschließlich eines Falles von positiver De- und Re-Challenge) und eines möglichen Wirkmechanismus (Hemmung von VEGF) stimmt der PRAC überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Lenvatinib und Nebenniereninsuffizienz eine zumindest begründete Möglichkeit ist. Der Zulassungsinhaber von Lenvima and Kispalyx (Eisai GmbH) soll innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung Nebenniereninsuffizienz (Häufigkeit: „gelegentlich“ bei Lenvatinib-Monotherapie, Häufigkeit: „häufig“ bei Kombination mit Pembrolizumab) zu ergänzen.

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Mai 2023

| Wirkstoff         | EPITT | Signal                                                                  |
|-------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| Azacitidin        | 19929 | kutane Vaskulitis                                                       |
| Baricitinib       | 19913 | interstitielle Lungenerkrankung (ILD)                                   |
| Efgartigimod alfa | 19926 | anaphylaktische Reaktion                                                |
| Latanoprost       | 19936 | Aderhautablösung und Aderhauterguss                                     |
| Mepolizumab       | 19919 | Arthralgie                                                              |
| Pirfenidon        | 19920 | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| Rituximab         | 19916 | orale lichenoidale Reaktion                                             |

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 12. Mai 2023

| Wirkstoff                                       | EPITT | Signal    | Vorgehen                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|-------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax   | 19884 | Myositis  | idiopathische entzündliche Myopathie (IIM)/Myositis: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)<br>Follow up des Signals IIM/Myositis im finalen Studienbericht der EU-PASS Studie mRNA-1273-P904 (Einreichung Dezember 2023)    |
| Progesteron                                     | 19871 | Meningiom | Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)<br>(nächster PSUR im letzten Quartal 2025 einzureichen)                                                                                                                               |
| Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty | 19883 | Myositis  | idiopathische entzündliche Myopathie (IIM)/Myositis: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)<br>Follow up des Signals IIM/Myositis in jeder im Risk management Plan (RMP) aufgeführten Post Authorization Safety Study (PASS) |

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 April 2023 PRAC meeting. 8 May 2023, EMA/PRAC/164741/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-april-2023-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 11. BIS 14. APRIL 2023

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. April 2023

| Wirkstoff                                                      | EPITT | Signal                                  |
|----------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|
| Acetazolamid                                                   | 19924 | choroidaler Erguss und Aderhautablösung |
| Apalutamid                                                     | 19911 | interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) |
| Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax                  | 19860 | Pemphigoid und Pemphigus                |
| Enoxaparin                                                     | 19909 | Angiokeratom                            |
| Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten <sup>4</sup> | 18292 | Schilddrüsenkarzinom                    |
| Megestrol                                                      | 19923 | Meningiom                               |
| Pramipexol                                                     | 19898 | intestinale Obstruktion                 |
| Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty                | 19859 | Pemphigus und Pemphigoid                |

<sup>4</sup> Dulaglutid; Exenatid; Insulin degludec, Liraglutid; Liraglutid; Lixisenatid; Insulin glargin, Lixisenatid; Semaglutid

## Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 11. bis 14. April 2023

| Wirkstoff                                             | EPITT | Signal                                              | Vorgehen                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| COVID-19vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria | 19858 | Pemphigus und Pemphigoid                            | Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR) |
| Evolocumab                                            | 19867 | Erhöhung des Gewichts und abnormale Gewichtszunahme | Routine-Pharmakovigilanz                                         |

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13–16 March 2023 PRAC meeting, 11 April 2023, EMA/PRAC/103893/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-march-2023-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-march-2023-prac-meeting_en.pdf)

## PRAC-SITZUNG VOM 13. BIS 16. MÄRZ 2023

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. März 2023

#### Propofol – Medikationsfehler, die potenziell zu lebensbedrohlichen/tödlichen Fällen führen können (EPITT-Nr. 19851)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance, der wissenschaftlichen Literatur und der Antworten der Zulassungsinhaber stimmt der PRAC darin überein, dass die Zulassungsinhaber von Propofol enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die äußere Umhüllung und Primärverpackung mit folgenden Informationen zu ergänzen: „Zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten. Risiko für Sepsis bei Mehrfachanwendung“ und „Unmittelbar nach dem Öffnen anwenden“.

#### Voriconazol; Flucloxacillin – Arzneimittelwechselwirkung mit Flucloxacillin, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führt (EPITT-Nr. 19849)

Nach Prüfung der Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur und der Antwort des Zulassungsinhabers von Vfend stimmt der PRAC darin überein, dass die Zulassungsinhaber von Voriconazol und Flucloxacillin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für Arzneimittelwechselwirkung von Voriconazol mit Flucloxacillin zu ergänzen, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führen kann.

Es wurde berichtet, dass Flucloxacillin (CYP450-Induktor) die Plasmakonzentrationen von Voriconazol signifikant senkt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Flucloxacillin und Voriconazol nicht vermieden werden kann, ist auf einen potenziellen Verlust der Voriconazol-Wirksamkeit zu achten (z. B. durch therapeutisches Drug Monitoring); eine Erhöhung der Voriconazol-Dosis kann erforderlich sein.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. März 2023

| Wirkstoff  | EPITT | Signal                                                                      |
|------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Ceftriaxon | 19853 | Faktor-V-Hemmung                                                            |
| Dupilumab  | 19897 | Gewichtsabnahme, abnormaler Gewichtsverlust, Kachexie, Verringerung des BMI |
| Nusinersen | 19896 | Arachnoiditis                                                               |
| Olaparib   | 19846 | hepatozelluläre Schäden und Hepatitis                                       |



## Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 13. bis 16. März 2023

keine

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 05-08 June 2023, EMA/PRAC/215930/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-june-2023\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf)

## WEITERE SIGNALVERFAHREN BEHANDELT AUF PRAC-SITZUNG VOM 05. BIS 08.06.2023 (AUS TAGESORDNUNG)

| Wirkstoff                                                             | Signal                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b> |                                                                                               |
| Amivantamab (EPITT 19928)                                             | anaphylaktische Reaktion                                                                      |
| Dapagliflozin (EPITT 19935)                                           | erworbene Phimose und Phimose                                                                 |
| Leuprorelin (EPITT 19930)                                             | schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR) <sup>5</sup>                |
| <b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>                     |                                                                                               |
| keine                                                                 |                                                                                               |
| <b>laufende Signalverfahren</b>                                       |                                                                                               |
| Ipilimumab (EPITT 19880)                                              | Kapillarlecksyndrom (Opdivo, Yervoy, Keytruda) und Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) (Opdivo) |
| Tofacitinib (EPITT 19885)                                             | Akne                                                                                          |
| <b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>             |                                                                                               |
| keine                                                                 |                                                                                               |

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–12 May 2023. News 12/05/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023)

## Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

### Fluorchinolonhaltige Antibiotika: Erinnerung an Maßnahmen zur Verringerung des Risikos für schwerwiegende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell dauerhafte Nebenwirkungen

Der PRAC erinnert die Angehörigen der Heilberufe daran, dass die Anwendung von fluorchinolonhaltigen Antibiotika, die über den Mund eingenommen, injiziert oder inhaliert werden, aufgrund des Risikos für schwerwiegende, die Lebensqualität einschränkende und möglicherweise langanhaltende Nebenwirkungen begrenzt ist. Diese Einschränkungen wurden 2019 nach einer EU-weiten Überprüfung dieser sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen eingeführt. Eine von der EMA finanzierte Studie hat gezeigt, dass der Einsatz von fluorchinolonhaltigen Antibiotika zwar zurückgegangen ist, diese Arzneimittel aber immer noch außerhalb ihrer empfohlenen Anwendungszwecke verschrieben werden können. Beschränkungen für die Anwendung von fluorchinolonhaltigen Antibiotika bedeuten, dass sie nicht angewendet werden sollten:

<sup>5</sup> Zu den schweren Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions – SCAR) zählen das sogenannte Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), das Erythema exsudativum multiforme (EEM), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), das generalisierte bullöse fixe Arzneiexanthem (GBFDE) sowie die Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

- zur Behandlung von Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwer sind (z. B. Entzündungen des Halses)
- zur Vorbeugung der Reisediarrhöe oder wiederkehrender Infektionen der unteren Harnwege (sofern sie nicht über die Blase hinausgehen)
- zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen (inklusive unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, chronische obstruktive Lungenerkrankung, COPD, akute bakterielle Rhinosinusitis und akute Mittelohrentzündung), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können nicht angewendet werden
- zur Behandlung nichtbakterieller Infektionen, z. B. nichtbakterielle (chronische) Prostatitis

Es ist wichtig, dass die Anwendung von Fluorchinolonen vermieden werden sollte bei Patienten, bei denen vormals schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind. Sie sollten mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei älteren Patienten, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und bei Patienten, die eine Organtransplantation hatten, weil bei diesen Patientengruppen ein höheres Risiko für Sehenschäden besteht. Da die Anwendung eines Kortikosteroids zusammen mit einem Fluorchinolon dieses Risiko ebenfalls erhöht, sollte die kombinierte Anwendung dieser beiden Arzneimittelgruppen vermieden werden.

Die Studie (Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use), in der Daten aus der Primärversorgung in sechs europäischen Ländern (Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien und Vereinigtes Königreich) für den Zeitraum 2016 bis 2021 ausgewertet wurden, deutet darauf hin, dass die Maßnahmen zur Einschränkung der Anwendung dieser Arzneimittel als Ergebnis der EU-weiten Überprüfung eine geringe Wirkung hatten. Der Studienbericht ist im European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) unter der Nummer 37856 veröffentlicht.

An die Angehörigen der Heilberufe in der EU wird nun ein sogenannter Rote-Hand-Brief verschickt. In diesem wird betont werden, dass die Verschreibung und Anwendung von Fluorchinolonen auf die zugelassenen Anwendungsgebiete (viele eingeschränkt auf eine Behandlung der letzten Wahl bei Patienten, für die es keine alternativen therapeutischen Optionen gibt) beschränkt werden sollte und zudem nur nach einer sorgfältigen Bewertung des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen sollte.

Im Rahmen seiner Beratung anderer EMA-Ausschüsse zu sicherheitsrelevanten Aspekten erörterte der PRAC Rote-Hand-Briefe, die wichtige Informationen zu Fluorchinolon-Antibiotika (s. o.), Pralsetinib und Vosoritid enthalten. Weitere Informationen auf Seiten 30–37 dieser Ausgabe und unter folgendem Link bei der EMA: [www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially](https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially).

### **Pralsetinib (Gavreto): Maßnahmen zur Minimierung des erhöhten Tuberkuloserisikos**

Dieser Rote-Hand-Brief (DHPC) soll Angehörige der Gesundheitsberufe über das erhöhte Tuberkuloserisiko und Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos informieren, das nach einer Überprüfung nach dem Inverkehrbringen festgestellt wurde.

In der EU ist Gavreto als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Rearrangements-Transfektion (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, wurde über Tuberkulose, meist extrapulmonal, berichtet.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–12 May 2023. News 12/05/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023](https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023)

Bei einer Untersuchung weltweiter Sicherheitsdaten zu Gavreto wurden neun Fälle von Tuberkulose bei Patienten festgestellt, von denen die meisten (7/9) in Tuberkulose-endemischen Regionen auftraten.

Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten gemäß den örtlichen Empfehlungen auf aktive und inaktive (latente) Tuberkulose untersucht werden. Bei Patienten mit aktiver oder latenter Tuberkulose sollte vor Beginn der Behandlung mit Gavreto eine antimykobakterielle Standardtherapie eingeleitet werden.

### **Vosoritide (Voxzogo): Einführung eines neuen Spriztentyps**

Dieser Rote-Hand-Brief (DHPC) informiert die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Einführung eines neuen Spriztentyps für Voxzogo, ein Arzneimittel zur Behandlung von Achondroplasie, einer seltenen Krankheit, die das Wachstum fast aller Knochen im Körper beeinträchtigt.

Ab Juni 2023 werden die Packungen aus Gründen der Lieferkette neue Lösungsmittelnadeln und neue Applikationsspritzen enthalten. Da die neue Spritze eine andere Teilstrichmarkierung in internationalen Insulineeinheiten (IU) verwendet, sollten Angehörige der Gesundheitsberufe sicherstellen, dass Pflegepersonal und Patienten über die korrekte Verabreichung der Dosis informiert sind. Die Produktinformation wurde geändert, um die alternative Verwendung von Nadel und Spritze zu berücksichtigen. Die Dosierung von Voxzogo hat sich nicht geändert.

Die Textvorlagen für die Rote-Hand-Briefe (DHPC) für Gavreto und Voxzogo werden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach ihrer Verabschiedung werden die Fachkreise von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan informiert und die Textvorlagen auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 13. bis 16. März, 11. bis 14. April, 10. bis 12. Mai und 05. bis 06. Juni 2023 statt.

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

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 26.06.2023 INFORMATIONEN ZU EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON SCHULUNGSMATERIAL

Das BfArM beabsichtigt die baldige Veröffentlichung von harmonisiertem Schulungsmaterial zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Paracetamol in der Darreichungsform Infusionslösung und stellt an dieser Stelle einen Entwurf zur Verfügung.

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

## 26.06.2023 AKTUALISIERUNG: MASSNAHMEN ZUR MINIMIERUNG DES RISIKOS EINER MÖGLICHEN ÜBERTRAGUNG VON SARS-COV-2 DURCH FÄKALE MIKROBIOTA-TRANSPLANTATION (FMT)

Das BfArM informiert Ärzte und Patienten über die aktualisierten Maßnahmen zum potenziellen Risiko einer SARS-CoV-2-Übertragung durch die Anwendung von FMT.

Aufgrund der veränderten SARS-CoV-2-Infektionssituation werden die Vorgaben des BfArM zur Minimierung des Risikos einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch FMT vom 01.04.2020 aufgehoben. Eine Gewinnung von Spenderstuhl, Herstellung von FMT und Behandlung mit FMT im Rahmen von klinischen Studien oder als individueller Heilversuch sind möglich.

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

## 16.06.2023 PRALSETINIB (GAVRETO): ERHÖHTES RISIKO FÜR TUBERKULOSE UND MASSNAHMEN ZUR RISIKO-MINIMIERUNG

Die Firma Roche Pharma AG informiert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass bei Patienten, die Pralsetinib erhielten, über Tuberkulose, meist extrapulmonal, berichtet wurde. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten auf aktive und inaktive („latente“) Tuberkulose gemäß den lokalen Empfehlungen untersucht werden.

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

## 15.06.2023 ADAKVEO: WIDERRUF DER EU-ZULASSUNG AUFGRUND FEHLENDER THERAPEUTISCHER WIRKSAMKEIT

Die Phase-III-Studie (STAND) mit Adakveo bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit mit vaso-okklusiven Krisen bestätigte nicht den klinischen Nutzen. Folglich ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo nicht mehr positiv und die Marktzulassung in der EU wird widerrufen. Es sollen keine neuen Patienten mit Adakveo in der EU behandelt werden. Verordnende Ärzte sollen Patienten, die gegenwärtig mit Adakveo behandelt werden, informieren und alternative Behandlungsoptionen mit ihnen besprechen.

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

## 15.06.2023 OMEPRAZOL: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG TUBULO-INTERSTITIELLE NEPHRITIS ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Omeprazol wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 13.06.2023 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Nephrotoxizität in der Literatur und aus Spontanberichten erachtet der PRAC, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Omeprazol und tubulo-interstitieller Nephritis (mit möglicher Progression hin zum Nierenversagen) möglich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von omeprazolhaltigen Arzneimitteln entsprechend anzupassen sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

55

## 13.06.2023 SACHVERSTÄNDIGEN-AUSSCHUSS FÜR VERSCHREIBUNGSPFLICHT NACH § 53 ABSATZ 2 AMG – 87. SITZUNG (11. JULI 2023) – TAGESORDNUNG (AUSZUG)

...

3. Zubereitung aus Azelastin und Fluticasonpropionat – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur nasalen Anwendung
4. Sildenafil 25 mg – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
5. Tadalafil 10 mg – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung
6. Rizatriptan 5 mg – Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung

...

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

## 07.06.2023 SYSTEMISCH UND INHALATIV ANGEWENDETE FLUORCHINOLONHALTIGE ANTIBIOTIKA: ERINNERUNG AN ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

Die Zulassungsinhaber von fluorchinolonhaltigen Antibiotika informieren in einem Rote-Hand-Brief über aktuelle Studiendaten, die darauf hindeuten, dass Fluorchinolone weiterhin außerhalb der empfohlenen Anwendungsgebiete verschrieben werden, und erinnern an die Anwendungsbeschränkungen.

Weitere Informationen auf Seiten 30 bis 38 dieser Ausgabe.

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

## 07.06.2023 VINORELBIN: HINZUFÜGEN MEHRERER NEBENWIRKUNGEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Vinorelbin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 05.06.2023 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken von Lungenembolien, posteriorem reversiblen Enzephalopathiesyndrom und Hyperpigmentierung der Haut (supravenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung), die sich aus klinischen Studien, der Literatur, aus Spontanberichten mit teils enger zeitlicher Beziehung und einem positiven erneuten Provokationstest ergeben, erachtet der PRAC einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Vinorelbin und Lungenembolien, posteriorem reversiblen Enzephalopathiesyndrom und Hyperpigmentierung der Haut (supravenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung) als möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Vinorelbin enthalten, entsprechend aktualisiert werden sollen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

## 06.06.2023 INFORMATIONEN ZU EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON SCHULUNGSMATERIAL

Das BfArM hat das harmonisierte Schulungsmaterial zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Teriflunomid im Register Schulungsmaterial veröffentlicht und stellt an dieser Stelle Hinweise zum weiteren Vorgehen (Bescheid über den Abschluss des Verfahrens zur Harmonisierung des Schulungsmaterials zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Teriflunomid) sowie die Word-Dokumente des harmonisierten Schulungsmaterials und des harmonisierten Kommunikationsplans zur Verfügung.

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

## 05.06.2023 INFORMATIONEN ZU ROTE-HAND-BRIEFEN UND INFORMATIONSBRIEFEN

Das BfArM veröffentlicht eine neue Seite mit Hinweisen zur Erstellung von Rote-Hand-Briefen und Informationsbriefen.

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

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

### 01.06.2023 **CYCLOPHOSPHAMID BETA KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONS-/INFUSIONS-LÖSUNG: KONTRAINDIZIERT BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN AUFGRUND DES ALKOHOLGEGHALTS**

Die Firma betapharm Arzneimittel GmbH informiert in Abstimmung mit dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass Cyclophosphamid beta Konzentrat 500 mg/ml, 1.000 mg/2 ml, 2.000 mg/4 ml zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung eine alkoholische (ethanolische) Lösung des Wirkstoffs Cyclophosphamid ist und bei Kindern und Jugendlichen (d.h. unter 18 Jahren) kontraindiziert ist. Das Produkt sollte nur bei Erwachsenen angewendet werden. Cyclophosphamid beta Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

**LINK**  
**ZUM BEITRAG**

### 30.05.2023 **TRIPTORELIN: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNGEN IDIOPATHISCHE INTRAKRANIELLE HYPERTONIE UND FETTLER ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE**

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Triptorelin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) beschlossen, die Fach- und Gebrauchsinformationen an den wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Mit Bescheid vom 25.05.2023 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des PRAC: Unter Betrachtung von in der Literatur verfügbaren Daten für idiopathische intrakranielle Hypertonie, spontaner Berichte einschließlich einzelner Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang und einer positiven de-challenge hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Triptorelin und idiopathischer intrakranielle Hypertonie für möglich. Der PRAC folgert, dass die Produktinformation von Produkten, die Triptorelin enthalten und für die Anwendung bei Kindern zugelassen sind, entsprechend geändert werden soll. Unter Betrachtung von in der Literatur verfügbaren Daten zu Fettleber und nichtklinischen Daten hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Triptorelin und Fettleber für möglich. Der PRAC folgert, dass die Produktinformation von Produkten, die Triptorelin enthalten und für die Anwendung bei männlichen Patienten zugelassen sind, entsprechend geändert werden soll. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

**LINK**  
**ZUM BEITRAG**

### 26.05.2023 **RÜCKRUF DES ADRENALIN-AUTOINJEKTORS EMERADE 300/500 MIKROGRAMM INJEKTIONS-LÖSUNG IN EINEM FERTIGPEN: PATIENTEN SOLLEN ARZNEIMITTEL ZEITNAH AUSTAUSCHEN**

Der Zulassungsinhaber Pharma Swiss Česká republika s.r.o. und der Mitvertreiber Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH informieren in Absprache mit der zuständigen Behörde (Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin) in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass chargenübergreifend alle Emerade-Fertigpens bis auf Patientenebene zurückgerufen werden. Ursächlich hierfür sind die Ergebnisse einer ISO-11608-Design-Assessment-Studie (Fertigpen Funktionalität nach Falltest aus 1 m Höhe), in der einige der getesteten Fertigpens nicht aktiviert werden konnten oder vorzeitig auslösten. In diesen Fällen wird die benötigte Adrenalinlösung nicht abgegeben. Alle Patienten, denen in den letzten 24 Monaten ein Emerade-Fertigpen verordnet wurde, sind aufgefordert, sich einen alternativen Adrenalin-Autoinjektor von ihrem Arzt verordnen zu lassen und ihre(n) Emerade-Fertigpen(s) in einer Apotheke zurückzugeben. Um die Sicherheit der Patienten nicht zu gefährden, soll die Rückgabe des/der Emerade-Fertigpen(s) in der Apotheke erst nach Erhalt eines alternativen Adrenalin-Autoinjektors erfolgen. Aufgrund der Marktsituation ist es jedoch möglich, dass ein alternativer Adrenalin-Autoinjektor nicht sofort zur Verfügung steht.

Die Rückrufe werden in Deutschland von den Landesbehörden überwacht. Weitere Informationen zu dem Rückruf finden Sie auf der Homepage der zuständigen Landesbehörde, dem Landesamt für Gesundheit und Soziales in Berlin.

**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)