

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2023

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Sicherere Arzneimittel durch die Nutzung von Real World Data 03

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021 04

## FORSCHUNG

Nutzung von Registerdaten für regulatorische Entscheidungsfindung 15

## NEUES IN KÜRZE

Forschungsdatenzentrum Gesundheit, European Health Data Space und DARWIN EU® – neue Chancen für die Arzneimittelforschung mit Real World Data 23

## PRAC-MELDUNGEN

Pharmakologischer Einfluss von steroidalen Sexualhormonen auf die Entstehung von psychischen Erkrankungen 26

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Meldungen aus BfArM und PEI 31

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2023 34

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 38

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 43

### 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 Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [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)

## // Sicherere Arzneimittel durch die Nutzung von Real World Data //

Liebe Leserinnen und Leser,

weltweit und auf vielfältige Weise werden heute Gesundheitsdaten generiert. Diese Daten bieten dem Europäischen Netzwerk für Arzneimittelregulierung ein enormes Potenzial, insbesondere, um regulatorische Entscheidungen auf der Grundlage von Evidenz aus der medizinischen Praxis zu treffen. Als Teil dieses Netzwerks arbeiten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut aktiv an der Entwicklung von Konzepten, die eine effiziente Nutzung dieser Daten ermöglichen.

In dieser Ausgabe möchten wir Ihnen anhand zweier konkreter Aktivitäten unserer Behörden die Möglichkeiten dieser Strukturen und Techniken näherbringen.

Mit dem Aufbau des Forschungsdatenzentrums (FDZ) Gesundheit am BfArM und des European Health Data Space (EHDS) können die Potenziale von Gesundheitsdaten aus dem Versorgungskontext zukünftig besser genutzt werden. Diese Infrastrukturen werden in Europa und insbesondere in Deutschland einen zeitnahen und sicheren Zugang zu diesen Daten für die Versorgungsforschung ermöglichen. Damit werden völlig neue Möglichkeiten für wissenschaftliche Analysen im Bereich der Arzneimittelregulation geschaffen.

Über die vergangenen Jahre hat die Nutzung von Registerdaten bei der Beantwortung von Fragen zur Arzneimittelsicherheit und zur Wirksamkeit von Arzneimitteln vermehrt an Bedeutung gewonnen. Infolgedessen griff die Netzwerkstrategie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Vertreter der nationalen Zulassungsbehörden (HMA) das Thema der Registerdatennutzung zum verbesserten Schutz der öffentlichen Gesundheit im Jahr 2020 auf. Registerdaten finden zum Beispiel Anwendung bei Studien zu Arzneimitteln für seltene Krankheiten und bei Studien zu speziellen Patientenpopulationen wie der Arzneimittelexposition bei Schwangeren. Bei der Durchführung von registerbasierten Studien stellen sich vielfältige Fragen, die u. a. das Auffinden geeigneter Datenquellen, die Nutzung bestehender Register oder die Etablierung neuer Register betreffen. Im Beitrag wird eine Übersicht über aktuelle Initiativen zur Verbesserung der Nutzung von Registerdaten für regulatorische Zwecke auf europäischer und nationaler Ebene gegeben.

Wir sind davon überzeugt, dass die Beiträge zum aktuellen praktischen Einsatz von Real World Data in unseren Behörden zur Beantwortung von Fragen der Arzneimittelsicherheit auf Ihr Interesse stoßen werden, und stehen Ihnen für Rückfragen und wissenschaftliche Kooperationen gerne zur Verfügung.

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

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfstoffen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen vorgestellt. Dabei wurden Verdachtsmeldungen zu allen in Deutschland zugelassenen und vermarkteten Impfstoffen mit Ausnahme der COVID-19-Impfstoffe ausgewertet.**

### **METHODIK**

Das Paul-Ehrlich-Institut hat Meldungen eines Verdachts einer Impfstoffnebenwirkung bzw. Impfkomplication aus seiner relationalen Nebenwirkungsdatenbank im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2021 aus Deutschland ausgewertet. Ausgenommen wurden Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen, die das Paul-Ehrlich-Institut zuvor bereits in Sicherheitsberichten sowie im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit zusammengefasst hat ([www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe](http://www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe)).

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärzte bzw. Leiter von Apotheken, die Impfungen durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen, d. h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Das zuständige Gesundheitsamt wiederum meldet unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut weiter. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, da Apotheker und Ärzte eine standesrechtliche Verpflichtung der Meldung von Nebenwirkungsverdachtsfällen haben. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die Meldungen aus Deutschland gehen von dort ans Paul-Ehrlich-Institut. Die Fachkreise sowie geimpfte Personen bzw. deren Angehörige können Verdachtsfälle dem Paul-Ehrlich-Institut auch direkt melden. Meldungen können per Post, E-Mail oder elektronisch über das Meldeportal ([www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de)) erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Verdachtsfallmeldungen aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt. Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen zum selben Verdachtsfall aus verschiedenen Quellen) ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einer Meldung zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen bzw. Nebenwirkungen kumulativ dar. Änderungen der Anzahl der Meldungen, des Schweregrades sowie der Bewertung des Zusammenhangs einer Reaktion mit der erfolgten Impfung können sich im Laufe der Zeit durch zusätzliche Informationen zur Meldung bzw. zur wissenschaftlichen Datenlage ergeben.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere Reaktionen berichtet werden). Durch Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat zudem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) definiert. Grundlage war die Liste unerwünschter Ereignisse der Brighton Collaboration für COVID-19-Impfstoffe,<sup>1</sup> die für Nicht-COVID-19-Impfstoffe modifiziert wurde.

Das Paul-Ehrlich-Institut bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach den Kriterien der WHO<sup>2</sup> (siehe dazu auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014<sup>3</sup>). Die WHO führt dazu aus:

„Die Kausalitätsbewertung ist die systematische Überprüfung von Daten zu einem berichteten unerwünschten Ereignis nach Impfung; sie zielt darauf ab, die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem/den verabreichten Impfstoff(en) zu bestimmen.

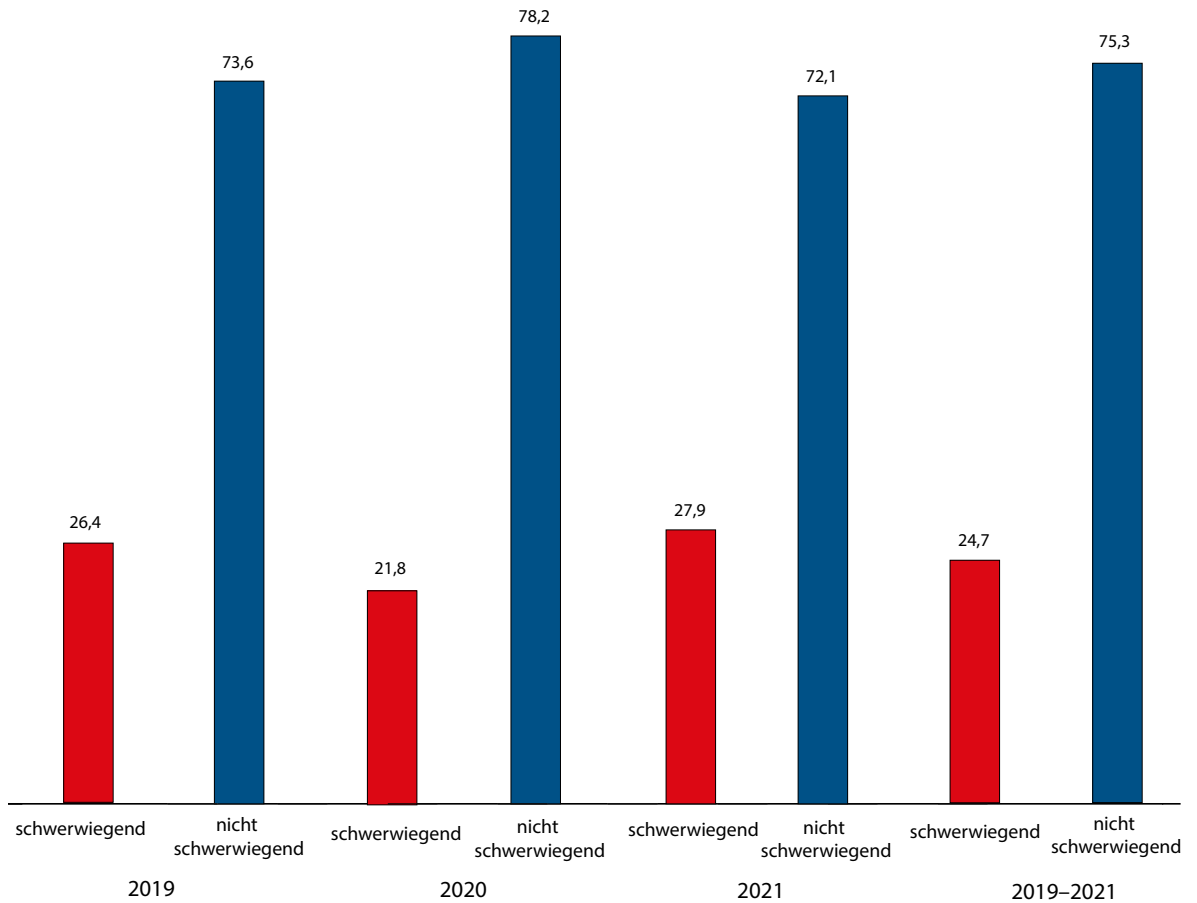
Die Kausalitätsbewertung beweist oder widerlegt in der Regel nicht den Zusammenhang zwischen einem Ereignis und der Impfung, sondern soll dabei helfen, den Grad der Gewissheit eines solchen Zusammenhangs zu bestimmen. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang oder das Fehlen eines Zusammenhangs kann für ein einzelnes Ereignis oft nicht festgestellt werden.“<sup>2</sup>

## AUSWERTUNG

In den Jahren 2019 bis 2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 14.253 Meldungen über Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Gabe unterschiedlicher Impfstoffe zum Schutz vor unterschiedlichsten Infektionskrankheiten.

Abbildung 1 auf Seite 5 zeigt, dass der prozentuale Anteil von Verdachtsfallmeldungen von schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung in den genannten drei Jahren relativ konstant geblieben ist.

**Abbildung 1: Prozentualer Anteil an allen Einzelfallberichten über schwerwiegende bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen nach Impfung pro Jahr in den Jahren 2019 bis 2021 sowie für die Jahre 2019 bis 2021 zusammengefasst**



In 2.284 Fallberichten der insgesamt 14.253 gemeldeten Verdachtsfälle wurde keine Altersangabe gemacht. Eine Übersicht der Meldungen nach Altersgruppe, Geschlecht, Schweregrad, Ausgang der Reaktionen (auf Fallebene), Meldequelle sowie die Einzelfallbewertung durch das Paul-Ehrlich-Institut bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Dabei werden Meldungen ohne Altersangabe oder Hinweis auf die Altersgruppe in Tabelle 2 dargestellt. Es ist nicht zweifelsfrei auszuschließen, dass sich darunter auch Meldungen zu Kindern oder Jugendlichen befinden.

**Tabelle 1: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) bei Kindern und Jugendlichen nach Altersgruppe in den Jahren 2019 bis 2021**

Auswertung 2019–2021	12–17 Jahre	2–11 Jahre	0–23 Monate	alle Kinder
gesamt	701 (100 %)	1.740 (100 %)	1.643 (100 %)	4.084 (100 %)
schwerwiegend (%)	193 (27,5 %)	487 (28,0 %)	732 (44,6 %)	1.412 (34,6 %)
nicht schwerwiegend*(%)	508 (72,5 %)	1.253 (72 %)	911 (55,4 %)	2.672 (65,4 %)
<b>Auswertung nach Geschlecht</b>				
weiblich (%)	405 (57,8 %)	768 (44,1 %)	739 (45,0 %)	1.912 (46,8 %)
männlich (%)	274 (39,1 %)	827 (47,5 %)	808 (49,2 %)	1.909 (46,7 %)
keine Angaben (%)	22 (3,1 %)	145 (8,3 %)	96 (5,8 %)	263 (6,4 %)
<b>Auswertung nach Ausgang der Reaktion auf Fallebene</b>				
wiederhergestellt (%)	251 (35,8 %)	657 (37,8 %)	768 (46,7 %)	1.676 (41,0 %)
nicht wiederhergestellt (%)	209 (29,8 %)	450 (25,9 %)	417 (25,4 %)	1.076 (26,3 %)
Besserung (%)	31 (4,4 %)	89 (5,1 %)	64 (3,9 %)	184 (4,5 %)
bleibender Schaden (%)	37 (5,3 %)	71 (4,1 %)	49 (3,0 %)	157 (3,8 %)
Todesfall (%)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)	12 (0,7 %)	19 (0,5 %)
unbekannt (%)	172 (24,5 %)	467 (26,8 %)	333 (20,3 %)	972 (23,8 %)
<b>Auswertung nach Bewertung auf Fallebene</b>				
konsistent (%)	343 (48,9 %)	879 (50,5 %)	945 (57,5 %)	2.167 (53,1 %)
inkonsistent (%)	131 (18,7 %)	253 (14,5 %)	201 (12,2 %)	585 (14,3 %)
nicht klassifizierbar/ unbestimmt (%)	227 (30,4 %)	608 (35,0 %)	497 (31,3 %)	1.332 (32,6 %)
<b>Auswertung nach Meldequelle</b>				
betroffene Person, Bürger, Angehörige (%)	35 (5,0 %)	124 (7,1 %)	36 (2,2 %)	195 (4,8 %)
Ärzte, Apotheker-/Arznei- mittelkommissionen (%)	400 (57,1 %)	977 (56,1 %)	1.122 (68,3 %)	2.499 (61,2 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter (%)	6 (0,9 %)	16 (0,9 %)	33 (2,0 %)	55 (1,3 %)
Zulassungsinhaber (%)	260 (37,1 %)	623 (35,8 %)	452 (27,5 %)	1.335 (32,7 %)

**Tabelle 2: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) nach Alter und Geschlecht in den Jahren 2019 bis 2021 bei Erwachsenen**

Auswertung 2019–2021	65 Jahre und älter	18–64 Jahre	keine Altersangabe
Fälle (gesamt)	2.781 (100 %)	5.104 (100 %)	2.284 (100 %)
schwerwiegend (%)	560 (20,1 %)	1.121 (22,0 %)	417 (18,3 %)
nicht schwerwiegend (%)	2.221 (79,9 %)	3.983 (78,0 %)	1.867 (81,7 %)
<b>Auswertung nach Geschlecht</b>			
weiblich (%)	1.771 (63,7 %)	3.519 (68,9 %)	1.106 (48,4 %)
männlich (%)	905 (32,5 %)	1.427 (28,0 %)	653 (28,6 %)
keine Angaben (%)	105 (3,8 %)	158 (3,1 %)	525 (23,0 %)
<b>Ausgang auf Fallebene</b>			
wiederhergestellt (%)	1.106 (39,8 %)	1.873 (36,7 %)	656 (28,7 %)
nicht wiederhergestellt (%)	746 (26,8 %)	1.508 (29,6 %)	333 (14,6 %)
Besserung (%)	157 (5,6 %)	297 (5,8 %)	107 (4,7 %)
bleibender Schaden (%)	35 (1,3 %)	248 (4,9 %)	31 (1,4 %)
Todesfall (%)	33 (1,2 %)	11 (0,2 %)	11 (0,5 %)
unbekannt (%)	704 (25,3 %)	1.167 (22,9 %)	1.146 (50,2 %)
<b>Bewertung auf Fallebene</b>			
konsistent (%)	1.164 (41,9 %)	2.513 (49,2 %)	899 (39,4 %)
inkonsistent (%)	227 (8,2 %)	598 (11,7 %)	136 (6,0 %)
nicht klassifizierbar/ unbestimmt (%)	1.390 (49,9 %)	1.993 (39,0 %)	1.249 (54,7 %)
<b>Auswertung nach Meldequelle</b>			
betroffene Person, Bürger, Angehörige	79 (2,8 %)	382 (7,5 %)	106 (4,6 %)
Ärzte, Apotheker-/ Arzneimittelkommissionen	1.305 (46,9 %)	2.651 (51,9 %)	396 (17,3 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter	22 (0,8 %)	46 (0,9 %)	7 (0,3 %)
Zulassungsinhaber	1.375 (49,4 %)	2.025 (39,7 %)	1.775 (77,7 %)

Es fällt auf, dass vergleichsweise mehr Meldungen erwachsene Frauen als Männer betreffen. Diese Überzahl des weiblichen Geschlechts bei den Verdachtsfallmeldungen wurde bereits bei COVID-19-Impfstoffen gesehen (Bulletin 4/2022<sup>4</sup>). Ähnlich wie bei COVID-19-Impfstoffen vermindert sich der scheinbare Unterschied deutlich, wenn dem Paul-Ehrlich-Institut schwerwiegende Verdachtsfälle von Angehörigen der Gesundheitsberufe (Ärzte/Apotheker) berichtet wurden. Es ist unklar, ob Frauen berichtsfreudiger sind oder tatsächlich im Vergleich zu Männern mehr unerwünschte (zumeist nicht schwerwiegende) Reaktionen nach Impfung entwickeln.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die geschlechtsspezifische Analyse der Meldungen wegen der zumeist bei Mädchen erfolgten HPV-Impfung komplexer.



Die meisten Verdachtsfälle (n= 1.394) bei Kindern wurden erwartungsgemäß nach Impfung mit Sechsfachimpfstoffen berichtet. Bei Erwachsenen (einschließlich Personen ohne Altersangabe) war in ca. 35 Prozent der Verdachtsfallmeldungen der rekombinante, adjuvantierte Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie verimpft worden.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die 20 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen. Verdachtsfälle zu der Nebenwirkung Herpes zoster wurden überwiegend nach einer Impfung gegen Herpes zoster gemeldet (mehr Informationen hierzu im Kapitel „Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach rekombinantem, adjuvantierten Herpes-zoster-Impfstoff“).

**Tabelle 3: Die 20 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen (alle Impfstoffe, alle Altersgruppen)**

Nebenwirkung	Anzahl	Prozent aller Nebenwirkungen
Fieber	2.418	5,38
Schmerzen an der Impfstelle	1.450	3,23
Kopfschmerz	1.422	3,16
Schmerz in einer Extremität	1.084	2,41
Ausschlag	1.057	2,35
Ermüdung	964	2,15
Erythem an der Impfstelle	880	1,96
Schüttelfrost	846	1,88
Schwellung an der Impfstelle	843	1,88
Herpes zoster*	745	1,66
Myalgie	732	1,63
Erythem	690	1,54
Übelkeit	645	1,44
Schmerz	627	1,40
grippeähnliche Erkrankung	600	1,34
Arthralgie	577	1,28
Unwohlsein	546	1,21
Pruritus	538	1,20
Schwindelgefühl	498	1,11
Erbrechen	495	1,10
Asthenie	448	1,00
<b>Reaktionen insgesamt</b>	<b>44.941</b>	

\* berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden

### AUSGANG DER GEMELDETEN VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN

Bei 42,4 Prozent aller Einzelfallberichte waren die betroffenen Personen vollständig genesen bzw. auf dem Wege der Besserung, 25,7 Prozent waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt und bei 28,0 Prozent war der Ausgang der unerwünschten Reaktionen unbekannt. In 3,3 Prozent

der gemeldeten Fäll wurde ein bleibender Schaden nach Impfung berichtet. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt 72 Meldungen mit einem tödlichen Ausgang (0,5 % der Meldungen), davon 19 bei Kindern und Jugendlichen, elf bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und 33 bei Personen über 65 Jahren. In neun Einzelfallberichten gab es keine Altersangabe. In keinem einzigen Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache als „konsistent“ bewertet, da andere Ursachen, z. B. Komplikationen der Grunderkrankungen, wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand nach Impfung nicht plausibel war oder insgesamt wichtige klinische Informationen fehlten, sodass der kausale Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschten Reaktionen nicht beurteilt werden konnte.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 471 Verdachtsfälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 3,3 Prozent aller dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle. Bei 17 Einzelfallberichten wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung vom Paul-Ehrlich-Institut nach WHO-Kriterien als „konsistent“ bewertet. Dies waren vier Meldungen über ein Granulom mit Narbenbildung, zwei Fälle einer Invagination nach Rotavirusimpfung und fünf Meldungen über einen Abszess an der Injektionsstelle (zwei davon steril). Auch in den Jahren 2019 bis 2021 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut Verdachtsfallmeldungen einer Narkolepsie nach Impfung gegen die sogenannte Schweinegrippe mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix bei Personen, die in den Jahren 2009/2010 geimpft worden waren und im zeitlich plausiblen Abstand nach Pandemriximpfung eine Narkolepsie entwickelt hatten (sechs Einzelfallberichte). Narkolepsie ist eine bekannte, sehr seltene Nebenwirkung nach Impfung mit Pandemrix.<sup>5,6</sup> Bei allen anderen Fällen konnte das Paul-Ehrlich-Institut keinen Zusammenhang mit der Impfung sehen, z. T. auch, weil die Verdachtsfälle in den Meldungen lückenhaft dokumentiert waren.

### **VERDACHTSFÄLLE UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)**

Unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Impfstoff und unerwünschtem Ereignis durch das Paul-Ehrlich-Institut wurden Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ausgewertet (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Vom Paul-Ehrlich-Institut definierte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) nach Impfung**

AESI	Erwachsene	Kinder
Synkope	126	79
Atemstörung	98	48
Dyspnoe	95	57
Guillain-Barré-Syndrom	89	10
Krampfanfall	60	178
Verlust des Bewusstseins	51	47
Immunthyreoiditis	51	
multiple Sklerose	43	
anaphylaktische Reaktion	38	18
Optikusneuritis	32	

AESI	Erwachsene	Kinder
Thrombozytopenie	31	47
Arrhythmie	28	5
Enzephalitis	27	30
rheumatoide Arthritis	27	
anaphylaktischer Schock	26	9
Myokarditis	23	
chronisches Ermüdungssyndrom	21	
Fieberkrampf	20	
Hörsturz	20	
Fibromyalgie	19	
Myelitis	18	
Gesichtslähmung	17	7
Narkolepsie	17	
Vaskulitis	17	18
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	14	18
Hirnblutung	14	8
akute disseminierte Enzephalomyelitis	12	
apoplektischer Insult	12	
Thrombose	11	
Lungenembolie	10	
Erythema multiforme	9	8
Immunthrombozytopenie	6	17
Henoch-Schoenlein-Purpura	3	23
Fieberkrampf		211
Kawasaki-Syndrom		11

Die jeweilige Anzahl der Einzelfallberichte über bestimmte Symptome/Erkrankungen ist vor dem Hintergrund von mehr als 120 Millionen Impfungen (davon mehr als 40 Millionen Impfdosen von Kinderimpfstoffen) im Beobachtungszeitraum zu betrachten (Kalkulation der Impfdosen auf der Basis von IQVIA-Daten). Am häufigsten wurden bei Erwachsenen Synkopen berichtet. Diese Reaktionen sind nicht impfstoffspezifisch und als psychogene Reaktion bei Injektionen bekannt. Die meisten Meldungen bei Kindern bezogen sich auf Krampfanfälle mit und ohne Fieber. Krampfanfälle sind die häufigste pädiatrische neurologische Störung. Vier bis zehn Prozent der Kinder erleiden in den ersten 16 Lebensjahren mindestens einen Krampfanfall. Die Häufigkeit ist bei Kindern unter drei Jahren am höchsten, während sie bei älteren Kindern abnimmt.<sup>7</sup> Es ist bekannt, dass einige Impfstoffe bei jungen Kindern zu Fieberkrämpfen führen können. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass Impfstoffe bei Kindern eine Epilepsie auslösen können.<sup>8</sup>

## VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN NACH GABE VON REKOMBINANTEM, ADJUVANTIERTEM HERPES-ZOSTER-IMPfstOFF

25 Prozent (n=3.567 Verdachtsfälle) aller Einzelfallberichte bei Erwachsenen (einschließlich Meldungen ohne Angabe des Alters) betraf im Beobachtungszeitraum von 2019 bis 2021 den Impfstoff Shingrix. Eine Übersicht über die berichteten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Shingrix gibt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Sonderauswertung Shingrix**

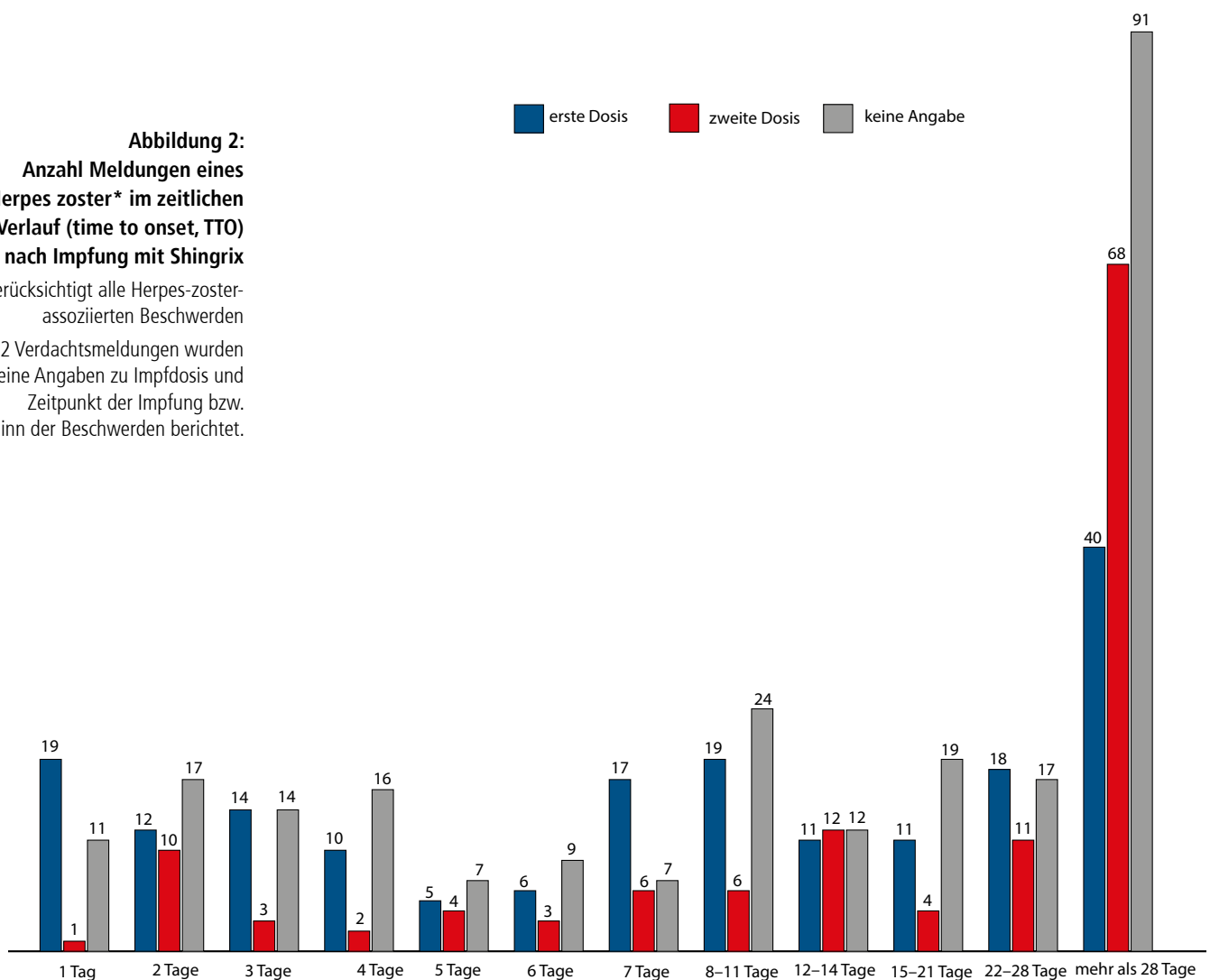
Auswertung 2019–2021	alle Fälle	Alter 18–64 Jahre	65 Jahre und älter	keine Altersangaben
Fälle (gesamt)	3.567 (100 %)	1.121 (100 %)	1.782 (100 %)	664 (100 %)
Mittelwert (Bereich)	66,6 (22–101)	57,8 (22–64)	73,5 (65–101)	
Median Alter (Jahre)	67	60	72	
schwerwiegend (%)	592 (16,6 %)	163 (14,5 %)	330 (18,5 %)	99 (14,9 %)
nicht schwerwiegend (%)	2.975 (83,4 %)	958 (85,5 %)	1.452 (81,5 %)	565 (85,1 %)
<b>Auswertung nach Geschlecht</b>				
weiblich (%)	2.237 (62,7 %)	785 (70,0 %)	1.154 (64,8 %)	298 (44,9 %)
männlich (%)	952 (26,7 %)	284 (25,3 %)	545 (30,6 %)	123 (18,5 %)
keine Angaben (%)	378 (10,6 %)	52 (4,6 %)	83 (4,7 %)	243 (36,6 %)
<b>Ausgang auf Fallebene</b>				
wiederhergestellt (%)	1.584 (44,4 %)	587 (52,4 %)	786 (44,1 %)	211 (31,8 %)
nicht wiederhergestellt (%)	742 (20,8 %)	226 (20,2 %)	452 (25,4 %)	64 (9,6 %)
Besserung (%)	178 (5,0 %)	57 (5,1 %)	100 (5,6 %)	21 (3,2 %)
bleibender Schaden (%)	19 (0,5 %)	4 (0,4 %)	14 (0,8 %)	1 (0,2 %)
Todesfall (%)	13 (0,4 %)	2 (0,2 %)	11 (0,6 %)	0
unbekannt (%)	1.031 (28,9 %)	245 (21,9 %)	419 (23,5 %)	367 (55,3 %)
<b>Bewertung auf Fallebene</b>				
konsistent (%)	1.228 (34,4 %)	437 (39,0 %)	582 (32,7 %)	209 (31,5 %)
inkonsistent (%)	231 (6,5 %)	66 (5,9 %)	142 (8,0 %)	23 (3,5 %)
nicht klassifizierbar/ unbestimmt (%)	2.108 (59,1 %)	618 (55,1 %)	1.058 (59,4 %)	432 (65,1 %)
<b>Auswertung nach Meldequelle</b>				
betroffene Person/Bürger/ Angehörige (%)	148 (4,2 %)	79 (7,0 %)	59 (3,3 %)	10 (1,5 %)
Ärzte/Apotheker/Arzneimit- telkommissionen (%)	18 (0,5 %)	10 (0,9 %)	8 (0,4 %)	0
Gesundheitsbehörden/Ämter (%)	1.323 (37,1 %)	458 (40,9 %)	798 (44,8 %)	67 (10,1 %)
Zulassungsinhaber (%)	2.078 (58,3 %)	574 (51,2 %)	917 (51,5 %)	587 (88,4 %)

In etwa 19,6 Prozent der Einzelfallberichte wurde über eine Herpes-zoster-Episode berichtet, zumeist aber kein virologischer Nachweis mitgeteilt, sodass nicht immer gesichert ist, dass es sich bei den beobachteten Hautläsionen tatsächlich um Herpes zoster handelte. Im Jahr 2020 hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Meldungen über Herpes zoster nach Impfung mit Shingrix im deutschen Ärzteblatt thematisiert.<sup>9</sup> Das Paul-Ehrlich-Institut hat zeitgleich eine Studie (Fallserie) zum Thema begonnen und zum Melden von Verdachtsfällen aufgerufen, deren Ergebnisse derzeit ausgewertet werden.<sup>10</sup>

Das Grundimmunisierungsschema von Shingrix besteht aus zwei Impfdosen. Klinische Prüfungen haben gezeigt, dass Shingrix zu einem hohen Impfschutz einen Monat nach der zweiten Impfdosis gegenüber Herpes-zoster-Episoden und Post-zoster-Neuralgie führt. Gleichwohl ist es wie auch bei anderen Impfstoffen möglich, dass nicht bei 100 Prozent aller geimpften Personen eine schützende Immunantwort (zumal nach nur einer Impfdosis) erzielt wird. Eine Auswertung der Verdachtsfälle eines Herpes zoster nach erster und zweiter Impfung mit Shingrix sowie nach dem Zeitintervall zwischen Impfung und Auftreten des Herpes zoster ergab keine auffallende zeitliche Häufung (Abbildung 2).

**Abbildung 2:**  
Anzahl Meldungen eines Herpes zoster\* im zeitlichen Verlauf (time to onset, TTO) nach Impfung mit Shingrix

\*berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden  
In 52 Verdachtsmeldungen wurden keine Angaben zu Impfdosis und Zeitpunkt der Impfung bzw. Beginn der Beschwerden berichtet.



## REFERENZEN

1. [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2\\_D2.1.2\\_V1.2\\_COVID-19\\_AE-SI-update-23Dec2020-review\\_final.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AE-SI-update-23Dec2020-review_final.pdf); December 2020
2. WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update, 16.04.2021; [www.who.int/publications/i/item/9789241516990](http://www.who.int/publications/i/item/9789241516990)
3. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 1/2014;1:31-34
4. Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 4/2022;29-34
5. Nohynek H et al.: AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS one* 2012; 7(3); e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536
6. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med*. 2017;34:71-83
7. Friedman M J, Sharieff G Q: Seizures in children. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):257-277
8. Craiu D et al.: Vaccination and childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;36:57-68
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ – Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung Literatur. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(26): A-1356 / B-1156
10. Studie zu Shingrix; [www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200415-shingrix-studie-herpes-zoster-aufruf.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200415-shingrix-studie-herpes-zoster-aufruf.html) und [www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0501-0600/0528.html](http://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0501-0600/0528.html)

Der Vergleich der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung in der geimpften Population mit der Zahl der im gleichen Zeitraum zufällig auftretenden Herpes-zoster-Episoden in einer (ungeimpften) Population ergab kein Signal für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung basierend auf der in Deutschland ermittelten Hintergrundinzidenz.<sup>11</sup>

19 Verdachtsmeldungen eines Guillain-Barré-Syndroms wurden dem Paul-Ehrlich-Institut im Beobachtungszeitraum berichtet, allerdings z. T. mit fehlenden klinischen Informationen, sodass eine abschließende Bewertung auf der Basis der in Deutschland spontan gemeldeten Verdachtsfälle nicht möglich war. In der Fachinformation zu Shingrix wird im Abschnitt „Warnhinweise“ darauf hingewiesen, dass in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (schätzungsweise drei Fälle pro Million verabreichter Dosen) während 42 Tagen nach der Impfung beobachtet wurde. Die verfügbaren Informationen reichen derzeit nicht aus, um einen Kausalzusammenhang mit Shingrix festzustellen. Weitere Beobachtung ist daher notwendig.

## FAZIT

In den Jahren 2019 bis 2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 14.253 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung/Impfkomplication nach Impfung gemeldet. 25 Prozent aller Einzelfallberichte betrafen den 2018 zugelassenen, rekombinanten, adjuvantierten Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster und in 19,6 Prozent der Verdachtsfallmeldungen wurde über einen Herpes zoster berichtet. Die Analysen des Paul-Ehrlich-Instituts ergaben kein Signal für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung.

Möglicherweise beruht der im Vergleich zu anderen Impfstoffen höhere Anteil von Verdachtsmeldungen nach Shingrix auf erhöhter Aufmerksamkeit und vermehrter Meldung, was insbesondere bei neu zugelassenen und/oder verwendeten Impfstoffen auch erwünscht ist, um potenzielle Risikosignale zeitnah zu detektieren und weiter untersuchen zu können.

Besonderes Augenmerk richtet das Paul-Ehrlich-Institut auf Verdachtsmeldungen eines Guillain-Barré-Syndrom nach Impfung mit Shingrix.

Insgesamt ergab sich auf der Basis der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen kein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe.

11. Ultsch B et al.: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ*. 2013;14(6):1015-1026

## // Nutzung von Registerdaten für regulatorische Entscheidungsfindung //

N. PFLANZ  
W. SEEMANN-ROCH  
S. BERGNER  
(BfArM)

Über die vergangenen Jahre hat die Nutzung von Registerdaten für die Arzneimittelforschung vermehrt an Bedeutung gewonnen. Folglich griffen im Jahr 2020 die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) und Vertreter der nationalen Zulassungsbehörden (Heads of Medicines Agencies, HMA) dies als Teil ihrer Netzwerkstrategie zum verbesserten Schutz der öffentlichen Gesundheit auf. Registerdaten gehören zu den sogenannten Real World Data (RWD) und können zur Beantwortung von Fragen zur Arzneimittelsicherheit und zur Untersuchung der Wirksamkeit von Arzneimitteln herangezogen werden. Registerdaten finden zum Beispiel Anwendung bei Studien zu Arzneimitteln für seltene Krankheiten und bei Studien zu speziellen Patientenpopulationen wie der Arzneimittelexposition bei Schwangeren. Bei der Durchführung von registerbasierten Studien stellen sich vielfältige Fragen, die u. a. das Auffinden geeigneter Datenquellen, die Nutzung bestehender Register oder die Etablierung neuer Register betreffen. Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über aktuelle Initiativen zur Verbesserung der Nutzung von Registerdaten für regulatorische Zwecke auf europäischer und nationaler Ebene.

### REGISTER ALS DATENGRUNDLAGE FÜR STUDIEN NACH DER ARZNEIMITTELZULASSUNG

Studien nach der Zulassung von Arzneimitteln dienen der Evaluation von Sicherheitsbedenken oder speziellen Aspekten zur Wirksamkeit, wenn diese vor der Arzneimittelzulassung nicht ausreichend untersucht werden konnten. Als mögliche Datenquelle finden dafür vermehrt Registerdaten Beachtung. Für Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation safety studies, PASS) hebt die EMA im GVP Modul VIII die Bedeutung von Registerdaten für Forschungsfragen u. a. mit Bezug zu seltenen Erkrankungen, seltenen Expositionen oder speziellen Patientenpopulationen hervor.<sup>1</sup> Auch in der EMA-Leitlinie für Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy studies, PAES) wird die Nutzung von Registern beschrieben.<sup>2</sup> Es besteht die Möglichkeit, für die Beantwortung verschiedener Fragestellungen zur Sicherheit und Wirksamkeit entweder neue Register zu etablieren oder auf bestehende Register zurückzugreifen. Letzteres bietet vor allem einen zeitlichen Vorteil. Für PASS und PAES, die im Rahmen der Zulassung beauftragt werden bzw. Teil von Risikomanagementplänen sind, erfolgt die Auswahl geeigneter Datenquellen vor Studiendurchführung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden.<sup>1,2</sup> Beispiele für Studien, welche die regulatorische Entscheidungsfindung unterstützen, sind im Studienkatalog des EU-PAS-Registers (European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies) enthalten.<sup>3</sup>

### EMA-LEITLINIE ZU REGISTERBASIERTEN STUDIEN

Im Oktober 2021 veröffentlichte die EMA Empfehlungen zur Durchführung registerbasierter Studien (Guideline on registry-based studies, EMA/426390/2021), die sich primär an pharmazeutische Unternehmen richtet.<sup>4</sup> Das übergeordnete Ziel der Leitlinie ist, eine höhere Qualität von Ergebnissen aus registerbasierten Studien zu erzielen. Von besonderem Interesse sind hierbei Studienergebnisse, die den Zulassungsbehörden weitergehende Informationen zu Sicherheits- und Wirksamkeitsprofilen von

Arzneimitteln liefern. Angesprochen werden in der Leitlinie insbesondere die Planung registerbasierter Studien und die Erstellung methodisch hochwertiger Studienprotokolle, u. a. bezüglich der Auswahl einer geeigneten Patientenpopulation, der Identifizierung relevanter Studienvariablen, der Sicherung der Datenqualität sowie Empfehlungen für die Datenanalyse. Außerdem gibt es Hinweise zu rechtlichen Verpflichtungen wie der Sammlung und Meldung von unerwünschten Arzneimittelereignissen, Datenschutz, Einverständniserklärungen zur Datennutzung sowie Aufbewahrungsfristen von Akten. Der Annex der EMA-Leitlinie widmet sich den Aspekten der guten wissenschaftlichen Praxis bei der Einrichtung und Verwaltung von Patientenregistern, die unter anderem bei EMA-Qualifizierungsgutachten von Registern (s. u.) berücksichtigt werden. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Inhalte der Leitlinie.

**Abbildung 1: Inhalte der EMA-Leitlinie zu registerbasierten Studien**

Quelle: <sup>4</sup>

Abgrenzung registerbasierter Studien von Registern
Planung registerbasierter Studien
Protokollgestaltung
Studienpopulation
Datensammlung
Datenqualität
Datenanalyse
Berichterstellung
Rechtliche Verpflichtungen
Annex: Empfehlungen für Registerbetreibende (Population, Variablen, Datenqualität, Registerorganisation, Datenübertragung)
Appendix: Checkliste zur Eignung von Registern für registerbasierte Studien, Sammlung und Meldung unerwünschter Nebenwirkungen, Kodierungsempfehlungen



## PATIENTENREGISTER

Für den Geltungsbereich der EMA-Leitlinie sind alle Patientenregister relevant, welche die Datengrundlage für registerbasierte Studien bilden können. Ein Patientenregister bezeichnet ein organisiertes System, in dem systematisch und kontinuierlich Daten und Informationen über eine Gruppe von Personen gesammelt werden, die durch eine bestimmte Krankheit (z. B. Krebs), einen bestimmten Zustand (z. B. eine Schwangerschaft) oder eine Exposition (z. B. die Einnahme eines Arzneimittels) definiert sind.<sup>5</sup> Eine schematische Übersicht über die verschiedenen Arten von Patientenregistern ist in Abbildung 2 dargestellt. Neben der EMA-Leitlinie beinhaltet u.a. auch der ENCePP-Methodenführer (ENCePP: Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology) eine Übersicht über verschiedene Patientenregistertypen.<sup>6</sup>

### Abbildung 2: Arten von Patientenregistern mit ausgewählten Beispielen

Quelle: erstellt nach<sup>6</sup><sup>22</sup>



Oftmals dienen Patientenregister der Beantwortung einer vorab festgelegten wissenschaftlichen, klinischen und/oder öffentlichen Gesundheitsfragestellung. Der Datenumfang eines Patientenregisters orientiert sich an den Kerndatenelementen, die für die Beantwortung dieser Fragestellungen notwendig und für die Definitionen und Kodierungssysteme festgelegt sind. Ziel eines Patientenregisters ist die einheitliche und umfangreiche Datenerhebung innerhalb einer Patientenpopulation. Dafür können sowohl bestehende Daten wie Krankenakten als auch neu erhobene Daten verwendet werden. Patientenregister bestimmen selbst Umfang und Frequenz der Datenerhebung und der Routineanalysen. Dabei kann die Auswertung in festgelegten Zeitabständen oder abhängig vom Zuwachs der Registerpopulation anhand von definierten Patientenzahlen erfolgen.

## REGISTERNETZWERKE

Patientenregister können sich zu Registernetzwerken zusammenschließen, wodurch die gemeinsame Analyse von Daten aus mehreren Registern ermöglicht wird. Registernetzwerke können entstehen, wenn mehrere Register miteinander kooperieren und ein gemeinsames Grundgerüst für die Datensammlung, das Datenmanagement und die Sicherung der Datenqualität etablieren. Beispiele hierfür sind das Netzwerk aus Multiple-Sklerose-Registern (Big Multiple Sclerosis Data Network) oder das Netzwerk zu neuromuskulären Erkrankungen TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease).<sup>7, 8</sup> Netzwerkooperationen können aufgrund von Forschungsvorhaben veranlasst oder ohne konkreten Projektbezug gebildet werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, Register miteinander zu verlinken. Bei der Verlinkung können nationale Registerlandschaften entstehen, die etwa Geburts- und Sterbedaten, Wohnort, Ausbildung, Beruf, Einkommen, Krankheitsdiagnosen, Krankenhausaufenthalte und Arzneimittelverordnungen auf Patientenebene zusammenführen. Die Nordischen Register in den skandinavischen Ländern umfassen die gesamte Population des jeweiligen Landes, wobei die einzelnen Register über die lebenslang gültige, persönliche Identifikationsnummer der Einwohner miteinander verknüpft sind.<sup>9</sup> Registerbeispiele für Dänemark sind u. a. das Nationale Patientenregister, die Dänischen Krebsregister, das Nationale Verschreibungsregister, das Studentenregister, Register zu Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder Hepatitis, das Bevölkerungsregister zur Ausbildung und Register zu Wohnen und Bauen.<sup>10</sup> Auch die englischen hausärztlichen CPRD-Daten (Clinical Practice Research Datalink) können über die Patientennummer des Nationalen Gesundheitsdienstes (National Health Service, NHS) mit Gesundheitsdatensätzen von Krankenhäusern (Hospital Episode Statistics, HES), Krebsregistern oder Datensätzen zu SARS-CoV-2 verknüpft werden.<sup>11</sup>

## REGISTERBASIERTE STUDIEN – ABGRENZUNG ZU PATIENTENREGISTERN

Patientenregister sind von registerbasierten Studien abzugrenzen. Definitionsgemäß charakterisieren sich registerbasierte Studien dadurch, dass sie zur Beantwortung spezifischer Forschungsfragen die Datenerfassungsinfrastruktur oder die Patientenpopulation eines oder mehrerer Patientenregister nutzen. Methodische Merkmale von registerbasierten Studien und Patientenregistern sind in der Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle: Methodische Merkmale zu registerbasierten Studien und Patientenregistern**Quelle: adaptiert nach <sup>4</sup>

Methodische Merkmale	Registerbasierte Studie	Patientenregister
Beobachtungszeitraum	Der Beobachtungszeitraum wird basierend auf den Studienzielen, dem Umfang der Datensammlung/-extraktion und der Datenauswertung bestimmt. Die Studiendauer kann einige Tage bis viele Jahre umfassen.	Patientenregister besitzen in der Regel eine Laufzeit von vielen Jahren. Oftmals ist das Beobachtungsende offengehalten.
Population	Die Studienpopulation orientiert sich an der Fragestellung der Studie. Basierend auf den Studienzielen kann ggf. auch nur eine Teilmenge der Gesamtregisterpopulation von Interesse sein.	In Patientenregistern wird die Aufnahme aller Patienten mit einer ausgewählten Krankheit, einer speziellen Patientencharakteristik oder einer bestimmten Exposition angestrebt.
Datensammlung	Maßgeblich für Art und Umfang der Datensammlung sind die Variablen, die für die Beantwortung der Studienfrage unerlässlich sind. Es werden vornehmlich Daten aus bestehenden Registern genutzt. Die Extraktion der Daten ist üblicherweise beschränkter als der Gesamtregisterumfang. Im Rahmen der Studie können zur Ergänzung ggf. auch neue Patientendaten zusätzlich erhoben werden.	Der Zweck eines Patientenregisters bestimmt den Umfang der Datensammlung und die Definition der Kerndatenelemente. Patientenregister können sich aus bestehenden Daten ebenso wie aus neu erhobenen Daten speisen.
Analysen	Die Datenanalyse folgt einem statistischen Analyseplan, der die statistischen Betrachtungen des Studienprotokolls ergänzt.	Die Routineauswertungen werden im Rahmen eines Registeranalyseplans nach Umfang und Frequenz verankert. Dabei kann die Auswertung in festgelegten Zeitabständen erfolgen oder in Abhängigkeit vom Zuwachs der Registerpopulation anhand von definierten Patientenzahlen.
Datenmanagement	Das studienspezifische Datenqualitätsmanagement wird prospektiv definiert.	Das registereigene Qualitätsmanagement wird prospektiv definiert und routinemäßig auf alle erhobenen Daten und Prozesse angewendet. Das Datenmanagement soll die Integrität, Vollständigkeit und Validierung der Registerdaten gewährleisten.

## EUROPÄISCHE BERATUNGSVERFAHREN ZU REGISTERN

Die EMA-Leitlinie verweist auf die bestehende Möglichkeit, sich vor der Durchführung registerbasierter Studien im Rahmen eines Beratungsverfahrens (EMA Scientific Advice Procedure) mit der EMA und/ oder den nationalen Zulassungsbehörden abzustimmen. Mit dieser Aufgabe ist auf EU-Ebene die Scientific Advice Working Party (SAWP) betraut.<sup>12</sup> Es werden Empfehlungen zur Nutzung einzelner Register oder Registernetzwerke sowie zur konkreten Studiendurchführung ausgesprochen. Informationen zur Initiierung eines solchen Konsultationsverfahrens stellt die EMA auf ihrer Website zur Verfügung.<sup>13</sup>

Die SAWP bearbeitet auch Anträge von Registerbetreibern für sogenannte Qualifizierungsprüfungen. Dabei handelt es sich um Bewertungsverfahren von Registern hinsichtlich ihrer Eignung als Datengrundlage für regulatorische Entscheidungsfindungen. Für Register mit hoher Qualität, u. a. in den Bereichen Rekrutierungsstrategie, Datenumfang, Datenqualität und Datenübertragung, stellt die EMA Qualifizierungsgutachten (Qualification opinions) aus. Dokumente von Qualifizierungsverfahren sind bei der EMA öffentlich einsehbar.<sup>14</sup> Im Juli 2022 ist beispielsweise das Verfahren zum Chorea-Huntington-Register zum Abschluss gekommen. Zu diesem Verfahren können unter anderem die Fragenlisten, der erste Bericht der SAWP<sup>15</sup> sowie der finale Qualifizierungsbericht eingesehen werden.<sup>16</sup> Für Register, die Potenzial für die Durchführung registerbasierter Studien für regulatorische Zwecke haben, aber kein Qualifizierungsgutachten erhielten, werden von der EMA die sogenannten „Letters of support“ veröffentlicht. Ein aktuelles Beispiel des Jahres 2022 stellt das Register für Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) dar.<sup>17</sup>

## DER REGISTERKATALOG DER EMA

Der von der EMA unterstützte Datenkatalog ist die ENCePP Resources Database, die Informationen zu unterschiedlichen Datenquellen wie Registern oder Krankenkassendatenbanken enthält. Die ENCePP Resources Database ermöglicht die Suche nach potenziellen (vor allem europäischen) Datenquellen, die für Studien zur Beantwortung von Forschungsfragen zur Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit verwendet werden können.<sup>3</sup> Neue Bestrebungen zu RWD auf europäischer Ebene verfolgen im Kern die Umsetzung des sogenannten FAIR-Prinzips (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable).<sup>18</sup> Dieses Prinzip besagt, dass für den bestmöglichen Einsatz von RWD bestehende Datenquellen für künftige Studien weiter erhalten und verfügbar bleiben sollen. Zudem soll der Austausch von Informationen mit anderen Datenquellen möglich sein, Software-Anforderungen zwischen Registerbetreibenden sollen kompatibel und die Datennutzung durch andere Forschende soll gestattet sein.<sup>19</sup> Zur besseren Beschreibung und Identifizierung von RWD-Datenquellen – zu denen auch Patientenregister zählen – veröffentlichten die EMA und die HMA im September 2022 einen Leitlinienentwurf zur Nutzung von Metadaten (Good Practice Guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources).<sup>20</sup> Die finale Metadatenliste soll anschließend in die Ausgestaltung der ENCePP Resources Database einfließen, um damit das Auffinden geeigneter Datenquellen für die Beantwortung von Forschungsfragen zu erleichtern.<sup>21</sup> Zudem wird eine jährliche Überarbeitung des Kataloges zur Gewährleistung der Aktualität angestrebt. Die Finalisierung dieser Leitlinie ist für Ende 2023 geplant.

## DIE DEUTSCHE REGISTERLANDSCHAFT

Neben der ENCePP Resources Database können auch nationale Quellkataloge genutzt werden, um geeignete Datenquellen zu identifizieren. Für Deutschland förderte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ein im Oktober 2021 beendetes Forschungsvorhaben, das Informationen über die bestehende deutsche Registerlandschaft zusammengetragen hat. Das „Gutachten zur Weiterentwicklung medizi-

**REFERENZEN**

1. EMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). 9 October 2017. Doc. Ref.: EMA/813938/2011 Rev 3; [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf)

2. EMA: EMA scientific guidance on post-authorisation efficacy studies (PAES). 22 December 2016. Doc. Ref.: EMA/PDCO/CAT/CMDh/PRAC/261500/2015; [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf)

3. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register); [www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp](http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp)

4. EMA: Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on registry-based studies. 22 October 2021. Doc. Ref.: EMA/426390/2021

5. EMA: Patient registries. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries) (Zugriff am 01.02.2023)

6. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP Release 30 June 2022): ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology, Revision 10. [www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml)

7. TREAT-NMD Neuromuscular Network Website (7 February 2023): Das Netzwerk TREAT-NMD. [www.treat-nmd.de/](http://www.treat-nmd.de/) (Zugriff am 07.02.2023)

8. Big Multiple Sclerosis Data Network Website. [bigmsdata.org/](http://bigmsdata.org/) (Zugriff am 07.02.2023)

9. Laugesen K et al.: Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. *Clinical Epidemiology*. 2021; 13:533-554; [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302231/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302231/)

10. Schmidt M et al.: The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research

nischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“ ist auf der Internetseite des BMG öffentlich einsehbar.<sup>22</sup> Das Gutachten verfolgt als Zielsetzung, die Registernutzung in Deutschland zu verbessern und Entwicklungsmöglichkeiten von Registern zu erkennen. Das Projekt beschreibt insgesamt 356 Register von 349 Organisationen, die in einer Registerdatenbank (Anhang M) veröffentlicht wurden. Diese Datenbank dient der Identifizierung potenzieller deutscher Datenquellen, die u. a. auch für die Beantwortung von Forschungsfragen in der Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit genutzt werden können. Basierend auf Selbstauskünften der kontaktierten Register liefert die Datenbank erstmals detaillierte Informationen zu Stamm- und Prozessdaten deutscher Register. Die Stammdaten beinhalten unter anderem den Namen des Registers, Informationen zum Träger und zum Registerbetreiber, Kontaktdaten sowie eine Unterteilung nach aktivem oder inaktivem Registerstatus. Ausgewählte Prozessdaten sind schematisch in Abbildung 3 dargestellt und reichen von Informationen zum Zweck des Registers über Auskünfte zur Registerlaufzeit bis hin zu Routine- und Sonderauswertungsoptionen.

**Abbildung 3: Ausgewählte Prozessdaten der Registerdatenbank des BMG**

Quelle: <sup>23</sup>



potential. *Clinical Epidemiology*. 17. November 2015; [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655913/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655913/)

11. CPRD: CPRD linked data. [cprd.com/cprd-linked-data](http://cprd.com/cprd-linked-data) (Zugriff am 07.02.2023)

12. EMA: Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party (SAWP): 12 November 2021. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Rev 16. (Zugriff am 07.02.2023)

13. EMA: Scientific advice and protocol assistance. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance) (Zugriff am 01.02.2023)

14. EMA: Opinions and letters of support on the qualification of novel methodologies for medicine development. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/novel-methodologies-biomarkers/opinions-letters-support-qualification-novel-methodologies-medicine-development](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/novel-methodologies-biomarkers/opinions-letters-support-qualification-novel-methodologies-medicine-development) (Zugriff am 01.07.2023)

15. EMA: DRAFT Qualification opinion for the use of Enroll-HD (a Huntington's disease patient registry) as a data source and infrastructure support for post-authorisation monitoring of medical products. 11 February 2022. Doc. Ref.: Case No.: EMA/SA/000005662

16. EMA: Qualification opinion of the use of Enroll-HD (a Huntington's disease patient registry) as a data source and infrastructure support for post-authorisation monitoring of medical products. 28 July 2022. Doc. Ref.: EMADOC-1700519818-828910

17. EMA: Letter of support for TREAT-NMD Core Dataset for Spinal Muscular Atrophy (SMA). 8 December 2022. Doc. Ref.: EMA-DOC-1700519818-958775; [www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-treat-nmd-core-dataset-spinal-muscular-atrophy-sma\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-treat-nmd-core-dataset-spinal-muscular-atrophy-sma_en.pdf)

## FAZIT

Patientenregister sind aufgrund ihres Potenzials zur Beantwortung regulatorischer Fragestellungen stärker ins Sichtfeld europäischer und nationaler Initiativen gerückt. Um die Identifizierung geeigneter Registerdatenquellen zu fördern, erfolgte in der Vergangenheit die systematische Auflistung von Registerdatenquellen in sogenannte Registerkataloge wie der EnCePP Resources Database. Um die Aktualität zu gewährleisten, wird dieser Registerkatalog regelmäßig überarbeitet und fortwährend verbessert. Die Initiativen der letzten Jahre zur besseren Nutzung von RWD haben die Ausgestaltung der Registerlandschaften (u.a. in Deutschland) transparenter gemacht und die Verwendung von RWD in der Arzneimittelforschung vorangetrieben.

18. Wilkinson MD et al.: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Nature Scientific Data*. 15.03.2016; [www.nature.com/articles/sdata201618#Sec3](http://www.nature.com/articles/sdata201618#Sec3)

19. FAIR Principles Website (7 February 2023). [www.go-fair.org/fair-principles/](http://www.go-fair.org/fair-principles/)

20. EMA Release: Good Practice Guide for the use of the Metadata Catalogue of Real-World Data Sources. Version 1.0, 1. September 2022. Doc. Ref.: EMA/787647/2022

21. HMA, EMA: Big Data Highlights. 30 September 2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/big-data-highlights-issue-3\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/newsletter/big-data-highlights-issue-3_en.pdf)

22. Niemeyer A et al.: Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH / TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. vom 29.10.2021

23. Niemeyer A et al.: Anhang M zum Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit. BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH / TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. vom 29.10.2021

## // Forschungsdatenzentrum Gesundheit, European Health Data Space und DARWIN EU® – neue Chancen für die Arzneimittelforschung mit Real World Data //

K. SCHNEIDER

S. HESS

(BfArM)

**In der Vergangenheit sind die Potenziale von Gesundheitsdaten aus dem Versorgungskontext noch relativ wenig genutzt worden. Insbesondere gab es in Deutschland und Europa keine ausreichenden Infrastrukturen, die einen zeitnahen und dennoch sicheren Zugang zu diesen Daten für die Forschung ermöglicht haben. Dies soll sich nun mit dem Aufbau des Forschungsdatenzentrums (FDZ) Gesundheit am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des European Health Data Space (EHDS) ändern. Auch für wissenschaftliche Analysen im Bereich der Arzneimittelregulation werden hier wohl völlig neue Möglichkeiten geschaffen.**

### REAL WORLD DATA IM RAHMEN DER ARZNEIMITTELREGULATION

Real World Data (RWD), also gemäß Europäischer Arzneimittelagentur (EMA) Routinedaten zum Gesundheitszustand von Patienten oder zur Gesundheitsversorgung, die aus verschiedenen Quellen außer klinischen Studien stammen,<sup>1</sup> gewinnen in der medizinischen Forschung zunehmend an Bedeutung. Hierzu zählen beispielsweise Krankenkassenabrechnungsdaten, Registerdaten oder Daten aus elektronischen Gesundheitsakten. Auch in der Arzneimittelregulation wird vermehrt das Potenzial gesehen, diese Daten für Analysen zu nutzen. Da sie weniger standardisiert erhoben werden als Daten einer klinischen Prüfung, ersetzen sie nicht den Goldstandard der randomisierten klinischen Studie, können diese aber in einigen Fällen wertvoll ergänzen. Gerade im Bereich Arzneimittelsicherheit haben Real World Data bereits wichtige Erkenntnisse hervorgebracht, wie beispielsweise bei einer Auswertung zu N-Nitrosodimethylamin kontaminiertem Valsartan aus der Forschungsabteilung des BfArM.<sup>2</sup> Auch auf dem Gebiet der Marktzulassung haben sie in der Vergangenheit zu regulatorischen Entscheidungen beigetragen.<sup>3</sup> Beispielsweise auf dem Gebiet der Orphan Drugs haben Real World Data in den letzten Jahren verschiedentlich eine Rolle in Zulassungsanträgen bei der EMA gespielt.<sup>4</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Publikation gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Nutzung von RWD in der Arzneimittelregulation sowie einen Ausblick auf nationale und internationale Initiativen für entsprechende Weiterentwicklungen.<sup>5</sup> Einen Blick in die Zukunft von RWD bietet auch ein weiterer aktueller Artikel, der die Vision des Europäischen Regulatorischen Netzwerks beleuchtet, bis zum Jahr 2025 die Nutzung der aus RWD hervorgehenden Real World Evidence für die verschiedenen regulatorischen Anwendungsgebiete zu etablieren.<sup>6</sup> Ein wichtiges Projekt im Rahmen dieser Vision ist DARWIN EU®.<sup>7</sup> Ziel ist, ein Netzwerk aus Daten haltenden Stellen aufzubauen, das über ein Koordinierungszentrum (Erasmus Universität Rotterdam) für Auswertungen angefragt werden kann. Im November 2022 wurden für DARWIN EU® die ersten Daten haltenden Stellen ausgewählt und in das Projekt eingeschlossen.<sup>8</sup>

### DAS FDZ GESUNDHEIT UND SEINE POTENZIALE FÜR SEKUNDÄRDATENANALYSEN ZU ARZNEIMITTELN

Entscheidend für das Gelingen von Analysen mit Sekundärdaten ist, dass genügend Daten von ausreichend hoher Qualität vorhanden sind. In Deutschland wird daher derzeit das FDZ Gesundheit am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte aufgebaut.<sup>9</sup> Es erhält die vom Spitzenverband



## REFERENZEN

1. Cave A et al.: Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):36-39

2. Gomm W et al.: N-Nitrosodimethylamine-Contaminated Valsartan and the Risk of Cancer – A Longitudinal Cohort Study Based on German Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(21):357-362

3. Bakker E et al.: Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(1):135-151

4. Naumann-Winter F et al.: Licensing of Orphan Medicinal Products-Use of Real-World Data and Other External Data on Efficacy Aspects in Marketing Authorization Applications Concluded at the European Medicines Agency Between 2019 and 2021. *Front Pharmacol.* 2022;13:920336

5. Wicherski J et al.: Real-world-Daten in der Arzneimittelregulation – aktuelle Entwicklungen und Ausblick. *Präv Gesundheitsf.* 2023, DOI: 10.1007/s11553-022-01010-7

6. Arlett P et al.: Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):21-23

7. [www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-net-work-darwin-eu](http://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-net-work-darwin-eu). Zugriff am 26.11.22

8. Press release (November 2022): DARWIN EU® Data Partners onboarded in Phase I. Doc Ref.: EMA/856996/2022

9. [www.forschungsdatenzentrum-gesundheit.de/das-fdz](http://www.forschungsdatenzentrum-gesundheit.de/das-fdz). Zugriff am 26.11.22

10. Broich K et al.: Verbesserung der medizinischen Versorgung durch Nutzung von Real-World-Daten – Das Forschungsdatenzentrum beim BfArM. 2021. In: Leyck Dieken M (Hrsg.) Nationale Arena für digitale Medizin – Wandel. Werte. Wege. 235-242. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin

11. Ihle P et al.: Das Forschungsdatenzentrum Gesundheit – Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung für die Gesundheits- und Versorgungsforschung. 2022. In: Repschläger U et

Bund der Krankenkassen (GKV-SV) gesammelten und qualitätsgesicherten Daten aller rund 73 Millionen gesetzlich Krankenversicherten in pseudonymisierter Form und kann diese dann auf Antrag für Zwecke der Forschung und Verbesserung der Gesundheitsversorgung anonymisiert oder pseudonymisiert bereitstellen. Da die Verarbeitung dieser sensiblen Gesundheitsdaten ein hohes Datenschutz- und IT-Sicherheitsniveau erfordert, können die Daten ausschließlich in gesicherten virtuellen Analyseumgebungen von den Forschenden ausgewertet werden. Übermittelt werden nur aggregierte Ergebnismengen, deren Re-Identifikationsrisiko zuvor auf ein Minimum reduziert wurde.<sup>10</sup> So wird einerseits den Bedürfnissen der Forschenden nach der Möglichkeit, selbst Analysen auf den Gesundheitsdaten austesten zu können, entgegengekommen und andererseits vermieden, dass die schützenswerten Gesundheitsinformationen das FDZ Gesundheit verlassen.

Die Tatsache, dass die Daten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland im FDZ Gesundheit vorhanden sein werden, und die damit einhergehende Repräsentativität (lediglich privat Versicherte sind ausgeschlossen) sind für die Forschung von großer Bedeutung. Auch die Breite der Variablen wird viele neue Möglichkeiten für die medizinische Wissenschaft bieten, insbesondere auch, weil hier sektorübergreifende Auswertungen durchgeführt werden können. Neben ICD-codierten Diagnosen und OPS-codierten Prozeduren bilden beispielsweise auch Heil- und Hilfsmittel, häusliche Krankenpflege und die Versorgung mit digitalen Gesundheitsanwendungen den neuen Datenkranz des FDZ Gesundheit.<sup>11</sup> Die für die Forschung im Bereich von Arzneimitteln wichtige eindeutige Identifikation des Wirkstoffs, der Darreichungsform, der Wirkstoffstärke und der Packungsgröße ist durch die Pharmazentralnummer gegeben. Zeitliche Abläufe können mithilfe der Verordnungs- und Abgabedaten untersucht werden. Auch die Zuordnung zu den jeweiligen verschreibenden (Zahn-) Ärzten sowie den abgebenden Apotheken ist in pseudonymisierter Form möglich, wobei für die Auswertung wichtige Angaben wie beispielsweise der Fachgruppenschlüssel erhalten bleiben. Entscheidende Endpunkte wie Hospitalisierung oder Versterben sind ebenfalls im Datensatz abgebildet. Der gesamte Umfang der im FDZ Gesundheit vorhandenen Krankenkassenabrechnungsdaten ist in § 3 der Datentransparenzverordnung festgelegt und kann hier nachgelesen werden.<sup>12</sup>

Eine Limitation der Abrechnungsdaten im Bereich der Arzneimittelforschung ist das Fehlen sogenannter Over-the-Counter (OTC)-Medikamente, die nicht verschreibungspflichtig sind und damit im Krankenkassensystem nicht erfasst werden. Sie können aber gerade bei der Einschätzung von Arzneimittelinteraktionen von Bedeutung sein, wie beispielsweise auch in der Vergangenheit in einer Veröffentlichung der IDrug-Studie des BfArM herausgearbeitet wurde.<sup>13</sup> Auch die Frage, welches Medikament für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ursächlich sein könnte, kann ohne Kenntnis des gesamten Medikationsplans einschließlich der OTC-Medikation erschwert sein. In diesem Zusammenhang hat die elektronische Patientenakte (ePA) ein großes Potenzial, die Krankenkassenabrechnungsdaten entscheidend zu ergänzen. Die Versicherten bekommen nach § 363 SGB V die Möglichkeit, Daten aus ihrer elektronischen Patientenakte freiwillig nach informierter Einwilligung in pseudonymisierter Form für die Forschung bereitzustellen.<sup>14</sup> Hier soll unter anderem auch die Möglichkeit bestehen, den elektronischen Medikationsplan einzupflegen.<sup>15</sup> Die Daten aus der ePA werden in Form von sogenannten Medizinischen Informationsobjekten (MIOs) im Standard Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR)<sup>®16</sup> bereitgestellt.<sup>17</sup> MIOs für das Zahnbonusheft, den Mutterpass, das U-Untersuchungsheft und den Impfausweis sind derzeit in Arbeit. Auch hieraus könnten wertvolle Informationen für Sekundärdatenanalysen im Bereich Arzneimittelsicherheit hervorgehen, beispielsweise zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen einer Schwangerschaft.



al. (Hrsg.): Gesundheitswesen aktuell 2022. 32-47. BARMER Institut für Gesundheitsforschung Berlin

12. [www.gesetze-im-internet.de/datrav\\_2020/\\_3.html](http://www.gesetze-im-internet.de/datrav_2020/_3.html). Zugriff am 26.11.22

13. Schneider KL et al.: Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment. *Drugs Aging*. 2018;35(6):559-568.

14. [www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_363.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_363.html). Zugriff am 26.11.22

15. [www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_341.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_341.html). Zugriff am 26.11.22

16. [hl7.de/](http://hl7.de/). Zugriff am 10.02.23

17. [mio.kbv.de/site/mio#expand-Wa-sistderMIOViewer](http://mio.kbv.de/site/mio#expand-Wa-sistderMIOViewer). Zugriff am 26.11.22

18. [health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-european-health-data-space\\_en](http://health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-european-health-data-space_en). Zugriff 26.11.22

19. [health.ec.europa.eu/health-digital-health-and-care/electronic-cross-border-health-services\\_de](http://health.ec.europa.eu/health-digital-health-and-care/electronic-cross-border-health-services_de). Zugriff am 26.11.22

20. [health.ec.europa.eu/health-digital-health-and-care/european-health-data-space\\_de](http://health.ec.europa.eu/health-digital-health-and-care/european-health-data-space_de). Zugriff am 26.11.22

21. [tehdas.eu/](http://tehdas.eu/). Zugriff am 26.11.22

22. [www.ehds2pilot.eu/](http://www.ehds2pilot.eu/). Zugriff 26.11.22

23. [uploads.ssl.webflow.com/633577acb5110fa6a4d82f78/639c34ba84d5e5136cbf3b04-External%20advisory%20Board%20-%20Call%20for%20participation.docx.pdf](https://uploads.ssl.webflow.com/633577acb5110fa6a4d82f78/639c34ba84d5e5136cbf3b04-External%20advisory%20Board%20-%20Call%20for%20participation.docx.pdf). Zugriff am 14.02.23

24. [www.snomed.org/](http://www.snomed.org/). Zugriff am 10.02.23

25. [www.ohdsi.org/data-standardization/](http://www.ohdsi.org/data-standardization/). Zugriff am 10.02.23

26. [www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Blog/docs/2022-03-10-forschungsdatenzentrum.html?nn=1017174](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Blog/docs/2022-03-10-forschungsdatenzentrum.html?nn=1017174). Zugriff am 26.11.22

27. Fracowiak J et al.: Evaluation of the EMPAR study population on the basis of metabolic phenotypes of selected pharmacogenes. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(2):136-144

## DER EUROPEAN HEALTH DATA SPACE FÜR GRENZÜBERGREIFENDE FORSCHUNG

Bereits in der Aufbauphase verfolgt das FDZ Gesundheit das Ziel, auch auf europäischer Ebene an-schlussfähig zu sein. Das ist insofern von besonderer Bedeutung, als dass im Mai 2022 von der Europäischen Kommission ein Verordnungsentwurf für den Europäischen Gesundheitsdatenraum (European Health Data Space, EHDS) veröffentlicht wurde.<sup>18</sup> Dieser sieht vor, die Daten haltenden Stellen für verschiedene Kategorien von Gesundheitsdaten miteinander zu vernetzen, und zwar sowohl zur grenzübergreifenden Nutzung von Primärdaten für die Versorgung (MyHealth<sup>®</sup>EU)<sup>19</sup> als auch für die Sekundärdatennutzung zu Forschungszwecken (HealthData@EU).<sup>20</sup> Derzeit laufen zwei Projekte, in denen das FDZ Gesundheit aktiv ist, die für HealthData@EU Vorarbeiten leisten. Die Joint Action Towards the European Health Data Space (TEHDAS) erarbeitet Konzepte für den EHDS.<sup>21</sup> Hier ist das FDZ Gesundheit im Arbeitspaket 7 zur Infrastruktur und seit Kurzem auch in Arbeitspaket 6 zur Datenqualität beteiligt. TEHDAS soll im August 2023 abgeschlossen sein. Darauf aufbauend ist im Oktober 2022 das HealthData@EU-Pilotprojekt gestartet, dessen Ziel der Aufbau der Infrastruktur und die Vertestung mithilfe von fünf medizinisch-wissenschaftlichen Use Cases ist.<sup>22</sup> Auch hier spielen Krankheitsverläufe sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln und Impfstoffen eine Rolle. Einer der Use Cases wird von der EMA geleitet und thematisiert Koagulopathien bei COVID-19-Patienten. Dieser wiederum ist eng mit dem DARWIN EU<sup>®</sup>-Projekt verzahnt. Ein anderer Use Case stammt vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und untersucht antimikrobielle Resistenzen.<sup>23</sup> Das FDZ Gesundheit leitet gemeinsam mit dem französischen Health Data Hub das Arbeitspaket 5 zum Aufbau der Dateninfrastruktur. Außerdem beteiligt es sich in Kooperation mit Abteilung K aktiv an Arbeitspaket 8 zur Datenqualität und -interoperabilität. Hier werden beispielsweise auch Themen wie die Nutzung internationaler Standards und Kodiersysteme wie ICD und SNOMED-CT<sup>24</sup> oder auch des Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Models<sup>25</sup> evaluiert. Auch hier zeigen sich wieder die Überschneidungen der internationalen Initiativen, da OMOP auch im DARWIN EU<sup>®</sup>-Projekt eine Rolle spielt.<sup>7</sup> Das FDZ Gesundheit führt auch selbst ein vom Bundesministerium für Gesundheit gefördertes Projekt durch, das neben der Möglichkeit zur Synthetisierung und Anonymisierung sowie der KI-Fähigkeit der FDZ-Daten auch die europäische Anschlussfähigkeit im Rahmen des EHDS im Fokus hat.<sup>26</sup>

Für die Zukunft sieht der Verordnungsentwurf der EU Kommission vor, dass Forschende Gesundheitsdaten grenzübergreifend nutzen können. Konkret ist geplant, dass hierfür Zugangsstellen (Health Data Access Bodies, HDAB) in den einzelnen Mitgliedstaaten aufgebaut werden sollen. Sie sollen auf Antrag die erforderlichen Daten bei den jeweiligen Daten haltenden Stellen anfragen und in gesicherten virtuellen Analyseräumen (Secure Processing Environments, SPE) bereitstellen. Hierfür sollen verschiedene Datenkategorien zur Verfügung stehen, unter anderem auch Krankenkassenabrechnungsdaten oder ePA-Daten wie die im FDZ Gesundheit, aber beispielsweise auch Registerdaten oder Genomikdaten.<sup>18</sup> Dies könnte ein enormes Potenzial für die Sekundärdatenforschung im Bereich von Arzneimitteln darstellen. Zum einen ermöglicht die breite Vielfalt an Variablen Analysen auf unterschiedlichen Gebieten wie beispielsweise der Pharmakoepidemiologie. Zum anderen könnten auch in der Pharmakogenomik die Möglichkeiten für Studien, die Sekundärdaten in Kombination mit genomischen Daten untersuchen, wie beispielsweise die EMPAR-Studie des BfArM, geschaffen werden.<sup>27</sup> Außerdem wird dadurch eine größere regionale Abdeckung und Erhöhung der Fallzahlen für wissenschaftliche Auswertungen möglich. Gerade im Bereich seltener Erkrankungen könnten hier neue Chancen für statistische Analysen entstehen, für die bisher keine ausreichenden Fallzahlen erreicht werden konnten. So könnten zukünftig die Möglichkeiten für die Forschung und die medizinische Versorgung in Deutschland und Europa verbessert werden.

## // Pharmakologischer Einfluss von steroidalen Sexualhormonen auf die Entstehung von psychischen Erkrankungen //

S. THILMANY<sup>1,2</sup>

A. THOMAS<sup>2</sup>

M. VOGEL<sup>1</sup>

C. SCHOLL<sup>1</sup>

M. THEVIS<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> BfArM

<sup>2</sup> Institut für Biochemie  
– Zentrum für präventive  
Dopingforschung, Deutsche  
Sporthochschule  
Köln

<sup>3</sup> Europäische Beobach-  
tungsstelle für neue  
Dopingsubstanzen  
(EuMoCEDA), Köln/Bonn

Am 2. März 2022 berichtete die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass die weltweite Prävalenz von Angstzuständen und Depressionen im ersten Jahr der COVID-19-Pandemie um 25 Prozent gestiegen sei.<sup>1,2</sup> Die negativen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit sowie unverhältnismäßig große Risiken für suizidales und selbstverletzendes Handeln seien vor allem bei jungen Menschen zu beobachten, so die WHO weiter. Auffällig sei, dass Frauen stärker betroffen seien als Männer und dass Menschen mit bestehenden körperlichen Gesundheitsproblemen wie Asthma, Krebs und Herzerkrankungen eher Symptome psychischer Störungen entwickelten. Diese Erkenntnisse der WHO geben Grund zur Besorgnis, denn die Prävalenz von affektiven Störungen war auch bereits vor der Pandemie hoch. So berichtete die WHO bereits im Jahr 2011, dass unbehandelte psychische Störungen 13 Prozent der gesamten globalen Krankheitslast ausmachten und die unipolare depressive Störung mit 4,3 Prozent auf Platz drei der Verursacher für die gesamte globale Krankheitslast stehe.<sup>3</sup> Damals prognostizierte die WHO, dass Depressionen bis 2030 weltweit auf Platz eins vorrücken würden.<sup>3</sup> Im Themenheft „Depressive Erkrankungen“ der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, die vom Robert Koch-Institut (RKI) herausgegeben wird, gaben die Autoren eine Lebenszeitprävalenz für Depressionen von 19 Prozent (Frauen: 25 %, Männer: 12 %) an.<sup>4</sup>

Bisher ist über die Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression wenig bekannt, doch aufgrund der berichteten Diskrepanz zwischen Männern und Frauen ist ein geschlechtsspezifischer Einfluss plausibel. Es gilt als wahrscheinlich, dass ein multifaktorielles Zusammenspiel aus sozialen (z. B. Arbeitslosigkeit, Partnerschaftsprobleme), psychischen (z. B. kognitive Defizite) und biologischen (z. B. genetische Prädispositionen) Faktoren vorliegt.<sup>4</sup> Ein möglicher Einfluss der Anwendung von exogenen steroidalen Sexualhormonen (z. B. Ethinylestradiol, EE, und Levonorgestrel, LNG) auf die Entstehung von Depressionen wird seit Jahren kontrovers diskutiert<sup>5-14</sup> und ist aufgrund des häufigen Einsatzes hormoneller Kontrazeptiva von hoher gesellschaftlicher Relevanz. So verwenden in Deutschland 47 Prozent aller sexuell aktiven Frauen zwischen 18 und 49 Jahren orale Kontrazeptiva, in der Subgruppe der 18- bis 29-Jährigen sind es sogar 56 Prozent; die orale hormonelle Kontrazeption ist damit die beliebteste Verhütungsmethode der Deutschen.<sup>15</sup> In vielen anderen europäischen Ländern sind orale Verhütungsmittel ähnlich beliebt.<sup>16</sup> Auch bei den strukturell verwandten Corticosteroiden werden Stimmungsstörungen als Nebenwirkung diskutiert,<sup>17,18</sup> wodurch die gesamte Substanzklasse der Steroidhormone in den Fokus rückt.

Abgesehen von der Empfängnisverhütung sind steroidale Sexualhormone und ihre Abkömmlinge beispielsweise bei der Hormonsubstitutionstherapie (Hormone replacement therapy, HRT) in den Wechseljahren angezeigt<sup>19</sup> und kommen auch in den therapeutischen Leitlinien von hormonabhängigem Brustkrebs<sup>20</sup> und Prostatakrebs<sup>21</sup> vor. Corticosteroide sind wichtige Arzneimittel, die in zahlreichen therapeutischen Leitlinien eingesetzt werden; so werden Glucocorticoide beispielsweise bei vielen entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, die von Heuschnupfen (z. B. Budesonid) bis hin zu Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose (z. B. Prednisolon) reichen. Antimineralocorticoide werden

**REFERENZEN**

1. World Health Organization: COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. 2022; [www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide](http://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide) (besucht am 10.11.2022)
2. World Health Organization: Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Pressemitteilung. 2022
3. World Health Organization: Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat. 2012
4. Wittchen H-U et al.: Depressive Erkrankungen. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Band 51. 2010; Robert Koch-Institut. ISBN: 978-3-89606-205-5
5. Gingnell M et al.: Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill – a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1133-1144, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.006
6. Lundin C et al.: There is no association between combined oral hormonal contraceptives and depression: a Swedish register-based cohort study. *BJOG*. 2022;129(6):917-925, DOI: 10.1111/1471-0528.17028
7. Skovlund C W et al.: Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(11):1154-1162, DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387
8. Skovlund C W et al.: Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):336-342, DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17060616
9. Jung S J et al.: Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: Results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2016). *J Affect Disord*. 2019;243: 8-15, DOI: 10.1016/j.jad.2018.09.004
10. Anderl C et al.: Association between adolescent oral contraceptive use and future major depressive disorder: a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(3): 333-341, DOI: 10.1111/jcpp.13476

als Diuretika beispielsweise zur Behandlung der Herzinsuffizienz (z. B. Spironolacton) eingesetzt. Im Spitzensport werden Steroidhormone auch abseits der genannten mannigfaltigen therapeutischen Anwendungsgebiete eingesetzt – nämlich zur Leistungssteigerung (Androgene; androgen-anaboler Effekt) oder deren Verschleierung (Antimineralocorticoide; diuretischer Effekt). So waren Steroide nach Angaben der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) für 43 Prozent aller im Jahr 2021 berichteten Befunde verantwortlich.<sup>22</sup>

Die WHO hat die Verminderung der Krankheitslast durch psychische Erkrankungen bereits 2004 als ein weltweites Gesundheitsziel definiert.<sup>23</sup> Wie Wittchen et al.<sup>4</sup> im Themenheft „Depressive Erkrankungen“ schrieben, stellt das präventive Handeln durch das Verhindern von Risikofaktoren sowie die Stärkung und Förderung von Resilienzfaktoren einen wichtigen Teil zur Erreichung dieses Ziels dar. Aufgrund der breiten Anwendung diverser Steroidhormone und Steroidhormonrezeptor-Liganden (z. B. selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren, SERM, und selektive Androgenrezeptor-Modulatoren, SARM) ist ein vertieftes Wissen über die pharmakologischen Einflüsse dieser Substanzen notwendig, um eine bessere Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in therapeutischen Leitlinien gewährleisten zu können und um eine Grundlage für die Sensibilisierung von Sportlern im Rahmen von Dopingpräventionsprogrammen zu schaffen.

### **BERICHTE ÜBER DIE MÖGLICHE KORRELATION ZWISCHEN STEROIDALEN SEXUALHORMONEN UND AFFEKTIVEN STÖRUNGEN**

Zum gesellschaftlich geprägten Stereotyp der „Männlichkeit“ gehört auch heute noch, dass Männer Stärke zeigen müssen – auch wenn sie sich unwohl oder ängstlich fühlen.<sup>24</sup> Diese gesellschaftliche Erwartungshaltung führt dazu, dass Männer psychische Belastungen oftmals verschweigen und ihr Empfinden aktiv unterdrücken und folglich seltener ärztlichen oder therapeutischen Rat einholen als Frauen.<sup>25,26</sup> Die große Differenz der berichteten Inzidenz von Depressionen zwischen Männern und Frauen könnte demnach damit erklärt werden, dass die Erkrankung bei Männern oftmals undiagnostiziert bleibt und somit in den Statistiken unterrepräsentiert ist. Aufgrund des Fehlens von spezifischen Biomarkern für affektive Störungen ist es nicht trivial, die tatsächliche Prävalenz dieser Erkrankungen zu bestimmen; andere Risikofaktoren sind demnach genau zu untersuchen. Eines dieser mutmaßlichen Risiken stellen Sexualhormone dar, denn der Geschlechtsunterschied bei der Prävalenz depressiver Symptome tritt erst mit der Pubertät und dem Eintreten der Monatsblutung auf.<sup>27,28</sup> Die weiblichen Sexualhormone scheinen also einen Effekt zu haben, der zum Geschlechtsunterschied bei der berichteten Prävalenz von Depressionen beiträgt. Diese Theorie wird auch durch das prämenstruelle Syndrom (PMS) gestützt, bei dem Frauen etwa eine Woche vor Einsetzen der Monatsblutung an depressiven Verstimmungen und Fatigue leiden.<sup>29,30</sup> Neben dem PMS und der stärker ausgeprägten Form, der prämenstruellen dysphorischen Störung (premenstrual dysphoric disorder, PMDD), sind auch die postpartale und die perimenopausale Depression als hormonabhängige, frauenspezifische Depressionen klinisch bekannt.<sup>31,32</sup> Es wird vermutet, dass diese affektiven Störungen durch Änderungen im Hormonspiegel, wie sie vor der Menses, nach einer Entbindung und während des Klimakteriums vorkommen, hervorgerufen werden.<sup>33</sup>

In den vergangenen Jahren sind einige wissenschaftliche Publikationen erschienen, bei denen der Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Entstehung von Depressionen verschiedentlich untersucht wurde. Gingnell et al.<sup>5</sup> berichteten, dass Anwenderinnen von oralen Verhütungsmitteln in der letzten Woche des Einnahmezyklus deutlich häufiger an depressiven Verstimmungen, Stimmungsschwankungen und Fatigue litten als die Placebogruppe. Zudem wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) eine geringere emotionsinduzierte Reaktivität in der linken Insula, dem

11. Duke J M et al.: Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception*. 2007; 75(1): 27-31, DOI: 10.1016/j.contraception.2006.08.002
12. Toffol E et al.: Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3085-3093, DOI: 10.1093/humrep/der269
13. Hamstra DA et al.: Oral contraceptives positively affect mood in healthy PMS-free women: A longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2017;103:119-126, DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.10.011
14. Scheuringer A et al.: Use of an estradiol-based combined oral contraceptives has no influence on attentional bias or depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113:104544, DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104544
15. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Verhütungsverhalten Erwachsener 2018. 2018. ISBN: 978-3-946692-64-5
16. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World Contraceptive Use 2022. Datensatz. 2022; [www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/unpd\\_wcu2022\\_country\\_data\\_survey-based.xlsx](http://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/unpd_wcu2022_country_data_survey-based.xlsx) (besucht am 10.11.2022)
17. Brown E S et al.: Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):17-21, DOI: 10.4088/pcc.v03n0104
18. Brown E S: Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:41-55, DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x
19. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. Version: 2.3. 2020; Registriernummer: 015-062. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html) (besucht am 14.11.2022)
20. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen

linken mittleren frontalen Gyrus und den bilateralen inferioren frontalen Gyri im Vergleich zur Placebogruppe gemessen.<sup>5</sup> Die Aussagekraft dieser Veröffentlichung wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass die Daten anhand einer nicht randomisierten Patientengruppe – Frauen, die nach eigenen Angaben bereits zuvor an Stimmungsschwankungen als Begleiterscheinung der hormonellen Verhütung litten – erhoben wurden und sich demnach nicht zwingend auf die allgemeine Bevölkerung beziehen lassen. Skovlund et al.<sup>7,8</sup> untersuchten die Assoziationen zwischen der hormonellen Verhütung und der Einnahme von Antidepressiva sowie der Suizidalität anhand eines Datensatzes, der medizinische Unterlagen aller gebärfähigen Frauen in Dänemark enthält. In beiden Fällen konnte hauptsächlich in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen ein Effekt nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Frauen dieser Altersgruppe, die nie hormonelle Verhütungsmittel verwendet hatten, betrug das relative Risiko (RR) für die Diagnose einer Depression bei aktuellen Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva 1,8, mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 1,75–1,84. Für reine Gestagenpräparate betrug das RR 2,2 (95%-KI: 1,99–2,52).<sup>7</sup> Unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva lag das RR für einen Suizidversuch bei 2,06 (95%-KI: 1,92–2,21).<sup>8</sup> Bei diesen Studien ist einschränkend zu erwähnen, dass Komorbiditäten nicht ausreichend ausgeschlossen wurden; so ist es möglich, dass die beobachteten Effekte auch auf andere hormonabhängige Erkrankungen und Syndrome wie PMS, Akne oder Hirsutismus zurückzuführen sind. So berichteten Duke et al.,<sup>11</sup> dass der Grund der Anwendung oraler Kontrazeptiva ein wichtiger Faktor ist; das RR, an depressiven Symptomen zu leiden, war für Anwenderinnen mit 1,05 (95%-KI: 0,90–1,21) im Vergleich zu Nichtanwenderinnen nicht statistisch signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu war das RR, depressiv zu sein, bei Frauen, die Kontrazeptiva aus anderen Gründen als zur Empfängnisverhütung einnahmen, mit 1,32 (95%-KI: 1,07–1,62) signifikant höher als bei Frauen, die sie zur Empfängnisverhütung einnahmen.<sup>11</sup> Eine weitere Limitierung der Studien von Skovlund et al.<sup>7,8</sup> liegt darin, dass nicht zwischen sexuell aktiven und nicht aktiven Frauen unterschieden wurde, wodurch eine negative Beeinflussung der Psyche durch Liebeskummer oder einer potenziell dysfunktionalen Beziehung nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Veröffentlichungen berichteten Toffol et al.<sup>12</sup>, unter Berücksichtigung des Alters, des Familienstands, des beruflichen Status, des Bildungsgrads sowie der selbst angegebenen psychiatrischen Lebenszeitdiagnose, niedrigere Punktzahlen im Beck-Depressions-Inventar (BDI)\* und ein geringeres Risiko für schwere Depressionen, je länger die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva andauert. Der größte Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Daten zum Teil retrospektiv erhoben wurden und somit einer Erinnerungsverzerrung unterliegen könnten. Eine weitere Einschränkung liegt darin, dass die Daten ausschließlich auf einer Selbsteinschätzung der Probandinnen beruhen. Auch Hamstra et al.<sup>13</sup> berichteten über ein besseres Abschneiden von Anwenderinnen hormoneller Verhütungsmittel in mehreren Fragebögen, die depressive Symptome aufzeigen sollen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung kamen Scheuringer et al.<sup>14</sup> zum Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva und der kognitiv-emotionalen Verarbeitung sowie einer depressiven Selbsteinschätzung besteht. Passend zu den Ergebnissen von Gingnell et al.<sup>5</sup> konnte auch hier gezeigt werden, dass eine Vorgeschichte mit negativen Stimmungseinflüssen durch hormonelle Verhütungsmittel für depressive Symptome prädisponiert. Scheuringer et al.<sup>14</sup> präzisierten, dass die Behandlung (kombiniertes orales Kontrazeptivum oder Placebo) keinen Erklärungswert für die depressiven Symptome, die die Frauen am Ende der Studie hatten, lieferte. Einschränkend gaben die Autoren zu bedenken, dass lediglich 20 Prozent der Studienteilnehmerinnen noch nie hormonelle Verhütungsmittel angewendet haben und die Probandinnengruppe somit möglicherweise einem Survivorship Bias unterliegen könnte; es hätten also womöglich mehrheitlich Frauen an der Stu-

\*Das vom US-amerikanischen Psychiater Aaron T. Beck entwickelte Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik sowie zur Verlaufsdagnostik. Die Interpretation der Punktzahlen des BDI, Version II, wird in der S3-Leitlinie<sup>34</sup> definiert; grundsätzlich gilt, dass höhere Punktzahlen eine stärkere Ausprägung des depressiven Syndroms wiedergeben (<14: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert; 14–19: leichtes depressives Syndrom; 20–28: mittelgradiges depressives Syndrom; ≥29: schweres depressives Syndrom).

Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version: 4.4. 2021; Registriernummer: 032-0450L. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom) (besucht am 14.11.2022)

21. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version: 6.2. 2021; Registriernummer: 043-0220L. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom) (besucht am 14.11.2022)

22. World Anti-Doping Agency: 2021 Anti-Doping Testing Figures. 2023

23. World Health Organization: Prevention of Mental Disorders: Effective Interventions and Policy Options. 2004; World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht

24. The Men's Project et al.: The Man Box: A Study on Being a Young Man in Australia. 2018; Jesuit Social Services

25. Wang Y et al.: Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003320, DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003320

26. Scaife B et al.: Socio-economic characteristics of adult frequent attenders in general practice: secondary analysis of data. *Family Practice*. 2000;17(4):298-304, DOI: 10.1093/fampra/17.4.298

27. Salk R H et al.: Gender differences in depression in representative national samples: Metaanalyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017;43(8):783-822, DOI: 10.1037/bul0000102

28. Johnson E O et al.: Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics*. 2006;117(2):e247-256, DOI: 10.1542/peds.2004-2629

29. Halbreich U et al.: The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(3):1-23, DOI: 10.1016/S0306-4530(03)00098-2

die teilgenommen, die zuvor keine negativen Erfahrungen mit stimmungsbezogenen Nebenwirkungen während der hormonellen Verhütung gemacht haben.<sup>14</sup>

Die scheinbare Widersprüchlichkeit dieser Studien zeigt, dass die pharmakologische Wirkung hormoneller Kontrazeptiva noch nicht in Gänze verstanden wird und es somit weiterer Forschung bedarf, um dieses Verständnis schrittweise zu erweitern.

### EFFEKTE VON SEXUALHORMONEN AUF DAS GEHIRN

In den frühen 1980er Jahren schuf Baulieu<sup>35</sup> den Begriff „Neurosteroid“, der sich auf eine Klasse endogener Steroide bezieht, die von Neuronen und Gliazellen im zentralen Nervensystem (ZNS) und im peripheren Nervensystem (PNS) aus Cholesterin synthetisiert werden und starke Modulatoren der beiden wichtigsten Neurotransmittersysteme sind, die die Aktivität des ZNS steuern – Glutamat, der wichtigste erregende Neurotransmitter, und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), der wichtigste hemmende Neurotransmitter.<sup>35, 36</sup> Die Neurosteroiden sind jedoch nicht die einzigen Steroide, die Auswirkungen auf das Nervensystem haben: Da unpolare Moleküle in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, können auch Ovarialhormone in die Zerebrospinalflüssigkeit migrieren und im Nervensystem wirken. Zusammen mit den Neurosteroiden bildet sich so die Klasse der „neuroaktiven Steroide“.<sup>37</sup>

Der Einfluss neuroaktiver Steroide auf das Gehirn ist vielseitig und wurde in einigen Übersichtsarbeiten zusammengefasst. So wurde der Einfluss bereits in Bereichen des Gehirns nachgewiesen, die an Lern- und Gedächtnisprozessen, Emotionen, Motivation, motorischen Fähigkeiten und Kognition beteiligt sind. Sie beeinflussen zudem die Entwicklung und Plastizität des Gehirns, den Neuritenauswuchs, die Synaptogenese, die dendritische Verzweigung sowie die Myelinisierung.<sup>38, 39</sup>

Die natürlichen Schwankungen der Sexualhormone während bestimmter Fertilitätsphasen einer Frau stehen mit einer Häufung von Stimmungsstörungen wie prämenstruelle Dysphorie, postpartale Depression und perimenopausale Depression im Zusammenhang.<sup>40</sup> Das Ausgleichen dieser Schwankungen, beispielsweise durch die HRT, kann diesen Symptomen entgegenwirken.<sup>19</sup> Dies zeigt, dass das hormonelle Gleichgewicht einen großen Einfluss auf das Wohlbefinden hat.

Neuere Studien betrachten neuroaktive Steroide durch diese vielfältigen Wirkungen auf das Gehirn als eine wirksame therapeutische Strategie gegen psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression sowie gegen neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und multiple Sklerose.<sup>41, 42</sup>

### FORSCHUNGSARBEIT AM BFARM

Der zuvor beschriebene aktuelle Wissensstand bezüglich der möglichen Risiken einer hormonellen Verhütung in Verbindung mit dem Auftreten affektiver Erkrankungen beruht maßgeblich auf klinischen und epidemiologischen Daten und ist somit durch Komorbiditäten und andere, zeitlich überlappende physische und psychische Lebensumstände limitiert. Die Aufklärung zugrunde liegender biochemischer Prozesse im Gehirn könnte helfen, den pharmakologischen Einfluss der Steroidhormone besser zu verstehen. Hierzu hat das BfArM in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für präventive Dopingforschung (ZePräDo) am Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln (DSHS) ein Forschungsprojekt aufgestellt, bei dem die pharmakologischen Einflüsse verschiedener Steroidhormone und Steroidhormonanaloga auf Ebene der Zellkultur untersucht werden. Dazu werden im Labor neuronale Zellen kultiviert und mit unterschiedlichen Steroidhormonen und Steroidhormonrezeptormodulatoren behandelt, anschließend werden die Proteine isoliert, einem Trypsin-Verdau unterzogen und schließlich mittels nanoskaliger Flüssigkeitschromatografie mit hochauflösender Tandem-Massenspektrometrie-



30. Studd J et al.: Reproductive depression. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(1):42-45, DOI: 10.3109/09513590.2012.651932

31. Rubinow D R et al.: Estrogen–Serotonin Interactions: Implications for Affective Regulation. *Biological Psychiatry.* 1998;44(9):839-850, DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00162-0

32. Rapkin A J et al.: The clinical nature and formal diagnosis of premenstrual, postpartum, and perimenopausal affective disorders. *Current Psychiatry Reports.* 2002;4:419-428, DOI: 10.1007/s11920-002-0069-7

33. Freeman E W et al.: Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause. *Archives of General Psychiatry.* 2004;61(1):62-70, DOI: 10.1001/archpsyc.61.1.62

34. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Version: 3.0. 2022; Registriernummer: nvl-005; [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005) (besucht am 04.01.2023)

35. Baulieu E E: Steroid Hormones in the Brain: Several Mechanisms? In: Steroid Hormone Regulation of the Brain. 1981; Pergamon. 3-14, ISBN: 978-0-08-026864-4

36. Baulieu E E: Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent progress in hormone research.* 1997;52:1-32, ISSN: 0079-9963

37. Paul S M et al.: Neuroactive steroids. *The FASEB Journal.* 1992;6(6):2311-2322, DOI: 10.1096/fasebj.6.6.1347506

38. Del Rio J P et al.: Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health.* 2018; 6:141, DOI: 10.3389/fpubh.2018.00141

39. Barth C et al.: Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015;9:37, DOI: 10.3389/fnins.2015.00037

40. Schiller C E et al.: Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. In: *Comprehensive Physiology.* 2016;135-1160. ISBN: 9780470650714

Kopplung (nLC-HRAM-MS) analysiert. Mit diesem Verfahren soll das gesamte Proteom der Zellen quantitativ untersucht werden. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollzellen kann so bestimmt werden, welche Proteine von der Behandlung beeinflusst werden und wie stark diese Beeinflussung ist.

In der Literatur ist bereits heute eine Vielzahl an Arbeiten zu finden, bei denen Forschende das Proteom, beziehungsweise das Transkriptom von Menschen untersucht haben, die zu Lebzeiten gesichert an Depressionen litten. Durch statistische Vergleiche mit dem Proteom und Transkriptom psychisch gesunder Menschen konnten dadurch potenzielle Biomarker für affektive Störungen postuliert werden.<sup>43-48</sup>

Sollte sich die Abundanz dieser postulierten Biomarker auch in den Zellkulturexperimenten signifikant verändern, wäre dies ein wichtiger Hinweis auf einen möglichen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und der Einnahme von Steroidhormonen. Die Studie soll sich jedoch nicht auf den reinen Vergleich zu bereits bekannten möglichen Biomarkern beschränken, auch neue potenzielle Biomarker tragen zum besseren Verständnis der pharmakologischen Wirkungen von Steroidhormonen und Steroidhormonanaloga bei.

### FAZIT

Depressionen sind laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine weit verbreitete Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von 3,8 Prozent. Über die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression ist wenig bekannt. Es scheint jedoch klar zu sein, dass sie multifaktoriell bedingt ist und ein komplexes Zusammenspiel von sozialen, psychischen und biologischen Faktoren erfordert. Ein möglicher Einfluss der Einnahme von exogenen Sexualhormonen (z. B. Ethinylestradiol, EE, und Levonorgestrel, LNG) wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Er ist aufgrund des häufigen Einsatzes hormoneller Verhütungsmittel von hoher gesellschaftlicher Relevanz. Darüber hinaus wäre diese potenzielle Wechselwirkung aufgrund des Missbrauchs von Sexualhormonen und Sexualhormonrezeptorliganden (z. B. selektive Androgenrezeptormodulatoren, SARM) zur Leistungssteigerung ein wichtiger Aspekt der präventiven Dopingaufklärung im Leistungssport.

Am BfArM wird, zusammen mit dem Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln (DSHS), der Einfluss von Steroidhormonen auf das Proteom von neuronalen Zellen untersucht und mit bereits bekannten, potenziellen Biomarkern für affektive Störungen verglichen. Dabei fokussiert sich das Forschungsprojekt auf reine biochemische Veränderungen in einer Zellkultur und umgeht somit viele Limitierungen, die bei bisherigen klinischen Studien zu beachten sind.

41. Garakani A et al.: Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020;11:595584, DOI: 10.3389/fpsy.2020.595584

42. Yilmaz C et al.: Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol.* 2019;55:100788, DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100788

43. Al Shweiki M H D R et al.: Major depressive disorder: insight into candidate cerebrospinal fluid protein biomarkers from proteomics studies. *Expert Review of Proteomics.* 2017; 14(6): 499-514, DOI: 10.1080/14789450.2017.1336435

44. Al Shweiki M H D R et al.: Proteomic analysis reveals a biosignature of decreased synaptic protein in cerebrospinal fluid of major depressive disorder. *Translational Psychiatry.* 2020; 10(1), DOI: 10.1038/s41398-020-0825-7

45. Ditzen C et al.: Cerebrospinal fluid biomarkers for major depression confirm relevance of associated pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(4):1013-1025, DOI: 10.1038/npp.2011.285

46. Galvão A C d M et al.: Potential biomarkers of major depression diagnosis and chronicity. *PLOS ONE.*

2021;16(9):e0257251-e0257251, DOI: 10.1371/journal.pone.0257251

47. Pisanu C et al.: Transcriptional biomarkers of response to pharmacological treatments in severe mental disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology.* 2022;55:112-157, DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.12.005

48. Woods A G et al.: Protein Biomarkers in Major Depressive Disorder: An Update. *Advances in experimental medicine and biology.* 2019;1140: 585-600, DOI: 10.1007/978-3-030-15950-4\_35

# NEUES IN KÜRZE

## METHOTREXATHALTIGE ARZNEIMITTEL: VERBESSERUNG DES RISIKOBEWUSSTSEINS DURCH ÄNDERUNG DER RISIKO-MINIMIERENDEN MASSNAHMEN – ERGEBNISSE EINER VON DER EMA IN AUFTRAG GEGEBENEN STUDIE

Der PRAC hat in seiner letzten Sitzung die Ergebnisse einer von der EMA in Auftrag gegebenen Studie zur Überprüfung der Effektivität von beauftragten Maßnahmen zur Minimierung von Medikationsfehlern bei der Therapie mit methotrexathaltigen Arzneimitteln diskutiert. Methotrexat ist in der Europäischen Union seit den Sechzigerjahren zugelassen und ursprünglich als Chemotherapeutikum entwickelt worden. Es ist bis heute zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, einschließlich akuter lymphatischer Leukämie (ALL), angezeigt. Daneben ist es heute auch zur Therapie verschiedener entzündlicher Autoimmunerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, zugelassen sowie als steroidsparende adjuvante Therapie bei Morbus Crohn. Im August 2019 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren abgeschlossen, das sich mit dem Medikationsfehler der versehentlich täglichen statt wöchentlichen Anwendung von

Methotrexat bei der Behandlung entzündlicher Autoimmunerkrankungen befasste und bei dem das BfArM federführend an der Bewertung beteiligt war. Als Ergebnis des Verfahrens wurden verschiedene Maßnahmen zur Minimierung dieses Medikationsfehlers eingeleitet. Diese umfassten das Aufbringen von Warnhinweisen auf der Verpackung, die Aktualisierung der Produktinformation und die Einführung von neuen oder die Aktualisierung von bereits in verschiedenen Ländern der EU bestehenden Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und Patienten. Weiterhin empfahl der PRAC, für methotrexathaltige Tabletten nicht abgeteilte, größere Behältnisse, wie z. B. Flaschen oder Röhrchen, durch Blisterpackungen zu ersetzen. Darüber hinaus wurde ein Rote-Hand-Brief versendet.<sup>1</sup>

Um die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zu untersuchen, wurde in der oben genannten Studie der Bekanntheitsgrad der neuen Sicherheitsmaßnahmen bei verschreibenden Personen,

Apothekern und Patienten untersucht. Zusätzlich wurden Kenntnisse der verschreibenden Personen über das Risiko einer versehentlichen Überdosierung, Kenntnisse der Apotheker hinsichtlich der neuen Sicherheitsmaßnahmen und das daraus resultierende Verhalten der beiden Gruppen ermittelt. Auch bei Patienten wurde ermittelt, welches Wissen, das zur Vermeidung dieses Medikationsfehlers beitragen soll, vorhanden ist.<sup>2</sup>

Die Studienergebnisse und mögliche sich daraus ergebende Sicherheitsmaßnahmen werden im nächsten PSUSA-Verfahren für methotrexathaltige Arzneimittel unter Federführung des BfArM ausführlich beschrieben und diskutiert werden.

1. Diesinger C et al.: Methotrexat und das Risiko für Medikationsfehler. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 4/19: 4–13

2. IQVIA: European Medicines Agency. Impact of EU label changes on methotrexate for weekly administration. Version Draft 2.0 dated 04 Nov 2022; [www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/5030](http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/5030)

## ARZNEIMITTELTHERAPIESICHERHEIT (AMTS) – BEARBEITUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN

Das BfArM hat auf seinen Websites ein Informationsangebot zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)/Bearbeitung von Medikationsfehlern eingerichtet.

Unter Medikationsfehlern versteht man in Abgrenzung zu den beabsichtigten Arzneimittelanwendungen Fehler, die unabsichtlich durch Angehörige eines Gesundheitsberufes, Patienten oder Verbraucher bei der Verordnung, Zubereitung, Abgabe und Anwendung eines Arzneimittels entstehen. Nicht jeder Medikationsfehler führt dabei zwangsläufig zu Nebenwirkungen. Es ist aber möglich, dass Schädigungen in solchen Zusammenhängen entstehen, sodass auch der Überwachung von Medikationsfehlern ohne eingetretene Schädigung Bedeutung beizumessen ist. Um den Kenntnisstand zu Fragen der Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern, erfasst und bewertet das BfArM Meldungen und Mit-

teilungen über Medikationsfehler mit und ohne Schaden, Hinweise auf kritische Ereignisse ohne Schaden sowie Meldungen zu „Beinahe-Fehlern“, die sich auf die Anwendung des Arzneimittels beziehen. Das Spektrum der Fehlermeldungen ist breit gefächert und umfasst beispielsweise Meldungen zu irreführenden Bezeichnungen von Arzneimitteln, zu Verwechslungen aufgrund ähnlicher Namensgebung oder ähnlichen Aussehens (sogenannte „Sound- und Look-Alikes“), zu unklaren Stärkeangaben und zu unverständlichen, verwirrenden oder fehlenden Angaben in den Produktinformationstexten (Fach- und Gebrauchsinformationen, Beschriftungen auf der äußeren oder inneren Verpackung eines Arzneimittels).

Zum Tätigkeitsspektrum gehört auch die Beteiligung an der Umsetzung von Maßnahmen des Aktionsplans des Bundesministeriums für Gesundheit

zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), soweit sie die Pharmakovigilanz betreffen. Eine ausführliche Darstellung finden Sie in den folgenden Artikeln:

- Medikationsfehler verhindern. [www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Blog/docs/2022-09-16-medikationsfehler-verhindern.html](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Blog/docs/2022-09-16-medikationsfehler-verhindern.html)
- Parrau N et al.: Dosierung flüssiger Zubereitungen zum Einnehmen – Potenzial für Medikationsfehler. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 2/2021: 25–35; [www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2021/2-2021.pdf](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Ausgaben/2021/2-2021.pdf)
- Kayser C: Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 1/2018: 25–32; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf)
- Kayser C et al.: Arzneimitteltherapiesicherheit – Herausforderungen an die Pharmakovigilanz: Fallbeispiele aus der Praxis des BfArM mit praktischen Lösungsansätzen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ausgabe 3/2016: 19–26; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/3-2016.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/3-2016.pdf)

## NEUES IN KÜRZE

### **GEMEINSAME EMPFEHLUNGEN VON BfArM UND PEI ZUR ANZEIGE VON ANWENDUNGSBEOBACHTUNGEN UND NICHTINTERVENTIONELLEN UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN**

Unter Anwendungsbeobachtungen (AWB) versteht man Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln. Sie wurden bis zum Geltungsbeginn der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zu den sogenannten nichtinterventionellen Studien (NIS) gezählt. In der seit 31. Januar 2022 geltenden Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erfolgte eine Neuerung der Definition für die nicht-interventionelle Studie:

„Eine nichtinterventionelle Studie ist eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.“

Diese Definition wurde ebenfalls in das Arzneimittelgesetz (AMG) übernommen und war der Anlass für die Überarbeitung der gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, PEI) zur Anzeigepflicht von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 AMG und nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien (Post-Authorisation Safety Studies, PASS) nach § 63 f AMG.

Die wichtigsten Änderungen umfassen folgende Punkte:

- Anpassung der Präambel
- Umbenennung des Begriffs Unbedenklichkeitsprüfung in Unbedenklichkeitsstudie
- Anpassung der Definition Nichtinterventionelle Studie
- Anpassung der Definition Anwendungsbeobachtung
- Neue Abbildung zur Einordnung von Anwendungsbeobachtungen und Unbedenklichkeitsstudien
- Einführung des Verweises auf die Anzeigepflicht nach § 67 Absatz 6 AMG von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V – sofern es sich um prospektive nichtinterventionelle Studien mit Primärdatenerhebung handelt

Das aktualisierte Dokument „Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach § 63f Arzneimittelgesetz“ vom 15. Dezember 2022 ist auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden für die Öffentlichkeit zugänglich.

BfArM: [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Nichtinterventionelle-Studien/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Nichtinterventionelle-Studien/_node.html)

PEI: [www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-node.html](http://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-node.html)



# NEUES IN KÜRZE

## **SCHULUNGSMATERIAL – NEUES INFORMATIONSANGEBOT FÜR PHARMAZEUTISCHE UNTERNEHMEN MIT AKTUELLEN HINWEISEN ZUR EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG**

Die Abteilung Pharmakovigilanz des BfArM stellt einen neuen Publikationsbereich im Zusammenhang mit der Einreichung und Genehmigung von Schulungsmaterial zur Verfügung. Es handelt sich dabei um aktuelle und insbesondere auf individuelle Verfahren bezogene Informationen für die Zielgruppe der pharmazeutischen Unternehmen. Die neue Rubrik ergänzt die bereits bestehenden Informationen – wie FAQ zur Einreichung, Checkliste etc.

### **Hintergrund**

Für alle Arzneimittel mit der Auflage von Schulungsmaterialien zu einem bestimmten Wirkstoff/einer bestimmten Wirkstoffkombination (und ggf. zusätzlicher Anwendungsart und/oder Indikation) soll es einheitliches und harmonisiertes Material geben – sowohl in Bezug auf den Text als auch auf das grundsätzliche Layout (GVP Modul XVI, siehe insbesondere Abschnitte XVI.B.5. „Coordination“ und XVI.C.1.3. „competent authorities in Member States“, [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices)).

Es ist daher, insbesondere vor oder zum Ablauf des Unterlagenschutzes von Originatorzulassungen, häufig erforderlich, ein einheitliches, generisches und harmonisiertes Material zu erstellen und vonseiten des BfArM zur Verfügung zu stellen.

Die Erstellung des harmonisierten Materials erfolgt i. d. R. in Kooperation zwischen dem Originator oder einem generischen Antragsteller und dem BfArM. Das BfArM stellt diese harmonisierten und als solche gekennzeichneten Schulungsmaterialien dann der Öffentlichkeit im Internet zur Verfügung.

Auch eine eventuell erforderliche Aktualisierung von Schulungsmaterial, z. B. weil der Originator, der dieses für die Nutzung durch andere freigegeben hat, sein Schulungsmaterial geändert hat, koordiniert das BfArM.

Da die Einreichung von Schulungsmaterial eine Voraussetzung zum In-Verkehr-Bringen ist, kommt es häufig zu Anfragen von Antragstellern bezüglich des Vorhandensein von harmonisiertem Material, also zu einzelfallbezogenen Anfragen.

Die neue Rubrik soll nun pharmazeutische Unternehmen in laufenden Zulassungsverfahren mit der Auflage von Schulungsmaterial über die aktuellen Sachstände informieren und zudem harmonisiertes oder vom Originator freigegebenes Material (editierbare Word-Dateien zur Übernahme) dort zur Verfügung stellen.

Damit ist eine zeitnahe Information zu laufenden Harmonisierungsverfahren gewährleistet und individuelle Anfragen können größtenteils durch Recherche an dieser Stelle beantwortet werden.

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2023 //

(STAND 14.03.2023)

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) 9–12 January 2023. News 13/01/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023)

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

#### **Januskinase-Hemmer zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen: Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen – EMA bestätigt die aktualisierten Maßnahmen**

Am 23. Januar 2023 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA den vom PRAC empfohlenen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwerer Nebenwirkungen bei der Anwendung von Januskinase-Inhibitoren (JAK), die zur Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden, zugestimmt. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen.

Diese Arzneimittel sollten bei den folgenden Patienten nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall), Patienten, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko.

JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen (venöse Thromboembolien, VTE), die nicht zu den oben genannten Patientengruppen gehören, mit Vorsicht angewendet werden. Außerdem sollte die Dosierung bei Patientengruppen, bei denen ein Risiko für venöse Thromboembolien, Krebs oder schwere Herz-Kreislauf-Probleme besteht, wenn möglich reduziert werden.

Die Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der Endergebnisse einer klinischen Studie mit dem JAK-Inhibitor Xeljanz® (Tofacitinib) und der vorläufigen Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit Olumiant® (Baricitinib). In die Überprüfung wurde auch der Rat einer Expertengruppe aus Rheumatologen, Dermatologen, Gastroenterologen und Patientenvertretern einbezogen.

Die Überprüfung bestätigte, dass Xeljanz® im Vergleich zu Arzneimitteln aus der Klasse der TNF-alpha-Inhibitoren das Risiko für schwere kardiovaskuläre Probleme, Krebs, venöse Thromboembolien, schwere Infektionen und Tod verschiedener Ursache erhöht. Die EMA ist nun zu dem Schluss gekommen, dass die Ergebnisse für alle zugelassenen Indikationen von JAK-Inhibitoren bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondylarthritis, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis und Alopecia areata) zutreffen.

Diese Arzneimittel (Xeljanz®, Cibinqo®, Olumiant®, Rinvoq® und Jyseleca®) sollten bei den folgenden Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Patienten, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, Patienten mit einer Vorgeschichte von atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Eine vorsichtige Anwendung wird auch bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE empfohlen, die nicht zu den oben genannten zählen. Wenn JAK-Inhibitoren zur Behandlung von

Patienten mit diesen Risikofaktoren erforderlich sind, kann eine niedrigere Dosis empfohlen werden, je nach Arzneimittel, Indikation und spezifischem Risikofaktor.

Angehörige der Heilberufe sollten mit ihren Patienten über die mit JAK-Inhibitoren verbundenen Risiken sprechen. Es wird empfohlen, dass Angehörige der Heilberufe ihre Patienten regelmäßig auf Hautkrebs untersuchen, insbesondere Patienten mit Hautkrebsrisiko.

Alle Angehörigen der Heilberufe, von denen erwartet wird, dass sie diese Arzneimittel verschreiben, werden in einem Rote-Hand-Brief über das Ergebnis der Überprüfung informiert. Die Produktinformationen für JAK-Inhibitoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen werden mit den neuen Empfehlungen und Warnhinweisen aktualisiert. Darüber hinaus wird das Schulungsmaterial für Patienten und Angehörige der Heilberufe entsprechend überarbeitet.

Die Januskinase-Inhibitoren, die Gegenstand dieser Überprüfung waren, sind Cibinqo® (Abrocitinib), Jyseleca® (Filgotinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) und Xeljanz® (Tofacitinib). Diese Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, axiale Spondyloarthritis, Colitis ulcerosa, atopische Dermatitis und Alopecia areata) eingesetzt. Die Wirkstoffe dieser Arzneimittel blockieren die Wirkung von Enzymen, die als Januskinasen bekannt sind. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle bei den Entzündungsprozessen, die bei diesen Erkrankungen auftreten. Durch die Blockade der Enzyme helfen diese Arzneimittel, die Entzündung zu reduzieren sowie andere Symptome zu verringern.

Einige JAK-Inhibitoren (Jakavi® und Inrebic®) werden zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen (bösartige Erkrankungen des Blutes und blutbildender Organe) eingesetzt; diese Arzneimittel wurden bei der Überprüfung nicht berücksichtigt. Die Überprüfung bezog sich auch nicht auf die Anwendung von Olumiant® zur Kurzzeitbehandlung von COVID-19, die zum damaligen Zeitpunkt von der EMA geprüft wurde.

Die Überprüfung von JAK-Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungserkrankungen wurde auf Antrag der Europäischen Kommission (EC) gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC, dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, durchgeführt, der am 27. Oktober 2022 eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen hat. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) übermittelt, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, und dieser nahm die Empfehlungen des PRAC an. Nach einer weiteren Überprüfung seiner Empfehlung vom Oktober 2022 veröffentlichte der PRAC am 12. Januar 2023 eine Aktualisierung, um die Dosierungsempfehlungen für die von dem Verfahren betroffenen Arzneimittel weiter anzugleichen. Die überarbeiteten Empfehlungen des PRAC wurden an den CHMP weitergeleitet, der die Empfehlung des PRAC angenommen hat. Die Stellungnahme des CHMP wird nun an die Europäische Kommission weitergeleitet, die zu gegebener Zeit eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung erlassen wird, die in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlich ist.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic)

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6–9 February 2023. News 10/02/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-february-2023](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-february-2023)

## **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)**

### **Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel: Überprüfung zu posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und reversiblen zerebralem Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)**

Der PRAC hat aufgrund von Bedenken hinsichtlich des Risikos für ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) und für ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) eine Überprüfung von pseudoephedrinhaltigen Arzneimitteln eingeleitet. Beide Krankheitsbilder betreffen die Blutgefäße im Gehirn.

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. Pseudoephedrin wirkt, indem es die Nervenendigungen zur Freisetzung des Botenstoffs Noradrenalin anregt, der die Verengung der Blutgefäße bewirkt. Dadurch wird weniger Flüssigkeit aus den Gefäßen freigesetzt, was zu einer geringeren Schwellung und einer geringeren Schleimproduktion in der Nase führt.

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.

Pseudoephedrinhaltige Arzneimittel sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Erkältungs- und Grippesymptomen wie Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen oder allergischer Rhinitis (Entzündung der Nasengänge) bei Menschen mit verstopfter Nase zugelassen. In der EU sind pseudoephedrinhaltige Arzneimittel unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich, darunter Aerinaze<sup>®</sup>, Aspirin Complex<sup>®</sup> und Nurofen Cold and Flu<sup>®</sup>.

Die Überprüfung pseudoephedrinhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Frankreichs gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgeben wird. Diese Empfehlungen werden anschließend an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Stellungnahme abgeben wird. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens ist die rechtsverbindliche Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten umgesetzt werden muss.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-safety-review-pseudoephedrine-containing-medicines](http://www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-safety-review-pseudoephedrine-containing-medicines)

### **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 6–9 February 2023 PRAC meeting. 6 March 2023, EMA/PRAC/57497/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2023-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2023-prac-meeting_en.pdf)

### **PRAC-SITZUNG VOM 06. BIS 09. FEBRUAR 2023**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Februar 2023**

##### **Bosutinib – interstitielle Lungenerkrankung (EPITT Nr. 19843)**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz von klinischen Studien, Fallberichten nach der Markteinführung, Literaturberichten und der bereits bekannten Assoziation des Auftretens einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) unter der Therapie mit anderen Arzneimitteln aus der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) (Dasatinib, Imatinib und Nilotinib) stimmt der PRAC überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bosutinib und dem Auftreten von ILD als plausibel angesehen wird. Der Zulassungsinhaber von Bosulif (Pfizer Europe MA EEIG) soll innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen um die Nebenwirkung interstitielle Lungenerkrankung bei unbekanntem Risiko zu ergänzen.

##### **Colistimethatnatrium zur intravenösen Anwendung – Pseudo-Bartter-Syndrom (EPITT-Nr. 19845)**

Nach Berücksichtigung der Informationen aus Fallberichten aus der Literatur und der Antworten der Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Colistimethatnatrium zur intravenösen Anwendung innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformation um die Nebenwirkung Pseudo-Bartter-Syndrom bei unbekanntem Risiko zu ergänzen.

Es wurden nur wenige Fälle des Pseudo-Bartter-Syndroms bei Kindern und Erwachsenen bei intravenöser Anwendung von Colistimethatnatrium berichtet. In Verdachtsfällen sollte mit der Überwachung der Serumelektrolyte begonnen und eine angemessene Behandlung durchgeführt werden. Eine Normalisierung des Elektrolytgleichgewichts kann jedoch möglicherweise nicht ohne Absetzen von Colistimethatnatrium erreicht werden.

#### **Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Februar 2023**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Colistimethatnatrium (Pulver zur Inhalation)	19845	Pseudo-Bartter-Syndrom
Etanercept	19812	Menstruationsstörung
Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab		Kapillarlecksyndrom (Opdivo, Yervoy, Keytruda) und Zytokinfreisetzungssyndrom (Opdivo)

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 06. bis 09. Februar 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab; Infliximab	19812	Menstrual disorder	Beobachtung im Rahmen der Routine-pharmakovigilanz
Nivolumab	19839	Sclerodermia circumscripta	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Tofacitinib	19885	Akne	Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierung der Produktinformationen (Einreichung bis 10. März 2023)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 09–12 Januar 2023 PRAC meeting. 6 February 2023, EMA/PRAC/4770/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 09. BIS 12. JANUAR 2023

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Januar 2023

#### 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren (Statine)<sup>1</sup>: Myasthenia gravis (EPITT-Nr. 19822)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen, einschließlich Fallberichten aus EudraVigilance und Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Zulassungsinhaber von Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin enthaltenden Arzneimittel, sowohl für Einzelwirkstoffe als auch für Kombinationspräparate, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen vorlegen sollen, um die Produktinformation um die Nebenwirkungen Myasthenia gravis und okuläre Myasthenie bei nicht bekannter Häufigkeit zu ergänzen.

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. Diese Arzneimittel sollten bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

#### Dabrafenib, Trametinib – hämophagozytische Lymphohistiozytose (EPITT-Nr. 19824)

Nach Prüfung der verfügbaren Informationen und nach Bewertung der von dem betroffenen Zulassungsinhaber vorgelegten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Dabrafenib und Trametinib enthaltende Arzneimittel aktualisiert werden sollten, um das Risiko einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) bei kombinierter Anwendung dieser Produkte wiederzugeben. Der PRAC sprach sich jedoch nicht dafür aus, ausdrücklich festzulegen, dass die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden soll, wenn eine HLH diagnostiziert wird. Wenn in Zukunft mehr Erkenntnisse vorliegen, sollte der Zulassungsinhaber prüfen, ob weitere Aktualisierungen der Produktinformationen in Bezug auf HLH erforderlich sind, wenn die betreffenden Produkte in Monotherapie angewendet werden.

Angesichts von drei Fällen bei 3.373 exponierten Personen in den Zulassungsstudien wird die Häufigkeitsangabe „selten“ als gerechtfertigt angesehen. Um HLH als Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Kombination Dabrafenib/Trametinib in die Produktinformationen aufzunehmen, sind verschiedene Änderungen in den Kopf- und Fußzeilen der Tabellen sowie in den hochgestellten Zahlen erforderlich.

<sup>1</sup> Atorvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Rosuvastatin; Simvastatin und andere relevante Fixdosiskombinationen; Pravastatin, Fenofibrat; Simvastatin, Fenofibrat

Die genauen Angaben sind der Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 9. bis 12. Januar 2023 – zu entnehmen.

Der Zulassungsinhaber von Tafinlar und Mekinist (Novartis Europharm Limited) soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen, um die Produktinformationen entsprechend zu aktualisieren.

### Regorafenib – thrombotische Mikroangiopathie (EPITT-Nr. 19832)

Unter Berücksichtigung der in EudraVigilance und in der Literatur verfügbaren Informationen, der Plausibilität der Beeinflussung des Signalwegs des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bei der Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie und dem bereits bekannten Zusammenhang des Auftretens einer thrombotischen Angiopathie bei der Anwendung anderer Arzneimittel, die auf den VEGF-Signalweg Wirkung haben, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Stivarga (Bayer AG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Produktinformation um die Nebenwirkung thrombotische Mikroangiopathie mit der Häufigkeitsangabe „selten“ zu ergänzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Januar 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S[recombinant]) – Vaxzevria	19883	Myositis
Elasomeran(COVID-19mRNA vaccine) –Spikevax	19884	Myositis
Lenvatinib	19870	Nebenniereninsuffizienz
Progesteron	19871	Meningiom
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19882	Myositis
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19840	vulvale Ulzerationen

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. Januar 2023

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)-Agonisten <sup>2</sup>	18292	Schilddrüsenkarzinom	zum jetzigen Zeitpunkt keine Maßnahmen für die Zulassungsinhaber

<sup>2</sup> Dulaglutid; Exenatid; Insulin degludec, Liraglutid; Liraglutid; Lixisenatid; Insulin glargin, Lixisenatid; Semaglutid



EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28 November-1 December 2022 PRAC meeting. 5 January 2023, EMA/PRAC/900558/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-november-1-december-2022-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-november-1-december-2022-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 28. NOVEMBER BIS 01. DEZEMBER 2022

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. November bis 01. Dezember 2022

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. November bis 01. Dezember 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal
COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria	19858	Pemphigus und Pemphigoid
Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax	19860	Pemphigus und Pemphigoid
Evolocumab	19867	Signal der Gewichtszunahme und abnormen Gewichtszunahme
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19859	Pemphigus und Pemphigoid

#### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 28. November bis 01. Dezember 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Cetuximab	19819	nephrotisches Syndrom	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung
Diphtherie-Tetanus Pertussis (azellulär, aus Komponenten) – Polyomyelitis (inaktiviert) – Impfstoff (adsorbiert) Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär, aus Komponenten) – Polyomyelitis (inaktiviert)-Impfstoff (adsorbiert, reduzierter Antigengehalt)	19831	Immunthrombozytopenie	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 13–16 March 2023, EMA/PRAC/60842/2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-march-2023\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf)

#### Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 13. bis 16.03.2023 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Dupilumab (EPITT 19897)	Signal der Gewichtszunahme und abnormen Gewichtszunahme, Kachexie, Body-Mass-Index verringerter Body-Mass-Index
Nusinersen (EPITT 19896)	Arachnoiditis

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
keine	
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Ceftriaxon (EPITT 19853)	Faktor-V-Hemmung
Olaparib (EPITT 19846)	hepatozelluläre Schädigung und Hepatitis
Propofol (EPITT 19851)	Medikationsfehler, die potenziell zu lebensbedrohlichen/tödlichen Fällen führen können
Voriconazol (EPITT 19849)	Arzneimittelwechselwirkung mit Flucloxacillin, die zu subtherapeutischen Voriconazol-Spiegeln führen können
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
keine	

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9–12 January 2023. News 13/01/2023; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023)

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

#### Zolgensma: tödliche Fälle von akutem Leberversagen

Bei Patienten, die mit Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) behandelt wurden, wurde über tödliche Fälle von akutem Leberversagen berichtet. Das Gentherapeutikum wird zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) eingesetzt. Der Rote-Hand-Brief informiert die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die tödlichen Fälle von Leberversagen und die aktualisierten Empfehlungen für die Überwachung der Leberfunktion, die Beurteilung des Verdachts auf eine Leberschädigung nach der Infusion und weitere Ratschläge zum Absetzen der Kortikosteroidbehandlung. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstests und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Lebererkrankung unverzüglich untersuchen. Wenn Patienten nicht angemessen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden ansprechen, sollten die behandelnden Ärzte einen pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen konsultieren und eine Anpassung des Kortikosteroidschemas in Betracht ziehen.

Der Rote-Hand-Brief für Zolgensma wird nach Verabschiedung durch den EMA-Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) und den EMA-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Gesundheitsberufe weitergegeben und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 28. November bis 01. Dezember 2022, 09. bis 12. Januar 2023, 06. bis 09. Februar 2023 und 13. bis 16. März 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

43

## 22.03.2023 MITEM 20 MG DER FIRMA SUBSTIPHARM: AUFHEBUNG DER ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNG BEI INTRAVENÖSER GABE

Die Firma Substipharm informiert darüber, dass das mitomycinhaltige Arzneimittel Mitem 20 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung wieder zur intravenösen Gabe freigegeben ist.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 17.03.2023 JANUSKINASE-INHIBITOREN: RISIKEN FÜR MALIGNER ERKRANKUNGEN, SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE, SCHWERWIEGENDE INFEKTIONEN, VENÖSE THROMBOEMBOLIE UND MORTALITÄT – AKTUALISIERTE EMPFEHLUNGEN ZUR MINIMIERUNG DER RISIKEN

Mit Veröffentlichung der Entscheidung der Europäischen Kommission am 10. März 2023 wurde das Risikobewertungsverfahren zu den Januskinase-Inhibitoren abgeschlossen. Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung dieser Arzneimittel wurden aktualisiert. Die Firmen Abbvie, Galapagos, Lilly und Pfizer informieren in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM in einem Rote-Hand-Brief über diese Aktualisierung der Empfehlungen zur Risikominimierung in Zusammenhang mit der Therapie mit Januskinase-Inhibitoren. Bei folgenden Patienten sollten Januskinase-Inhibitoren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: im Alter von 65 Jahren oder älter, bei Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern, bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Ebenso sollten Januskinase-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden, wenn Patienten andere als die oben aufgeführten VTE-Risikofaktoren aufweisen.

Weitere Informationen auf Seite 34 dieser Ausgabe.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 16.03.2023 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEN WIRKSTOFFEN DEXLANSOPRAZOL UND LANSOPRAZOL: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG TUBULOINTERSTITIELLE NEPHRITIS MIT MÖGLICHER KRANKHEITSPROGRESSION ZU ANDEREN NIERENERKRANKUNGEN ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/665545/2022 VOM 15.09.2022

Zu Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dexlansoprazol und Lansoprazol wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 15.09.2022 einen einstimmigen Beschluss gefasst. 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.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dexlansoprazol, Lansoprazol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Auf der Grundlage der verfügbaren Daten über tubulointerstitielle Nephritis (TIN) aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge, und auf der Grundlage eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Dexlansoprazol oder Lansoprazol (und anderen Protonenpumpenhemmern) und TIN mit möglicher Krankheitsprogression zu anderen Nierenerkrankungen zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Dexlansoprazol oder Lansoprazol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Mit Bescheid vom 14.03.2023 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 14.03.2023 PHOLCODIN: RISIKO VON ANAPHYLAKTISCHEN REAKTIONEN

Hinweis: In Deutschland sind seit Februar 2001 keine pholcodinhaltigen Arzneimittel mehr zugelassen. Die Europäische Kommission hat am 06. März 2023 ihre endgültige rechtsverbindliche Entscheidung getroffen mit dem Ergebnis des Widerrufs der nationalen Zulassungen. Dieser an die EU-Mitgliedsländer gerichtete Beschluss ist in allen EU-Mitgliedstaaten gültig. Damit wird das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG zu pholcodinhaltigen Arzneimitteln abgeschlossen.

**LINK**

**ZUM BEITRAG**

## 13.03.2023 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF CICLOSPORIN (SYSTEMISCHE ANWENDUNG): HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG BEEINTRÄCHTIGUNG DES HÖRVERMÖGENS ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/695596/2022 VOM 15.09.2022

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ciclosporin (systemische Anwendung) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 15.09.2022 einen einstimmigen Beschluss gefasst. 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.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ciclosporin (zur systemischen Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko einer Beeinträchtigung des Gehörs aus der Literatur, aus Spontanmeldungen, einschließlich in einigen Fällen einer positiven Dechallenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einem hohem Ciclosporin-spiegel und einer Beeinträchtigung des Hörvermögens zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen ciclosporinhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu. Mit Bescheid vom 07.03.2023 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

**LINK**

**ZUM BEITRAG**

## 13.03.2023 INFORMATIONEN ZU EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON SCHULUNGSMATERIAL

Die Abteilung Pharmakovigilanz des BfArM stellt einen neuen Publikationsbereich im Zusammenhang mit der Einreichung und Genehmigung von Schulungsmaterial zur Verfügung. Es handelt sich dabei um aktuelle und insbesondere auf individuelle Verfahren bezogene Informationen für die Zielgruppe der pharmazeutischen Unternehmen. Die neue Rubrik ergänzt die bereits bestehenden Informationen wie FAQ zur Einreichung, Checkliste etc.

Weitere Informationen auf Seite 33.

**LINK**

**ZUM BEITRAG**

## 07.03.2023 ARZNEIMITTERTHERAPIESICHERHEIT (AMTS) – BEARBEITUNG VON MEDIKATIONSFEHLERN

Informationen zu dem Arbeitsbereich AMTS des BfArM.

Weitere Informationen auf Seite 31.

**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)