



# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

### INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2024

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

30 Jahre BfArM 03

Unerwünschte Menstruationsereignisse vor (oder ohne) und nach COVID-19-Impfung im Vergleich 04

## FORSCHUNG

Medikamentöse Therapie von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit Multipler Sklerose 11

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 16

## PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2024 19

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 21

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 28

### 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. Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (ärztlich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

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

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

ISSN (Print) 2190-0779

ISSN (Internet) 2190-0787

### NACHDRUCK

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

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

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

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

## AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

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

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplikationen 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 Gewebezubereitungen, 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.bzae.de](http://www.bzae.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.arzneimittelkommission.de](http://www.arzneimittelkommission.de)).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (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 Impfkomplikation an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

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

## MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

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

**Schriftlich:** Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden.

Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit:  
[www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html)  
[www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // 30 Jahre BfArM //

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) feiert in diesem Jahr sein 30-jähriges Bestehen. Seit der Gründung im Jahr 1994 arbeiten wir gemeinsam mit allen unseren Partnern daran, Bürgerinnen und Bürgern den Zugang zu sicheren und wirksamen Arzneimitteln sowie Medizinprodukten zu ermöglichen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Überwachung und Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln.

Das BfArM ist in einem Umfeld tätig, das in besonderem Maße von der Dynamik des wissenschaftlich-technischen Fortschritts sowie den ökonomisch-gesellschaftlichen Entwicklungen geprägt war. So werden Produktinformationen und Rote-Hand-Briefe zunehmend in digitaler Form bereitgestellt, sei es online oder direkt in Praxissoftware. Als Instrument der Risikokommunikation dienen sie dazu, Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen sowie Apotheker, Pflegekräfte, aber auch Patientinnen und Patienten schnell und gezielt über neue, bislang unbekannte Anwendungsrisiken oder therapierelevante Änderungen des Risikoprofils zu informieren.

Gleichzeitig haben wir eine Europäisierung und Globalisierung unseres Aufgabenumfeldes, insbesondere in der Pharmakovigilanz, erlebt. Innerhalb eines starken europäischen Netzwerks, zu dem der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gehören, haben wir uns als größte Zulassungsbehörde eine besondere Position erarbeitet.

Die fortschreitende Digitalisierung und die Weiterentwicklung von Informationstechnologien eröffnen uns aktuell neue Möglichkeiten, Innovationen zu fördern und die technologische Leistungsfähigkeit weiter auszubauen. Ein besonderer Schwerpunkt stellt derzeit das Medizinforschungsgesetz dar, das uns mit neuen Aufgaben betraut hat. Diesen Herausforderungen haben wir durch die Etablierung einer angepassten Organisationsstruktur konsequent Rechnung getragen.

Unsere Ziele:

- Wir engagieren uns für sichere, digitale, nachhaltige und vernetzte Gesundheitsversorgung.
- Wir ermöglichen Innovation und Fortschritt.
- Wir gestalten ein patientenorientiertes und zukunftsfähiges Gesundheitssystem – mit engagierter nationaler und europäischer Beteiligung.

Dank unserer Kompetenz, der exzellenten Vernetzung mit internationalen Partnern und diesem klaren Fokus ist das BfArM gut auf zukünftige Herausforderungen vorbereitet.

Prof. Dr. Karl Broich

## // Unerwünschte Menstruationsereignisse vor (oder ohne) und nach COVID-19-Impfung im Vergleich //

Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse vergleichender Beobachtungsstudien

F. PEINEMANN

D. OBERLE  
(PEI)

**In einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse vergleichender Beobachtungsstudien zum Thema Menstruationsereignisse vor (oder ohne) und nach COVID-19-Impfung wurde kein signifikanter Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen festgestellt. Im Folgenden wird die Untersuchung kurz vorgestellt.**

### HINTERGRUND UND METHODEN

Nachdem Verdachtsfallmeldungen von Menstruationsstörungen bzw. -veränderungen in zeitlicher Nähe nach COVID-19-Impfung bekannt wurden, gab es in der Öffentlichkeit die Befürchtung, dass die COVID-19-Impfung zu einer veränderten Menstruation führen könnte. Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts wollten herausfinden, ob sich solche berichteten Veränderungen bei nicht geimpften Frauen (bzw. vor der Impfung) und bei geimpften Frauen (nach der Impfung) unterscheiden.<sup>1</sup>

Dazu führte das Team am 1. September 2023 eine Literaturrecherche in einschlägigen medizinischen Datenbanken durch, die 21 Vergleichsstudien erbrachte. In der Regel handelte es sich um Befragungen von Frauen vor (bzw. ohne) und nach der Impfung. Studien, die ausschließlich über den Status nach der COVID-19-Impfung berichteten, wurden in Ermangelung einer Vergleichsgruppe nicht einbezogen.

Folgende Menstruationsereignisse wurden untersucht: unregelmäßige Menstruation, starker Blutfluss, verlängerte Menstruation, verlängerter Zyklus und Schmerzen. Für jede Studie wurde die Häufigkeit der Gesamtzahl dieser Ereignisse in der Gruppe der geimpften Frauen der Gruppe der (noch) nicht geimpften Frauen gegenübergestellt.

Die Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst und ein gemeinsamer Schätzer berechnet. Zwischen den beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Dies legt nahe, dass die beobachteten Veränderungen möglicherweise durch andere Faktoren als die COVID-19-Impfung verursacht wurden. Einige der eingeschlossenen Studien berichteten, dass Menstruationsveränderungen bei Frauen mit COVID-19-Infektion im Vorfeld, bei Raucherinnen und bei solchen, die Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen hatten, depressiv waren, unter Stress standen oder bei denen in der Vergangenheit bereits Zyklusunregelmäßigkeiten aufgetreten waren, wahrscheinlicher waren. Im Allgemeinen waren die Veränderungen leicht und verschwanden nach einem oder zwei Zyklen wieder.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Abbildung 1 zeigt den Ablauf von Literaturrecherche und -auswahl.

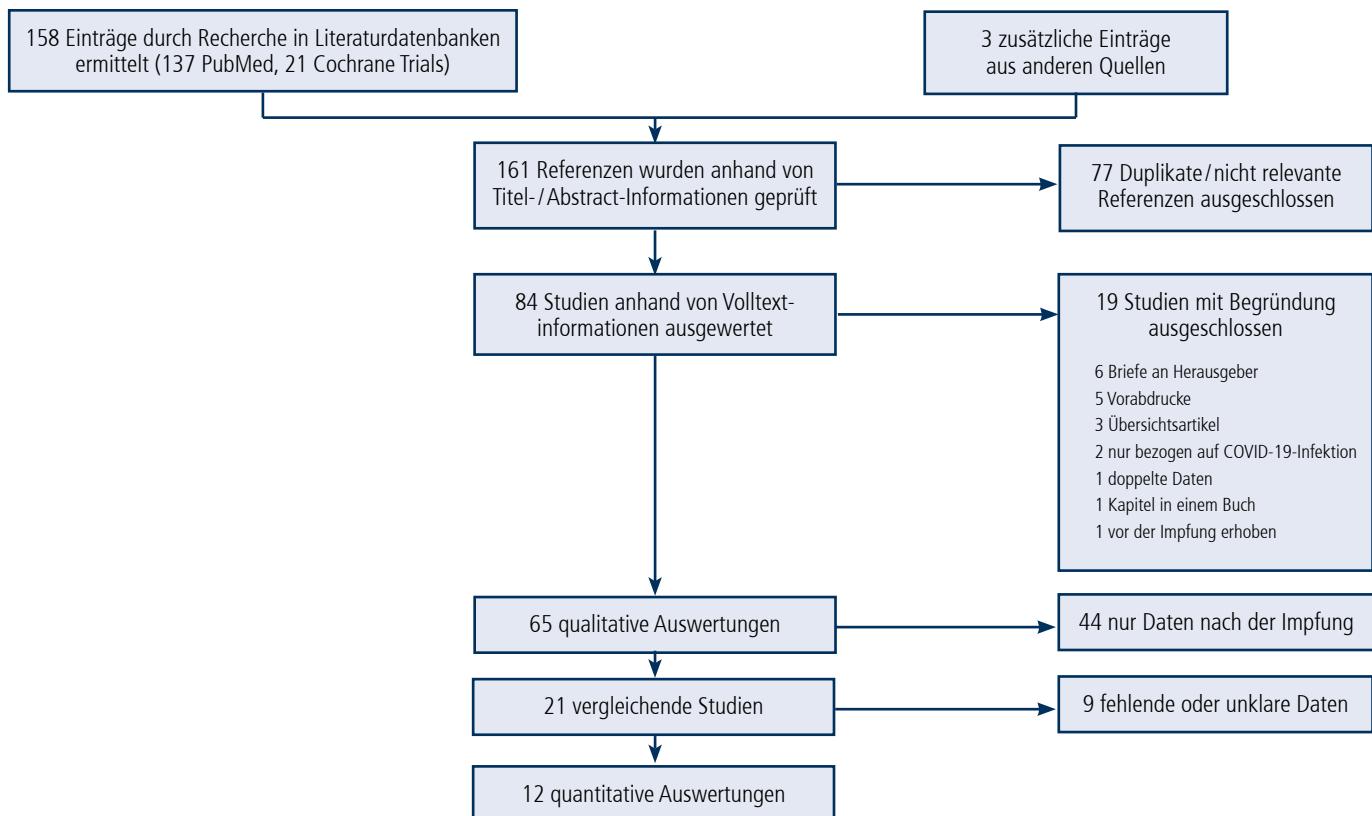


Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Merkmale der 21 eingeschlossenen Studien.

**Tabelle 1: Merkmale der erfassten Studien**

Studien-ID	Studientyp	Art der Erhebung	Nach-verfolgung	Adju-stierung	Region
Akarsu 2022	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Türkei
Alvergne 2022	Umfrage	über einen längeren Zeitraum	einmal	nein	Vereinigtes Königreich
Alvergne 2023a	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	ja	Vereinigtes Königreich
Alvergne 2023b	Kohorte	über die Vergangenheit	zweimal	ja	westliche Länder 1 <sup>(a)</sup>
Barabas 2022	Umfrage	über die Vergangenheit	dreimal	nein	Ungarn
Bisgaard-Jensen 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	dreimal	ja	Dänemark
Bouchard 2022	Umfrage	über einen längeren Zeitraum	zweimal	nein	USA, Kanada

Studien-ID	Studientyp	Art der Erhebung	Nach-verfolgung	Adjus-tierung	Region
Caspersen 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Norwegen
Chiang 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Taiwan
Dabbousi 2022	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Libanon
Darney 2023	Kohorte	über einen längeren Zeitraum	kontinuierlich	ja	westliche Länder <sup>2(b)</sup>
Edelman 2022b	Kohorte	über einen längeren Zeitraum	kontinuierlich	ja	westliche Länder <sup>2(b)</sup>
Gibson 2022	Umfrage	über einen längeren Zeitraum	monatlich	ja	USA
Kajiwara 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	zweimal	nein	Japan
Ljung 2023	Kohorte	über die Vergangenheit	kontinuierlich	ja	Schweden
Lukac 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	ja	Deutschland
Matar 2022	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	arabische Länder <sup>(c)</sup>
Saleh-Alzahrani 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Saudi-Arabien
Trogstad 2023	Umfrage	über die Vergangenheit	einmal	nein	Norwegen
Wang 2022	Kohorte	über einen längeren Zeitraum	monatlich	ja	USA, Kanada
Wesselink 2023	Kohorte	über einen längeren Zeitraum	alle 8 Wochen	ja	USA, Kanada

Abkürzung:

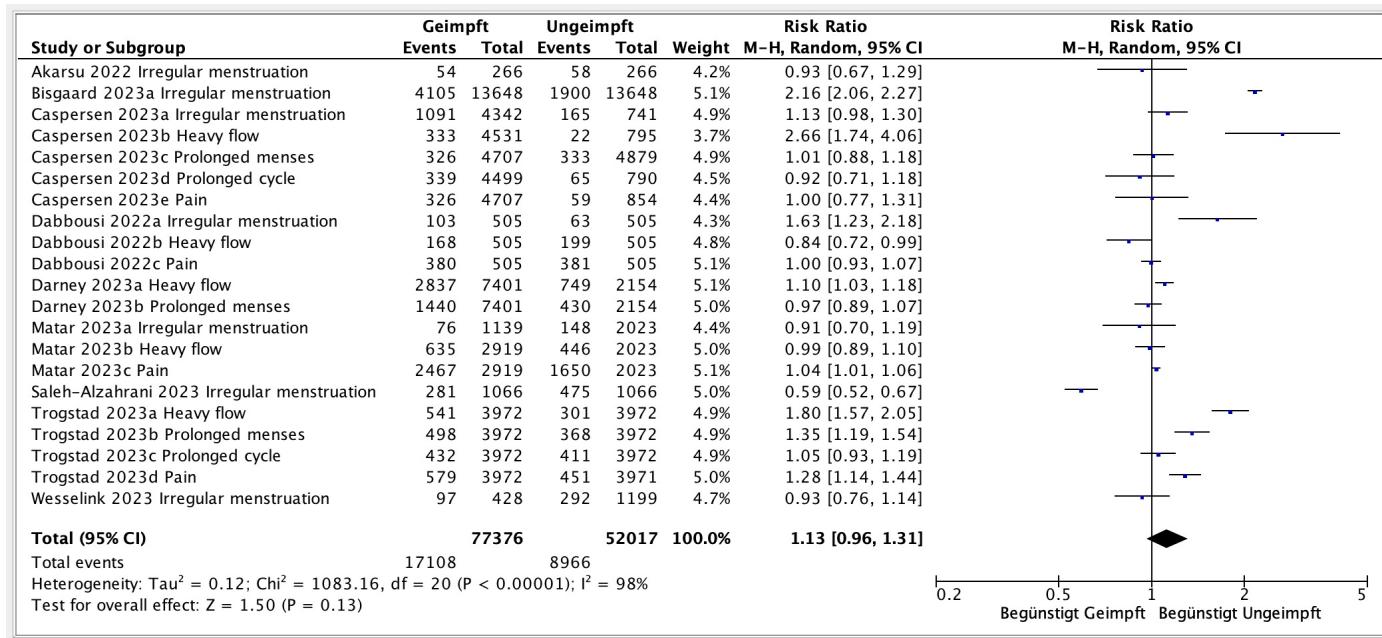
ID = Identifikation

<sup>(a)</sup> westliche Länder: USA, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Kanada, Frankreich, Australien und andere

<sup>(b)</sup> westliche Länder: USA, Kanada, Vereinigtes Königreich, Europa, Australien, Neuseeland

<sup>(c)</sup> arabische Länder: Jordanien, Syrien, Palästina, Ägypten, Libyen, Sudan

Die Daten von neun Studien konnten in einer Metaanalyse gemeinsam ausgewertet werden. Der Schätzer für den Vergleich mit versus ohne Impfung betrug 1,13 (95%-Konfidenzintervall: 0,96–1,31). In dieser Analyse wurde somit kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Menstruationsereignisse zwischen den beiden Gruppen festgestellt (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Forest plot nach versus vor der Impfung: jedes Menstruationsereignis<sup>1</sup>

Abkürzungen:

95 % CI=95 %-Konfidenzintervall

 $I^2$ =Index der Heterogenität (je kleiner der Wert, desto geringer die Heterogenität)

M-H=Mantel-Haenszel statistische Methode

Random=Analysemodell mit zufälligen Effekten

P=Wahrscheinlichkeit

Risk Ratio=Risikoverhältnis-Effektmaß basierend auf dichotomen Daten

Sechs Studien untersuchten, ob es neben der COVID-19-Impfung möglicherweise andere Gründe für die berichteten Menstruationsstörungen gab. Folgende Faktoren hatten einen Einfluss auf die Beantwortung des Fragebogens:

- COVID-19-Infektion im Vorfeld,
- Besorgnis hinsichtlich der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen,
- subjektiv schlechter Allgemeinzustand,
- Rauchen,
- frühere Zyklusunregelmäßigkeiten,
- hohes Stressniveau,
- Depressionen sowie
- die subjektive Wahrnehmung.

Die meisten Studien deuten darauf hin, dass die beobachteten Veränderungen vorübergehend, geringfügig und nicht schwerwiegend waren (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Zitate aus den Schlussfolgerungen der eingeschlossenen Studien**

Studien-ID	Zitate
Akarsu 2022	20,3 % hatten nach der Impfung einen unregelmäßigen Menstruationszyklus, 21,8 % hatten vor der Impfung einen unregelmäßigen Menstruationszyklus.
Alvergne 2022	Bei Teilnehmerinnen mit spontanem Zyklus wurde die COVID-19-Impfung mit einer Verzögerung der nächsten Periode in Verbindung gebracht, die sich jedoch in den nachfolgenden ungeimpften Zyklen umkehrte. Bei den Teilnehmerinnen, die hormonell verhüteten, wurde keine Verzögerung festgestellt.
Alvergne 2023a	Frauen, die rauchen, an COVID-19 erkrankt sind oder keine östradiolhaltigen Verhütungsmittel verwenden, berichteten häufiger von Menstruationsveränderungen. Die COVID-19-Impfung allein wurde nicht mit abnormalen Zyklusparametern in Verbindung gebracht, während eine COVID-19-Erkrankung in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko verbunden war, stärkere Blutungen, „ausbleibende“ Perioden und Zwischenblutungen zu melden.
Alvergne 2023b	Die Erfahrung mit COVID-19 geht mit einer kleinen Veränderung der Zykluslänge einher, ähnlich wie bei der COVID-19-Impfung. Diese Veränderungen klingen innerhalb des nächsten Zyklus schnell wieder ab.
Barabas 2022	Sie kamen zu dem Schluss, dass die gemeldeten Störungen des Menstruationszyklus während des Höhepunkts der COVID-19-Impfung in Ungarn das Ergebnis erhöhter depressiver Symptome sein könnten.
Bisgaard-Jensen 2023	Eine Menstruationsveränderung nach der COVID-19-Impfung wurde von 30 % der menstruierenden Frauen gemeldet. Die meisten der potenziellen Risikofaktoren waren mit Berichten über Menstruationsveränderungen nach der COVID-19-Impfung verbunden.
Bouchard 2022	Obwohl 22 % der Frauen subjektiv über Veränderungen ihres Menstruationszyklus berichteten, gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Zyklusparametern (Zykluslänge und Dauer der Menstruation) zwischen den Zyklen vor der Impfung, der Impfung und der Zeit nach der Impfung. Die COVID-19-Impfstoffe wurden nicht mit signifikanten Veränderungen der Menstruationszyklusparameter in Verbindung gebracht.
Caspersen 2023	Nur 1,5 % der geimpften Mädchen hatten zuvor eine im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion gehabt, verglichen mit 28,0 % der ungeimpften Mädchen. Bemerkenswert ist, dass Menstruationsunregelmäßigkeiten in dieser Stichprobe von 12- bis 15-jährigen Mädchen relativ häufig auftraten, unabhängig von Impfung und Infektionsstatus.
Chiang 2023	Die Blutkörperchen, Entzündungsmarker und die Menstruation der Sportlerinnen wurden durch die COVID-19-Impfung nicht beeinflusst.
Dabbousi 2022	Außerdem hatten 12,5 % der Teilnehmerinnen vor der Impfung unregelmäßige Zyklen; diese Zahl stieg auf 20,4 % nach der Impfung. Eine mögliche Erklärung für diese Unregelmäßigkeiten ist der von den Frauen vor, während und/oder nach der Impfung empfundene psychische Stress, da ein höheres Stressniveau mit Menstruationsunregelmäßigkeiten verbunden war.
Darney 2023	Nach der ersten COVID-19-Impfdosis kam es zu einem leichten Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer größeren Gesamtblutungsmenge, der im Zyklus nach der Impfung wieder verschwand. Die Gesamtzahl der Tage mit starken Blutungen unterschied sich nicht nach Impfstatus. Unsere Ergebnisse können die Öffentlichkeit dahingehend beruhigen, dass etwaige Veränderungen gering und vorübergehend sind.
Edelman 2022b	Bei geimpften Personen verlängerte sich die Dauer des ersten und zweiten Impfzyklus um weniger als einen Tag im Vergleich zu nicht geimpften Personen (0,71 Tage mehr) für die erste Dosis. Die COVID-19-Impfung wird mit einer geringen und wahrscheinlich vorübergehenden Veränderung der Länge des Menstruationszyklus in Verbindung gebracht, jedoch nicht mit einer Veränderung der Länge der Menstruation.

Studien-ID	Zitate
Gibson 2022	Die COVID-19-Impfung war mit einem geringen Anstieg der MCL in den Zyklen verbunden, in denen die Teilnehmerinnen die erste Dosis erhielten. Nach der Impfung kehrten die Zyklen zur durchschnittlichen Länge vor der Impfung zurück. Die Veränderung des Menstruationszyklus nach der COVID-19-Impfung scheint gering und vorübergehend zu sein und sollte nicht von einer Impfung abhalten.
Kajiwara 2023	Im Vergleich zur vorhergesagten Länge des Menstruationszyklus nahm die tatsächliche Länge des Menstruationszyklus vor der Impfung um $1,9 \pm 3,0$ Tage und nach der ersten Impfung um $1,6 \pm 2,8$ Tage zu ( $p=0,557$ ). Die zweite Dosis des Impfstoffs verlängerte zwar den Menstruationszyklus, war aber nicht signifikant.
Ljung 2023	Diese Ergebnisse liefern keine substanzielle Unterstützung für einen kausalen Zusammenhang zwischen der SARS-CoV-2-Impfung und Kontakt zu Arzt/Ärztin im Zusammenhang mit Menstruations- oder Blutungsstörungen.
Lukac 2023	Die endgültige Analyse umfasste 1.726 Teilnehmerinnen. Zykluslänge und Blutvolumen veränderten sich nach der Impfung signifikant, nicht jedoch die Dauer der Menstruation. Risikofaktoren für die Veränderungen der Zykluslänge waren frühere Zyklusunregelmäßigkeiten und Risikofaktoren für die Veränderungen des Blutvolumens waren Alter und Body-Mass-Index. Die Kombination von Impfstoffen (homogen oder heterogen) und die verschiedenen Arten der Immunisierung (Infektion und Impfung) hatten keinen signifikanten Einfluss auf Zyklusunregelmäßigkeiten.
Matar 2022	Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der COVID-19-Impfstoff Auswirkungen auf die Menstruation in Bezug auf Menstruationsschmerzen und Blutungsstärke haben kann. Diese Erkenntnisse müssen in Längsschnittstudien weiter untersucht werden.
Saleh-Alzahrani 2023	Menstruationsstörungen nach der COVID-19-Impfung waren signifikant mit Menstruationsstörungen vor der COVID-19-Impfung, Bluthochdruck, polyzystischem Ovarialsyndrom und anderen gynäkologischen Erkrankungen verbunden.
Trogstad 2023	Die Prävalenz von Menstruationsstörungen betrug 36,7% im letzten Menstruationszyklus vor der ersten Impfdosis. Menstruationsstörungen traten unabhängig von der Impfung häufig auf. Wir fanden ein erhöhtes Risiko für Menstruationsstörungen nach der Impfung, insbesondere für stärkere Blutungen als üblich, verlängerte Blutungen, kürzere Abstände zwischen den Menstruationen und stärkere Regelschmerzen.
Wang 2022	Die COVID-19-Impfung kann mit kurzfristigen Veränderungen der üblichen Menstruationszykluslänge verbunden sein, insbesondere bei Frauen, deren Zyklen vor der Impfung kurz, lang oder unregelmäßig waren.
Wesselink 2023	Wir konnten keinen starken Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung und der Regelmäßigkeit des Zyklus, der Länge der Blutung, der Stärke der Blutung oder den Menstruationsschmerzen feststellen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die COVID-19-Impfung mit einer vorübergehenden Verlängerung des Menstruationszyklus um etwa 1 Tag verbunden war, aber keinen nennenswerten Zusammenhang mit anderen Merkmalen des Menstruationszyklus aufwies.

Abkürzungen:

COVID-19=Coronavirus disease 2019

MCL=menstrual cycle length; Länge des Menstruationszyklus



## REFERENZEN

Wir bitten die Leserinnen und Leser, weitere Referenzen dem frei zugänglichen Originalartikel<sup>1</sup> zu entnehmen.

1. Peinemann F et al.: Adverse Menstrual Events Reported After and Before (or Without) COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(8):e5877

2. Phelan N et al.: The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755

3. Benedetti F et al.: When words are painful: unravelling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147(2):260-271

4. Haas JW et al.: Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143955

5. Hauser W et al.: Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(26):459-465

6. Huang WT et al.: Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009, Taiwan, November 2009-January 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(21):19575

Das Studienteam hat in der Literatur keine Metaanalyse gefunden, die nur vergleichende Studien umfasst. Einige Daten konnten nicht in die Metaanalysen einbezogen werden, weil sie nicht geeignet waren. Dies konnte zum Teil durch zusätzliche Informationen von den Studienautorinnen und -autoren kompensiert werden. Des Weiteren wurden 44 Studien gefunden, die ausschließlich über Daten nach der Impfung berichteten. Darin wurde die Häufigkeit von Menstruationsereignissen mit 0,3 bis 77,8 Prozent angegeben, bezogen auf die Gesamtzahl der Teilnehmerinnen lag sie im Mittel bei 1,52 Prozent.

Phelan 2021 hatte im September 2020 eine Umfrage zu den Auswirkungen der Pandemie auf die Gesundheit von Frauen durchgeführt. Bis zu 50 Prozent der Teilnehmerinnen berichteten darin Menstruationsveränderungen ohne vorausgegangene Impfung.<sup>2</sup> Nach Benedetti 2007 bedeutet der Begriff Nocebo-Effekt, „dass die Erwartung eines negativen Ergebnisses zur Verschlechterung eines Symptoms führen kann“.<sup>3</sup> Haas 2022 kam in einer systematischen Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass 76,0 Prozent der systemischen unerwünschten Ereignisse nach der ersten COVID-19-Impfung auf Nocebo-Reaktionen zurückgeführt werden können.<sup>4</sup> Hauser 2012 berichtete, dass negative Erwartungen an eine medizinische Intervention zu verschiedenen unerwünschten Wirkungen führen können<sup>5</sup> und Huang 2010 wies darauf hin, dass die Nocebo-Effekte über die sozialen Medien verbreitet werden und die Besorgnis der Öffentlichkeit, z.B. hinsichtlich der Sicherheit von Impfprogrammen, verstärken könnten.<sup>6</sup>

## FAZIT

Die Metaanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Menstruationsergebnissen zwischen der Gruppe der nicht geimpften Frauen (bzw. vor der Impfung) im Vergleich zu den geimpften Frauen (nach der Impfung). Die meisten Studien deuten darauf hin, dass die berichteten Veränderungen vorübergehend, geringfügig und nicht schwerwiegend sind. Diese berichteten Veränderungen sollten kein Hinderungsgrund für eine Impfung sein.

## // Medikamentöse Therapie von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit Multipler Sklerose //

O. RIEDEL<sup>1</sup>

B. KOLLHORST<sup>1</sup>

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

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

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

Korrespondenzautor

O. RIEDEL

(Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS)

E-Mail: riedel@leibniz-bips.de

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems.<sup>1,2</sup> Sie betrifft deutlich häufiger Frauen als Männer und manifestiert sich überwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Daher fällt die Diagnose – und damit verbunden auch die Therapie – häufig in eine Phase, in der Frauen geplant oder ungeplant schwanger werden können. Dementsprechend sind bei der Therapieentscheidung die Gesundheit der Mutter sowie mögliche therapiebedingte Risiken für das Kind sorgfältig abzuwägen.<sup>3</sup> Für einige der bei MS eingesetzten immunmodulatorischen Wirkstoffe (disease modifying drugs, DMDs) ist eine teratogene Wirkung nachgewiesen, d.h., sie sollten bereits einige Zeit vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Für andere wiederum ist die Datenlage noch unzureichend, was insbesondere neue Wirkstoffe betrifft. Teilweise lieferten aktuelle Studien aber auch Hinweise, dass eine Einnahme in der Schwangerschaft unproblematischer ist als ursprünglich gedacht. Dementsprechend ergeben sich immer wieder Anpassungen von Therapieempfehlungen und Änderungen von Therapieoptionen. So ist beispielsweise Fingolimod seit 2019 in der Schwangerschaft kontraindiziert, während für Interferon beta diese Kontraindikation seit 2019 aufgehoben ist. Deshalb ist es aus Sicht der Pharmakovigilanz wichtig, das Verordnungsverhalten im realen Versorgungsgeschehen zu monitorieren. Übergeordnetes Ziel des hier vorgestellten Projekts war es deshalb, die Verschreibung von MS-Therapeutika, insbesondere DMDs, bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Mädchen und Frauen mit MS zum Zeitpunkt des Eintritts einer Schwangerschaft zu untersuchen. Als Grundlage dienten Krankenkassendaten der Jahre 2004 bis 2021. Im Folgenden werden die Kernergebnisse des Projekts zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik und eine ausführliche Darstellung sowie Diskussion der Ergebnisse erfolgt in einer separaten wissenschaftlichen Publikation.

### DATENGRUNDLAGE UND STUDIENDESIGN

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren. Neben demografischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelabgaben sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.<sup>4</sup>

Basierend auf den Daten der Jahre 2004 bis 2021 wurden zunächst mittels Querschnittsanalysen für jedes Kalenderjahr altersstandardisierte Verordnungsprävalenzen berechnet. Dazu wurden im Nenner alle Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter 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 Jahr mindestens ein DMD (siehe

**Tabelle: Immunmodulierende Wirkstoffe (DMDs) zur Behandlung der Multiplen Sklerose, die im Rahmen dieser Studie betrachtet wurden**

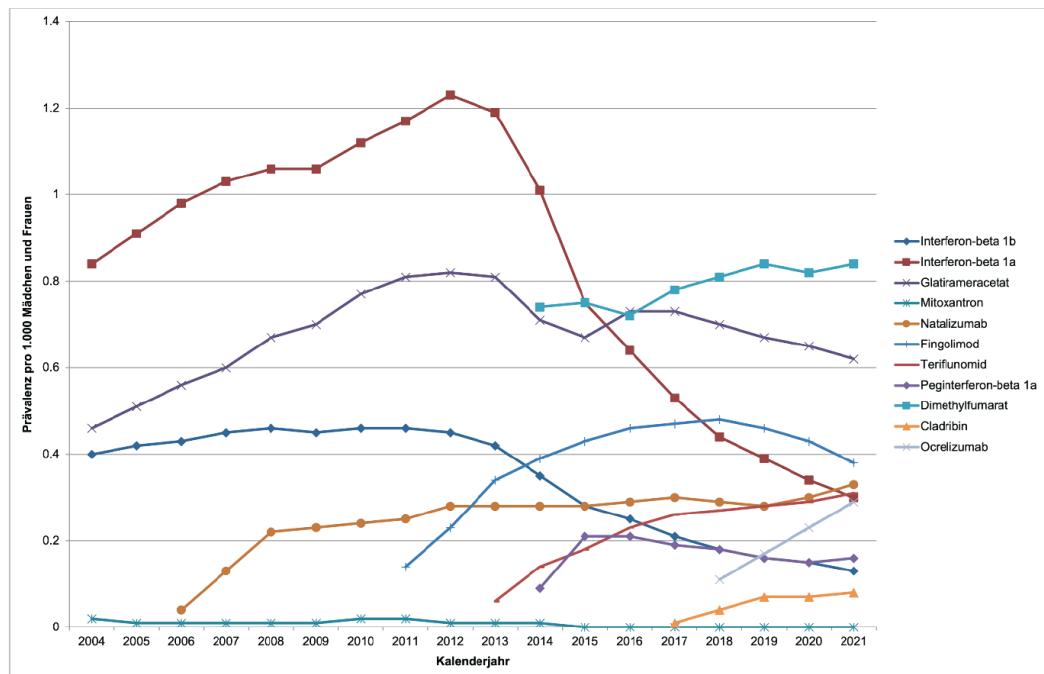
ATC Code	DMD	Datum Zulassung (Deutschland)
L01DB07	Mitoxantron	01.01.1985
L03AB08	Interferon beta-1b	01.01.1996
L03AB07	Interferon beta-1a	15.05.1997
L03AX13	Glatirameracetat	01.11.2001
L04AA23	Natalizumab	01.08.2006
L04AA31	Teriflunomid	01.10.2013
L04AA34	Alemtuzumab	01.10.2013
L04AX07	Dimethylfumarat	01.03.2014
L04AA27	Fingolimod	15.04.2014
L03AB13	Peginterferon beta-1a	01.09.2014
L04AA40	Cladribin	15.09.2017
L04AA36	Ocrelizumab	01.02.2018
L04AA42	Siponimod	15.02.2020
L04AA38	Ozanimod	15.07.2020
L04AA50	Ponesimod	15.06.2021
L04AA52	Ofatumumab	01.09.2021

Tabelle) abgegeben wurde. Zu beachten ist, dass an dieser Stelle noch keine Eingrenzung auf Mädchen bzw. Frauen mit einer MS-Diagnose erfolgte. Letzteres wurde dann in den Längsschnittanalysen umgesetzt. Dazu wurde anhand einer eingehenden Datensichtung eine Falldefinition erstellt, um MS-Diagnosen in Kassendaten mit möglichst hoher Spezifität zu erfassen. Im ersten Teil der Längsschnittanalysen wurde bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit MS die medikamentöse Therapie im ersten Jahr nach Diagnosestellung beschrieben. Dementsprechend wurde eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens einem Jahr nach Diagnosestellung als Einschlusskriterium gefordert. Im zweiten Teil der Längsschnittanalysen wurde bei Patientinnen mit MS die Therapie vor und während einer Schwangerschaft untersucht. Zum Einschluss war eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens einem Jahr vor der Schwangerschaft bis zum Ende der Schwangerschaft notwendig.

### VERÄNDERUNGEN IN DEN VERORDNUNGSHÄUFIGKEITEN

Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigten sich für die verschiedenen DMDs im Studienzeitraum insgesamt und insbesondere seit 2012 zahlreiche und teilweise ausgeprägte Veränderungen in der Verordnungshäufigkeit. So stieg beispielsweise die altersstandardisierte Prävalenz von Interferon beta-1a zunächst kontinuierlich an und erreichte im Jahr 2012 einen Wert von 1,23 Mädchen und Frauen pro 1.000, dem sich ein deutlicher Rückgang anschloss; im Jahr 2021 betrug die Prävalenz noch 0,30 pro 1.000. Auch die Verordnungshäufigkeit von Interferon beta-1b war ab 2012 rückläufig (2021: 0,13 pro 1.000). Die Verordnungshäufigkeit von Peginterferon beta-1a, das im Jahr 2014 zugelassen wurde, war im Jahr 2015 am höchsten (0,21 pro 1.000) und danach ebenfalls leicht rückläufig. Auch für Glatirameracetat war seit 2013 tendenziell ein Rückgang in der Verordnungsprävalenz zu verzeichnen, wohingegen

**Abbildung 1:**  
Altersstandardisierte  
Prävalenz (pro 1.000) von  
DMD-Verordnungen bei  
Mädchen und Frauen im  
gebärfähigen Alter zwischen  
2004 und 2021



sich für Dimethylfumarat zwischen 2016 und 2019 ein Anstieg zeigte. Für Fingolimod, das seit 2019 während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütungsmethode kontraindiziert ist, erreichte die altersstandardisierte Verordnungsprävalenz mit 0,48 pro 1.000 ein Maximum im Jahr 2018; im Jahr 2021 betrug sie noch 0,38 pro 1.000. Für Teriflunomid, das wie Fingolimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütungsmethode kontraindiziert ist, nahm die Verordnungshäufigkeit seit der Zulassung im Jahr 2013 kontinuierlich zu (2021: 0,31 pro 1.000). Auch für Cladribin und Ocrelizumab nahm die Verordnungshäufigkeit seit deren Zulassung im Jahr 2017 bzw. 2018 kontinuierlich zu; im Jahr 2021 betrug sie 0,08 pro 1.000 bzw. 0,29 pro 1.000. Für Natalizumab hingegen zeigten sich seit 2012 vergleichsweise wenig Veränderungen; im Jahr 2021 lag die Verordnungsprävalenz bei 0,33 pro 1.000. Auch für Mitoxantron zeigten sich wenig Veränderungen über die Zeit (zwischen 0,01 und 0,02 pro 1.000 zwischen 2004 und 2014, unter 0,01 pro 1.000 seit 2015). Für einige der noch relativ neu zugelassenen Wirkstoffe war die Gesamtanzahl der Frauen mit mindestens einer Verordnung im Studienzeitraum gering; dies betrifft Alemtuzumab (n=227), Ozanimod (n=215), Siponimod (n=134), Ofatumumab (n=118) und Ponesimod (n=16). Dementsprechend erscheint eine Beschreibung von Verordnungstrends für diese DMDs aus statistischer Sicht (noch) nicht sinnvoll.

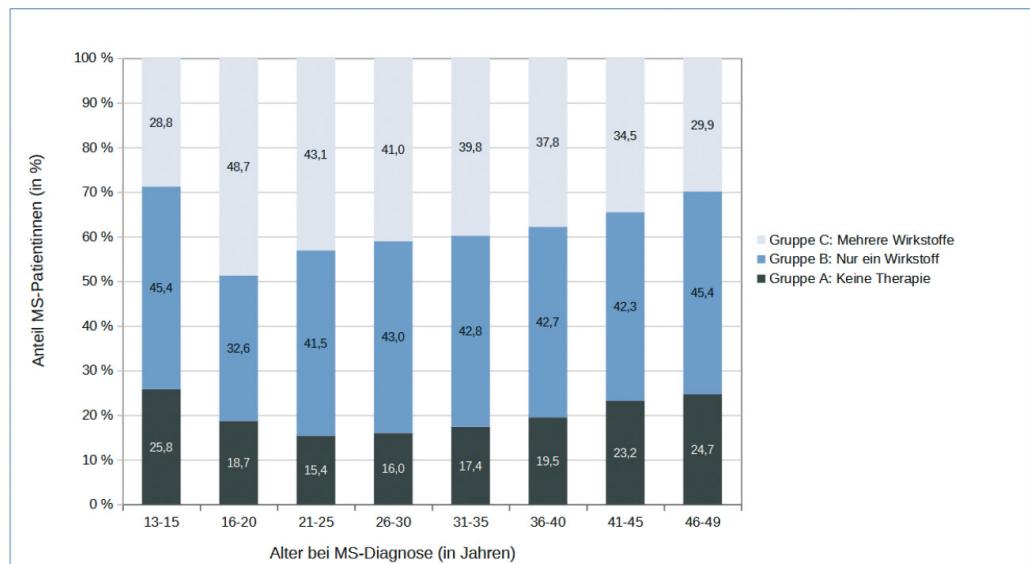
### MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG IM ERSTEN JAHR NACH DIAGNOSE

Insgesamt wurden 13.149 Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit MS in die Längsschnittanalysen zur Untersuchung der Therapie im ersten Jahr nach der Diagnose eingeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 35 Jahren. Die fünf am häufigsten verordneten DMDs im ersten Jahr waren Glatirameracetat (31 %), Interferon beta-1a (26 %), Dimethylfumarat (17 %), Interferon beta-1b (12 %) und Teriflunomid (5 %). Kortikosteroide erhielten im ersten Jahr 50 Prozent aller Patientinnen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, unterschied sich der Anteil derer, die im ersten Jahr

**Abbildung 2:**  
**Medikamentöse MS-Therapie im ersten Jahr nach Diagnosestellung bei 13.149 Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter**

Darstellung der Anteile in den Gruppen (A) keine Therapie, (B) nur ein Wirkstoff (DMD\* oder Kortikosteroid) und (C) mehrere Wirkstoffe (mehrere DMDs oder mind. ein DMD und ein Kortikosteroid)

\*Die unterschiedlichen Arten von Interferonen wurden als nur eine Art von DMD betrachtet.



mit mehr als einem Wirkstoff behandelt wurden, je nach Diagnosealter. So erhielten in der Gruppe der 16- bis 20-Jährigen beispielsweise 49 Prozent mindestens zwei unterschiedliche DMDs oder mindestens ein DMD und ein Kortikosteroid, wohingegen dieser Anteil bei den 46- bis 49-Jährigen bei nur 30 Prozent lag. Auch der Anteil der Patientinnen ohne DMD- bzw. Kortikosteroid-Verordnung gemäß Kassendaten variierte nach Alter, wobei der Anteil in den Altersgruppen der 13- bis 15-Jährigen (26 %) und der 46- bis 49-Jährigen (25 %) am größten war. Bei dieser Gruppe ist davon auszugehen, dass es sich zum Teil um Patientinnen mit sog. benigner MS handelt.<sup>5</sup> Zum Teil könnte es aber auch sein, dass es Patientinnen sind, die die erste Krankheitsepisode im Krankenhaus verbracht und dort eine Schubtherapie erhalten hatten. Letzteres wäre in Krankenkassendaten nicht erkennbar. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass es sich bei manchen dieser Patientinnen in Wirklichkeit um prävalente MS-Fälle handelt, die sich in einer längeren Phase der Nichtbehandlung befanden, jedoch fälschlicherweise als inzidente MS-Fälle klassifiziert wurden.

## SCHWANGERSCHAFTEN UNTER DMD-THERAPIE

In den zweiten Teil der Längsschnittanalysen wurden insgesamt 5.579 Mädchen und Frauen eingeschlossen, bei denen nach der MS-Diagnose eine Schwangerschaft in den Kassendaten identifiziert wurde. Bei diesen Patientinnen wurden insgesamt 7.916 Schwangerschaften beobachtet, d. h., im Schnitt lag in den vorhandenen Daten die Anzahl an Schwangerschaften pro Frau bei 1,4. Das mediane Alter bei Schwangerschaftsbeginn betrug 33 Jahre. Insgesamt waren 62 Prozent der Schwangerschaften zu Beginn nicht gegenüber einem DMD exponiert. Dieser Anteil bezieht sich auf die Analysen, bei denen mögliche Dosisreduktionen vor der Schwangerschaft sowie verlängerte Eliminationszeiten noch nicht berücksichtigt wurden, d. h., es handelt sich um einen konservativen Schätzer. Dementsprechend lag unter diesen Annahmen der Anteil der Schwangerschaften, die unter Therapie mit einem DMD aufgetreten sind, bei 38 Prozent, was insgesamt 3.041 Schwangerschaften entsprach. Mit 28 Prozent der DMD-exponierten Schwangerschaften war dies am häufigsten eine Therapie mit Glatirameracetat, gefolgt von Interferon beta-1b (25 %). Beides sind Wirkstoffe, für die das erste Trimester der Schwangerschaft keine Kontraindikation darstellt – für Interferon beta gilt dies seit 2019. Bei insgesamt 14 Prozent der unter einer DMD-Therapie aufgetretenen Schwangerschaften wurde Dimethylfumarat

**REFERENZEN**

1. Dobsen R et al.: Multiple sclerosis: A review. Eur J Neurol. 2019;26:27-40
2. Wallin MT et al.: Sclerosis, Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:269-285
3. Hemmer B et al.: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/de/leitlinien](http://www.dgn.org/de/leitlinien) (abgerufen am 02.11.2024)
4. Haug U, Schink T: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), in: M. Sturkenboom, T. Schink (Eds.): Databases for Pharmacoepidemiological Research. Springer, Cham, Switzerland 2021
5. Reynders T et al.: Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. eNeurologicalSci. 2017;7:37-43
6. Lu E et al.: A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. CNS Drugs. 2014;28:89-94

und bei 12 Prozent Natalizumab verordnet. Beide Wirkstoffe sollten während der Schwangerschaft aufgrund der noch unzureichenden Datenlage bzgl. Risiken für das ungeborene Kind nur zum Einsatz kommen, wenn es unbedingt notwendig ist und der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Darüber hinaus wurden 135 Schwangerschaften identifiziert, die unter der Therapie mit Wirkstoffen auftraten, für die eine Schwangerschaft eine Kontraindikation darstellt. Dies betraf die Wirkstoffe Mitoxantron, Teriflunomid, Fingolimod und Cladribin. In Sensitivitätsanalysen, die mögliche Dosisreduktionen und verlängerte Eliminationszeiten berücksichtigten, erhöhte sich diese Anzahl auf 240 Schwangerschaften. Für Siponimod, Ozanimod und Ponesimod, die während der Schwangerschaften ebenfalls kontraindiziert sind, wurde keine bzw. für Siponimod lediglich in den Sensitivitätsanalysen eine exponierte Schwangerschaft beobachtet.

**FAZIT**

Die vielen und teils sehr ausgeprägten Veränderungen in der Verordnungshäufigkeit von DMDs bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 2004 und 2021 liefern einen Einblick in die Dynamik, der die DMD-Therapie in den vergangenen zwei Jahrzehnten unterlag. Die Ergebnisse der Längsschnittanalysen mit Fokus auf MS-Patientinnen im ersten Jahr nach der Diagnose spiegelten größtenteils die Leitlinienempfehlungen wider. So waren die meisten der im ersten Jahr verordneten DMDs der Wirksamkeitsklasse 1 zuzuordnen, die hinsichtlich Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Therapiebeginn empfohlen werden, sofern kein „wahrscheinlich hochaktiver Verlauf“ vorliegt oder anzunehmen ist.<sup>3,6</sup> Auch was die DMD-Therapie zu Beginn einer Schwangerschaft betrifft, wurden mehrheitlich DMDs verwendet, die dahingehend nicht bzw. nicht mehr kontraindiziert sind. Dennoch kam es zu Schwangerschaften unter der Therapie mit DMDs, für die noch Unsicherheiten bzgl. Risiken für das ungeborene Kind bestehen bzw. deren teratogener Effekt belegt ist. Insbesondere das teils zu kurze Zeitintervall zwischen dem Absetzen von teratogenen Wirkstoffen mit längerer Eliminationszeit und dem Schwangerschaftsbeginn ist ein Problem, das bereits in der Vergangenheit mehrfach beschrieben wurde.

**Danksagung**

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2021.7/1516 68605/2022-2023) gefördert. Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, Die Techniker Krankenkasse (TK), DAK-Gesundheit und hkk Krankenkasse (Handelskrankenkasse), dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

# NEUES IN KÜRZE

## ANWENDUNGSFEHLER MIT ÜBERDOSIERUNGEN MIT DEFERASIROX-FILMTABLETTEN

Bei fehlender Anpassung der notwendigen Dosierung beim Wechsel von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zur Einnahme auf Filmtabletten kann es zu Überdosierungen und schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

Deferasirox ist seit 2022 in Deutschland ausschließlich als Filmtablette verfügbar. Davor wurden hier auch Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vertrieben und angewendet. Diese Darreichungsform ist aber immer noch auf anderen Märkten zugelassen, beispielsweise in einigen europäischen Mitgliedstaaten, der Türkei und den USA.

**WICHTIG** – Die genannten oralen Darreichungsformen von Deferasirox haben unterschiedliche Bioverfügbarkeiten: Filmtabletten weisen eine um etwa 36 Prozent höhere Bioverfügbarkeit auf als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Daraus folgen andere Dosierungsempfehlungen und Maximaldosierungen, die zudem indikationsspezifisch sind. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle beispielhaft dargestellt:

	Deferasirox-Filmtabletten	Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
transfusionsbedingte Eisenüberladung	max. 28 mg/kg Körpergewicht pro Tag	max. 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag
nichttransfusionsabhängige Thalassämie-Syndrome	max. 14 mg/kg/Tag Körpergewicht pro Tag	max. 20 mg/kg/Tag Körpergewicht pro Tag

Wird die notwendige Dosierung nicht beim Wechsel von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Filmtabletten angepasst, kann es zu Überdosierungen und schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen.

Darauf ist besonders beim Wechsel auf Filmtabletten in Deutschland bei Patientinnen und Patienten zu achten, die vorher ggf. im Ausland auf Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eingestellt waren und deren Dosierung nicht korrekt angepasst wurde, wie es jüngst ein Fall aus Deutschland bei einem Kind gezeigt hat. Erhebliche Vorsicht ist auch bei internationalen Sammlungen für Arzneimittelinformationen geboten, da diese neben Dosierungsinformationen zu Filmtabletten auch jene für weitere in Deutschland nicht zugelassene Darreichungsformen beinhalten und Verwechslungen der Dosierungsinformationen auftreten können.

**FAZIT** – Als Hilfestellung zur korrekten Dosierung und zum klinischem Monitoring wird ausdrücklich auf die Produktinformation sowie die in Deutschland verfügbaren Schulungsmaterialien für deferasiroxhaltige Arzneimittel verwiesen.

Die genannten behördlich genehmigten Unterlagen werden kontinuierlich auf ihre Effektivität überprüft und bei Bedarf aktualisiert. Derzeit wird im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) eine Optimierung von Abschnitt 4.2 der Fachinformation zur Dosierung bewertet, und zwar auf Basis einer vor Kurzem durchgeführten Umfrage zu Exjade, in der das Wissen von Ärzten über die Dosierung und Empfehlungen zur biologischen Überwachung untersucht wurde.<sup>1</sup>

## NEUES IN KÜRZE

17

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen und fördert dessen Ausscheidung vorwiegend über die Fäzes. Zu den Anwendungsgebieten gehören:

- Die chronische Eisenüberladung aufgrund häufiger Bluttransfusionen bei Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von sechs Jahren und älter.
- Die chronische, transfusionsbedingte Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei den folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:
  - Kinder im Alter zwischen zwei und fünf Jahren mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen ( $\geq 7 \text{ ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat}$ ),
  - Erwachsene, Kinder (ab zwei Jahre) und Jugendliche mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen ( $< 7 \text{ ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat}$ ),
  - Erwachsene, Kinder (ab zwei Jahre) und Jugendliche mit anderen Anämien.
- Die chronische, nichttransfusionsabhängige Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patientinnen und Patienten, die eine Chelat-Therapie benötigen und Thalassämie-Syndrome im Alter von zehn Jahren und älter haben, kontraindiziert oder unangemessen ist.

<sup>1</sup> [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-november-2024\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-november-2024_en.pdf)

# NEUES IN KÜRZE

## ALECTINIB: NEUERUNGEN ZUR EMPFÄGNISVERHÜTUNG BEI PATIENTINNEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER UND PATIENTEN MIT PARTNERINNEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER

Alectinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) als Monotherapie (als Erstlinientherapie oder bei denjenigen, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden). Es ist auch als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko indiziert. Es ist bekannt, dass Alectinib ein aneugenisches Potenzial (d.h. eine abnormale Chromosomensegregation) hat, ohne dass es Anzeichen für andere Arten von genetischer Toxizität gibt (z.B. keine klastogene oder mutagene Wirkung auf Chromosomen). In den letzten Jahren erfolgten weitere Bewertungen nichtklinischer Daten zur Aneugenität von Alectinib durch wissenschaftliche Experten und Aufsichtsbehörden. Parallel wurden die Leitlinien zu den Anforderungen an die Empfängnisverhütung zu unterschiedlichen Arzneistoffen weiterentwickelt.

Auf dieser Grundlage ergeben sich folgende Änderungen bei den Sicherheitsmaßnahmen bei der Anwendung von Alectinib: Die Dauer der Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden bei Patientinnen im gebärfähigen Alter nach der letzten Dosis von Alectinib soll von drei Monaten auf fünf Wochen verkürzt werden. Dies basiert auf

aktueller Literatur, in der Alectinib als Aneugen mit eher geringer Potenz eingestuft wird, sowie auf den neuesten Richtlinien zu den Anforderungen an die Empfängnisverhütung bei Arzneimitteln mit aneugener Wirkung (EMA/CHMP SWP/74077/2020 corr.3, March 2023).

Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis von Alectinib hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Patienten mit Partnerinnen, die schwanger werden, während der Patient Alectinib einnimmt oder während der drei Monate nach Einnahme der letzten Alectinib-Dosis, müssen ihren Arzt kontaktieren; zudem soll die Partnerin ärztlichen Rat einholen, da aufgrund des aneugenischen Potenzials eine Schädigung des Fetus möglich ist.

Für Patienten mit bereits schwangeren Partnerinnen ist eine Barrieremethode (beispielsweise ein Kondom) nicht erforderlich. Das Risiko für den sich entwickelnden Embryo/Fötus in diesem speziellen Fall wäre auf die potenzielle Exposition des Embryos/Fötus durch Ejakulat zurückzuführen, die voraussichtlich minimal sein wird.

Für Partnerinnen von Patienten liegen nur begrenzte klinische Daten vor: Insgesamt wurden bisher 13 einzelne Schwangerschaften mit väterlicher Expositionsroute

im Zusammenhang mit einer Gesamtexposition von über 113.000 Patienten nach der Markteinführung gemeldet. Von den 13 gemeldeten Fällen wurden neun nicht nachverfolgt, das Schwangerschaftsergebnis wurde in drei Fällen nicht meldet und in einem Fall wurde ein spontaner Abort meldet.

Trotz dieser Datenlage kam die EMA zu dem Schluss, dass die genannten Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden müssen.

Alectinib ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der als Hartkapseln zweimal täglich eingenommen wird. Es ist ein hoch selektiver und potenter ALK- und RET-Tyrosinkinase-Inhibitor. In präklinischen Studien führte eine Inhibierung der ALK-Tyrosinkinase-Aktivität zu einer Blockade der nachgeschalteten Signalwege einschließlich signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/Protein-kinase B (AKT) und zu einer Induktion des Tumor-Zelltods (Apoptose).

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

(STAND 13.12.2024)

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

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

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

Keine

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

Keine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

keine

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28–31 October 2024 PRAC meeting. 25 November 2024, EMA/PRAC/499603/2024; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting_en.pdf)

### **PRAC-SITZUNG VOM 28. BIS 31. OKTOBER 2024**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2024**

#### **Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB): Azilsartan; Candesartan; Eprosartan; Irbesartan; Losartan; Olmesartan; Telmisartan; Valsartan (Einzelinhaltsstoff und Fixdosiskombinationen) – intestinales Angioödem (EPITT-Nr. 20104)**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus Fallberichten in EudraVigilance für Angiotensin-II-Rezeptorblocker, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Überprüfungen, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von olmesartan-, irbesartan-, valsartan-, losartan-, candesartan-, azilsartan-, eprosartan- und telmisartanhaltigen Arzneimitteln (Einzelwirkstoffe und Fixdosiskombinationen) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für intestinale Angioödeme hinzuweisen und diese als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ zu ergänzen.

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet. Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollten diese Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

#### **Paracetamol (Einzelinhaltsstoff und Fixdosiskombinationen) – metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-Azidose (EPITT-Nr. 20105)**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, einschließlich der Daten in EudraVigilance und der Literatur, stimmt der PRAC überein, dass die die Produktinformationen aller paracetamolhaltigen Arzneimittel (Einzelwirkstoff und Fixdosiskombinationen) geändert werden sollten, um zusätzliche Klarheit über das Risiko einer HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose zu schaffen. Der PRAC berücksichtigte die Anmerkungen zu der vorgeschlagenen Änderung der Produktinformationen, die von den Zulassungsinhabern von Paracetamol (Einzelwirkstoff und Fixdosiskombinationen) eingereicht wurden: Haleon; Upsa SAS; Opella Healthcare; Teva; Zentiva; Laboratoires SMB; GlaxoSmithKline; Angelini Pharma; Stada und Johnson & Johnson.

Der PRAC hat beschlossen, dass die Zulassungsinhaber aller paracetamolhaltigen Arzneimittel (Einzelwirkstoff und Fixdosiskombinationen), einschließlich der im obigen Absatz genannten Zulassungsinhaber, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für HAGMA hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Fälle von HAGMA aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund

einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um eine Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2024**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Avelumab; Atezolizumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Retifanlimab; Tislelizumab; Toripalimab; Tremelimumab	20119	systemische Sklerodermie lokalierte Sklerodermie (Morphea)
Domperidon	20106	Hypertonie bei Patientinnen und Patienten mit Phäochromozytom
Izekizumab	20124	demyelinisierende Erkrankungen
Tegafur, Gimeracil, Oteracil	20115	Hyperammonämie

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. bis 31. Oktober 2024**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Eptinezumab; Erenumab; Fremanezumab; Galcanezumab	20077	Insomnie	H. Lundbeck A/S, Novartis Europharm Limited, TEVA GmbH, Eli Lilly Nederland B.V.: Routine-Pharmakovigilanz

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 30 September–3 October 2024 PRAC meeting. 28 October 2024. EMA/PRAC/449363/2024; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-30-september-3-october-2024-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-30-september-3-october-2024-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 30. SEPTEMBER BIS 03. OKTOBER 2024

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. September bis 03. Oktober 2024

keine

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. September bis 03. Oktober 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adagrasib	20112	Thrombozytopenie
Mogamulizumab	20113	Kolitis
Oxytetracyclinhydrochlorid, Hydrocortisonacetat Polymyxin-B-Sulfat (Ohr-/Augen-Tropfen/-Suspension/-Salbe)	20120	Hörstörungen sowie Störungen des Gleichgewichtsorgans

#### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. September bis 03. Oktober 2024

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Eptinezumab; Erenumab; Fremanezumab; Galcanezumab	20074	erektile Dysfunktion	H. Lundbeck A/S, Novartis Europharm Limited, Teva GmbH, Eli Lilly Nederland B.V.: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 2–5 September 2024 PRAC meeting. 30 September 2024, EMA/PRAC/373353/2024; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2024-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2024-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 02. BIS 05. SEPTEMBER 2024

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2024

##### Medroxyprogesteronacetat (MPA) – Meningoem (EPITT Nr. 20030)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich des von den Zulassungsinhabern vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber aller injizierbaren Formulierungen sowie oralen Formulierungen mit mindestens 100 mg Wirkstoffgehalt innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der Empfehlung des PRAC Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für ein Meningoem hinzuweisen und dieses in den Gegenanzeigen sowie als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Es wurden Fälle von Meningeomen (einzel und multipel) bei Patientinnen, die über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre) mit Medroxyprogesteronacetat behandelt worden waren, berichtet. Patientinnen, die mit Medroxyprogesteronacetat behandelt werden, sollten entsprechend der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome eines Meningeoms überwacht werden.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2024**

Wirkstoff	EPIIT	Signal
Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Empagliflozin; Empagliflozin, Metformin; Empagliflozin, Linagliptin; Ertugliflozin; Ertugliflozin, Metformin; Ertugliflozin, Sitagliptin; Saxagliptin, Dapagliflozin	20111	Sarkopenie
Lenvatinib	20108	Tumorlysesyndrom
Lisocabtagen maraleucel	20109	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Sacubitril, Valsartan	20097	Myoklonie

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 02. bis 05. September 2024**

Wirkstoff	EPIIT	Signal	Vorgehen
Medroxyprogesteron-acetat	20030	Meningiom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassungsinhaber von injizierbaren Formulierungen sowie oralen Formulierungen mit mindestens 100 mg Wirkstoffgehalt</li> <li>• Pfizer Limited</li> <li>• Zulassungsinhaber von niedrigdosierten oralen Formulierungen (&lt;100 mg) und Kombinationspräparaten: s.o. Verteilung eines Rote-Hand-Briefs (DHPC) Durchführung einer gezielten Follow-up-Befragung</li> </ul>

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)  
 – Draft agenda for the meeting on 25–28 November 2024.  
 02 September 2024, EMA/  
 PRAC/323875/2024; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-november-2024\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-november-2024_en.pdf)

**Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 25. bis 28.11.2024 (aus Tagesordnung)**

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Adalimumab (EPITT 20126)	paradoxe Hidradenitis
Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil (EPITT 20121)	Trigeminusneuralgie
Regorafenib (EPITT 20123)	nephrotisches Syndrom
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Azathioprin (EPITT 20091)	nichtzirrhotische portale Hypertension/ portosinusoidale Gefäßerkrankung
Doxycyclin (EPITT 19997)	Suizidalität, notwendige Intervention Dritter (s. Meeting highlights unten)
Stickstoffoxid (EPITT 20086)	Lungenödem bei Patienten mit venöser Verschlusskrankheit
Risperidon (EPITT 20085)	Medikationsfehler verbunden mit versehentlichen Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit Risperidon 1 mg/ml orale Lösung
Rosuvastatin (EPITT 20084)	tubulo-interstitielle Nephritis
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
Anakinra	systemische Amyloidose

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 November 2024. 29 November 2024; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024)

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

#### Doxycyclin: Derzeit verfügbare Informationen weisen nicht auf einen Zusammenhang mit Suizidgefahr hin

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die derzeit verfügbaren Informationen nicht ausreichen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme des Antibiotikums Doxycyclin und dem Risiko von Suizidgefahr zu belegen.

Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum, das häufig zur Behandlung einer Vielzahl von bakteriellen Infektionen eingesetzt wird, wie Akne, Harnwegsinfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, Zahninfektionen und Hautinfektionen. Es wird auch zur Prophylaxe bestimmter Infektionen wie Malaria eingesetzt.

Aufgrund von Fällen, die der zuständigen finnischen Behörde gemeldet wurden, sowie weiterer Fälle aus EudraVigilance und der medizinischen Fachliteratur, wurde ein Sicherheitssignal bezüglich des Risikos von Suizidalität, Suizidgedanken oder -handlungen für Doxycyclin ausgegeben.

Der PRAC begann seine Überprüfung im November 2023 und forderte die Inhaber von Marktzulassungen für Doxycyclin auf, ein kumulatives Review aus allen relevanten Quellen zu erstellen.

Der PRAC forderte außerdem eine Studie auf der Grundlage von Versorgungsdaten, die Daten aus elektronischen Gesundheitsakten und Krankheitsregistern beinhaltet, über DARWIN EU an, um die Bewertung des Signals zu ermöglichen. Nach der Überprüfung aller verfügbaren Informationen aus Spontanmeldungen, der Literatur, der Diskussion über mögliche Wirkmechanismen und der über DARWIN EU durchgeföhrten Studie kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Informationen nicht ausreichen, um einen Kausalzusammenhang zu begründen, und dass keine Aktualisierung der Produktinformationen von Doxycyclin erforderlich ist.

Selbstmordbezogene Ereignisse im Zusammenhang mit Doxycyclin werden genau überwacht und alle neuen Erkenntnisse werden regelmäßigen im Rahmen des periodischen Sicherheitsberichts (Periodic Safety Update Report; PSUR) erörtert.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 November 2024. 29 November 2024; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024)

#### Fezolinetant (Veoza): Neue Empfehlungen zur Minimierung des Risikos von Leberschäden

Der PRAC hat einer direct healthcare professional communication (DHPC, Rote-Hand-Brief) zugestimmt, die über das Risiko von arzneimittelinduzierten Leberschäden (DILI) im Zusammenhang einer Therapie mit Fezolinetant (Veoza) informiert, und empfiehlt die Überwachung der Leberfunktion vor und während der Behandlung.

Veoza ist ein Arzneimittel zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer vasomotorischer Symptome (auch als Hitzewallungen oder Nachtschweiß bezeichnet), die mit den Wechseljahren verbunden sind.

Der PRAC prüfte ein Review über das mögliche Risiko von Fezolinetant, eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung zu verursachen, auf der Grundlage von Informationen aus allen verfügbaren Quellen, einschließlich Berichten über vermutete Nebenwirkungen und in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Studien.

Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die Veoza einnahmen, über einen starken Anstieg der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ( $> 10 \times$  Obergrenze des Normalwerts) bei gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin und/oder alkalischer Phosphatase (ALP) berichtet. In einigen Fällen waren erhöhte Leberwerte mit Anzeichen oder Symptomen verbunden, die auf eine Leberschädigung hindeuten, wie z.B. Müdigkeit, Juckreiz, Gelbsucht, dunkler Urin, verminderter Appetit oder Bauchschmerzen.

Der PRAC empfiehlt, vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests durchzuführen. Während der ersten drei Monate der Behandlung müssen monatliche Leberfunktionstests durchgeführt werden, danach nach klinischer Beurteilung. Während der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden, wenn Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hindeuten. Die Überwachung der Leberfunktion sollte so lange aufrechterhalten werden, bis sich die Werte normalisiert haben.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 September–3 October 2024. 4 October 2024; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-september-3-october-2024](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-september-3-october-2024)

### **Levetiracetam: Risiko von Medikationsfehlern durch Änderung der Dosierspritze für Keppra und Levetiracetam UCB Lösung zum Einnehmen**

Keppra und Levetiracetam UCB sind Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, die allein oder als Zusatz zu einem anderen Antiepileptikum eingesetzt werden.

Der PRAC erörterte eine direct healthcare professional communication (DHPC, Rote-Hand-Brief) bezüglich einer Änderung der Dosierspritze, die in der Produktverpackung von Keppra und Levetiracetam UCB 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen für Kinder im Alter von sechs Monaten bis vier Jahren (150-ml-Flasche) enthalten ist. Die 3-ml-Dosierspritze wird durch eine 5-ml-Dosierspritze ersetzt. Das DHPC wird die medizinischen Fachkräfte über das potenzielle Risiko von Medikationsfehlern aufgrund der Änderung des Volumens der Dosierspritze informieren.

Bei der Verschreibung und Abgabe von Levetiracetam (Keppra und Levetiracetam UCB) als Lösung zum Einnehmen mit der neuen 5-ml-Spritze sollten Angehörige der Heilberufe die Pflegekräfte über die Änderung des Volumens der Dosierspritze informieren. Pflegekräfte sollten darüber informiert werden, dass die neue 5-ml-Spritze zwar alle 0,1 ml graduiert ist, aber im Vergleich zur 3-ml-Spritze zusätzliche Graduierungen von 0,25 ml aufweist. Pflegekräfte sollten über die richtige Dosierung und die Dosierung mit der 5-ml-Spritze aufgeklärt werden. Pflegekräfte sollten angewiesen werden, die Anweisungen in der Packungsbeilage zu lesen, um zu erfahren, wie sie Anzeichen und Symptome einer Levetiracetam-Überdosierung erkennen und was in dieser Situation zu tun ist.

Die DHPC für Keppra und Levetiracetam von UCB wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach der Annahme wird die DHPC von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die medizinischen Fachkräfte verteilt und auf der EMA-Webseite „Direct healthcare professional communications“ sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht. Weitere Informationen finden Sie in den Meeting highlights (s. o.).

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 02. bis 05. September, 30. September bis 03. Oktober, 28. bis 31. Oktober und 25. bis 28. November 2024 statt.

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



# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 28.11.2024 METAMIZOLHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKO FÜR AGRANULOZYTOSE

Die Produktinformationen des Schmerzmittels Metamizol sollen aktualisiert werden, um das Bewusstsein für das bekannte Risiko für Agranulozytose zu schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

## 28.11.2024 NIMODIPIN: NEUE WECHSELWIRKUNG MIT AZOL-ANTIMYKOTIKA

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Hypoxie, einschließlich in einigen Fällen eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Nimodipin und Hypoxie zumindest für eine begründete Möglichkeit.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

## 28.11.2024 HYDROCHLOROTHIAZID/NEBIVOLOL: HYPOGLYKÄMIE BEI GLEICHZEITIGER ANWENDUNG VON BETABLOCKERN UND SULFONYLHARNSTOFFEN

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zum Risiko für Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid/Nebivolol mit Sulfonylharnstoffen und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus sollen die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Hydrochlorothiazid/Nebivolol enthalten, entsprechend geändert werden. Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der PRAC-Empfehlung zu.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

## 25.11.2024 CLEVIDIPIN: ANSTIEG DER TRIGLYCERIDE IM BLUT

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat einen Kausalzusammenhang zwischen Clevidipin und dem Anstieg der Triglyceride im Blut zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clevidipin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

## 22.11.2024 AIRBUFO FORSPIRO 160 µG/4,5 MG UND 320 µG/9 MG: MÖGLICHE FEHLENDE DOSISABGABE AB DER ERSTEN BENUTZUNG

Die Firma Sandoz GmbH informiert über eine mögliche fehlende Dosisabgabe bei mehreren Chargen des Airbufo Forspiro. Laut Firma ist der mechanische Defekt ab der ersten Verwendung erkennbar, da der Blisterteststreifen unbeweglich bleibt. Die Firma bittet Apothekerinnen und Apotheker sowie Patienten, auf eine Funktionsprüfung des Inhalators vor dem Bedarfsfall hinzuweisen oder diese selbst vorzunehmen. Weitere Informationen dazu finden Sie auch auf der Seite der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK):

[www.abda.de/fuer-apotheker/ärzneimittelkommission/amk-nachrichten/](http://www.abda.de/fuer-apotheker/ärzneimittelkommission/amk-nachrichten/)

[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)