



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht  
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung  
(AMVV)**

**82. Sitzung**

23. Januar 2020

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

---

4. **Zubereitung aus Flumethrin und Imidacloprid zur Anwendung bei der Katze**  
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht
- 

**Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die Zubereitung aus Flumethrin und Imidacloprid zur Anwendung bei der Katze zuzustimmen.

Des Weiteren empfiehlt der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht mehrheitlich, die Einzelposition für Flumethrin entsprechend anzupassen.

**Begründung**

Zugelassene Tierarzneimittel mit Zubereitungen aus Flumethrin und Imidacloprid finden zurzeit nur Anwendung bei Hunden und Katzen. Die Präparate zur ausschließlichen Anwendung bei Hunden sind seit ihrer Zulassung (2011) apothekenpflichtig, Präparate zur Anwendung bei Katzen wurden ebenfalls im Jahr 2011 zugelassen und unterliegen seitdem der Verschreibungspflicht. Die Einzelposition Imidacloprid wurde im Jahr 2003 aus der Verschreibungspflicht entlassen. Für Katzen und Hunde gibt es keine Flumethrin-haltigen Monopräparate. Zur Anwendung bei Rindern steht dieser Wirkstoff unter Verschreibungspflicht. Die Anwendung bei Bienen wurde Juli 2004 aus der Verschreibungspflicht entlassen. Aus pharmakologischer/toxikologischer Sicht gibt es keine Hinweise, dass eine Entlassung der Wirkstoffkombination Flumethrin und Imidacloprid zur Anwendung bei Katzen aus der Verschreibungspflicht in einem signifikant erhöhten Risiko für das Tier, den Anwender oder die Umwelt resultiert. Zudem schätzt der Sachverständigenausschuss das Sicherheitsprofil für Zubereitungen aus Imidacloprid und Flumethrin zur Anwendung bei Katzen im Vergleich zu Hunden als vergleichbar ein und votiert daher für die Entlassung der Kombination für Katzen aus der Verschreibungspflicht. Dies gilt auch für die Einzelposition Flumethrin, welche entsprechend anzupassen ist.



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht**  
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung**  
**(AMVV)**

**82. Sitzung**

23. Januar 2020

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

---

**5. Lithium**

Antrag auf Änderung der Positionsformulierung

---

**Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Änderung der Positionsformulierung mit folgendem Wortlaut zuzustimmen:

Lithium

- zur Prophylaxe und/oder Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (wie z. B. bipolaren Störungen, Depressionen) und Cluster-Kopfschmerzen -

**Begründung**

**Wirkstoff und pharmakologische Wirkung**

Der Wirkmechanismus von Lithium ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden Effekte wie die Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme und des oxidativen Metabolismus sowie neuroprotektive Wirkungen u.a. im Zusammenhang mit der Hemmung der Glykogensynthasekinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) (1).

Lithium hat antimanische, antidepressive und antipsychotische Effekte.

**Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung von Lithium in Deutschland**

Lithium wurde basierend auf einer Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses (SVA) vom 19. Februar 1970 (5. Sitzung) der Verschreibungspflicht unterstellt. Die Unterstellung betraf Arzneimittel, die „... vom Hersteller zur Behandlung von Geisteskrankheiten und Psychosen“ vorgesehen waren.

Eine generelle bzw. erweiterte Unterstellung von Lithium und seinen Salzen unter die Verschreibungspflicht wurde 1990 und 1991 wiederholt diskutiert (25., 26. und 27. SVA-Sitzung)

und letztlich abgelehnt. Die Anträge wurde vor allem vor dem Hintergrund von damals verfügbaren lithiumhaltigen Schmerz- und Rheumamitteln (z. B. Togonal®-Tabletten) gestellt. Diese Arzneimittel sind heute nicht mehr zugelassen.

Die Positionsformulierung in Anlage 1 der AMVV lautet gegenwärtig:

„Lithium

- zur Behandlung von Geisteskrankheiten und Psychosen -“

Derzeit sind in Deutschland folgende lithiumhaltige Arzneimittel verkehrsfähig zugelassen (AMIS, Stand 1. August 2019):

a) Mono-Arzneimittel:

- 14 verschreibungspflichtige Arzneimittel zur oralen Anwendung, die im Wesentlichen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (z. B. bipolaren Störungen, Depressionen, manischen Episoden) und Cluster-Kopfschmerzen indiziert sind. Die spezifischen Indikationsformulierungen sind teilweise sehr detailliert, lassen sich aber auf die genannten Anwendungsbereiche fokussieren.

Beispiele für Indikationsformulierungen bei 2 der 14 o. g. Arzneimittel:

1. Quilonum retard®

- „Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung (auch im Rahmen schizoaffektiver Psychosen) und Episoden einer Major Depression
- Behandlung der manischen Episode, gegebenenfalls in Kombination mit Neuroleptika
- Behandlung bestimmter akuter Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva
- Anfallsweise auftretender oder chronischer Cluster-Kopfschmerz (Bing-Horton-Syndrom)“

2. Hypnorex retard®

- „Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression.
- Bei bestimmten akuten Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva.
- Therapie der manischen Episode.“

- 1 gelöschtes Arzneimittel (noch verkehrsfähig bis 30.06.2021) zur Injektion mit der Indikation „... zur Anwendung als in vivo-Diagnostikum zur Messung des Herzzeitvolumens in Verbindung mit dem LiDCO-System.“ Dieses Arzneimittel ist als verschreibungspflichtig deklariert.
- 13 apothekenpflichtige Homöopathika zur oralen Anwendung, davon 4 Standardregistrierungen, bei denen die Wirkstoffmenge „ab D3“ angegeben ist (D3 ist somit inbegriffen).

## b) Kombi-Arzneimittel

- 1 apothekenpflichtiges Arzneimittel zur äußeren Anwendung in der Indikation: „Zur äußerlichen Behandlung und symptomatischen Linderung der seborrhoischen Dermatitis“, das 8g Lithiumsuccinat pro 100g Salbe enthält.
- 34 apothekenpflichtige Homöopathika zur oralen Anwendung und teilweise zur Injektion. Die Wirkstoffkonzentration der (verschiedenen) Lithiumsalze wird teilweise mit D1-D3 angegeben, die Endkonzentration im Fertigprodukt wäre hier allerdings zu ermitteln und könnte ggf. die vierte Dezimalpotenz nicht übersteigen.
- 41 freiverkäufliche Heilwässer, bei denen Lithium in den „Analysedaten“ angegeben ist.
- 6 apothekenpflichtige Emser-Salz-Arzneimittel zur topischen Anwendung (nasal/inhalativ), bei denen Lithium in den „Analysedaten“ angegeben ist.

## **Nebenwirkungen und Risiken**

Lithium hat eine geringe therapeutische Breite, die Nebenwirkungen korrelieren im Allgemeinen mit dem Serumlithiumspiegel und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf Lithium.

Häufig und vorwiegend zu Beginn der Behandlung können ein feinschlägiger Tremor, Polyurie, Polydipsie und Übelkeit auftreten. Häufig kommt es außerdem (insbesondere in den ersten zwei Jahren der Behandlung) zu einer Gewichtszunahme.

Daneben sind eine Reihe weiterer Nebenwirkungen möglich die u. a. endokrine Funktionen (z. B. Hypothyreose), das Nervensystems (z. B. Faszikulationen, Kopfschmerzen, Schwindel), den Gastrointestinaltrakt (z. B. Erbrechen, Durchfall, metallischer Geschmack im Mund und Mundtrockenheit) und das Herz-Kreislaufsystem (z. B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien) betreffen.

## **Diskussion**

Die derzeitige Positionsformulierung erscheint nicht mehr zeitgemäß und sollte angepasst werden.

Eine generelle Unterstellung von Lithium unter die Verschreibungspflicht erscheint vor dem Hintergrund zahlreicher lithiumhaltiger und derzeit nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel inklusive Homöopathika und Heilwässer nicht zielführend. Diese Arzneimittel sind teilweise seit Jahrzehnten ohne Verschreibungspflicht verfügbar, ohne dass Risiken bekannt geworden sind. Eine Ausnahmeregelung für diese Arzneimittel in der Anlage 1 der AMVV zu definieren erscheint ebenfalls aufgrund der Heterogenität der Arzneimittel und der ggf. schwierigen Grenzwertermittlung problematisch. Die in der Vergangenheit zugelassenen oralen lithiumhaltigen Schmerz- und Rheumamittel, deren apothekenpflichtige Verfügbarkeit in den 90er Jahren Anlass für Beratungen im SVA war, sind heute nicht mehr am Markt verfügbar.

Die derzeit zugelassenen und verschreibungspflichtigen Arzneimittel sind – wie o. g. – im Wesentlichen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (wie z.B. bipolaren Störungen, Depressionen) und Cluster-Kopfschmerzen indiziert, auch wenn im Einzelfall der Wortlaut der Indikation sehr detailliert und spezifiziert ist. Die Positionsformulierung in Anlage 1 der AMVV sollte an die Indikationen der derzeit verschreibungspflichtigen lithiumhaltigen Arzneimittel angepasst und somit eine Aktualisierung des Wortlautes vorgenommen werden.

Bezüglich des o. g. in-vivo-Diagnostikums, das ebenfalls als verschreibungspflichtig deklariert ist, besteht kein Anlass, dieses in Anlage 1 der AMVV zu berücksichtigen, da die Zulassung bereits erloschen ist.

## **Zusammenfassung**

Basierend auf den o. g. Ausführungen wird empfohlen, die Position zu Lithium in Anlage 1 der AMVV zu aktualisieren und wie folgt zu formulieren:

### **„Lithium**

- zur Prophylaxe und/oder Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen (wie z. B. bipolaren Störungen, Depressionen) und Cluster-Kopfschmerzen -"

## **Literatur**

1. Won E, Kim YK: An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. Int J Mol Sci. 2017 Dec 11;18(12). pii: E2679



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht**  
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung**  
**(AMVV)**

**82. Sitzung**

23. Januar 2020

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

---

**7. Naratriptan und Almotriptan**

Antrag auf Änderung der Positionsformulierungen

---

**Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt jeweils einstimmig, dem Antrag auf Änderung der Positionsformulierung mit folgendem Wortlaut zuzustimmen:

Almotriptan

- ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 12,5 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 25 mg je Packung -

Naratriptan

- ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen bis 2,5 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 5 mg je Packung -

**Begründung**

**Hintergrund**

Im Rahmen der 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses (SVA) für Verschreibungspflicht wurde die partielle Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Sumatriptan 50 mg zur oralen Anwendung unter Verwendung der folgenden Positionsformulierung vom Ausschuss empfohlen:

## „Sumatriptan

- ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 50 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 100 mg je Packung -"

Sumatriptan 50 mg ist – ebenso wie Almo- und Naratriptan – zur Anwendung bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren vorgesehen. Entsprechend sind Hinweise auf die Altersbegrenzung in den Produktinformationen der genannten Triptane standardmäßig enthalten, wenn auch mit differierendem Wortlaut. Die Hinweise zur Altersbegrenzung sind häufig so formuliert, dass eine Anwendung unter 18 und über 65 Jahren nicht empfohlen wird. Die Altersbeschränkung basiert für Sumatriptan ebenso wie für Almo- und Naratriptan in erster Linie darauf, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 und über 65 Jahren nicht untersucht wurden und somit entsprechende Daten für eine Bewertung fehlen. (Neue) Erkenntnisse, die ein Risiko bei Anwendung außerhalb der vorgegebenen Altersgrenzen belegen, gibt es nicht. Vor diesem Hintergrund kann die Benennung der Altersbeschränkung in der Positionsformulierung entfallen.

Im Laufe der Diskussion auf der 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses wurde angeregt, die Positionsformulierungen in Anlage 1 der AMVV für die anderen, bereits partiell von der Verschreibungspflicht freigestellten Triptane ebenfalls zu ändern (Streichung der Altersbegrenzung). Dies auch vor dem Hintergrund, dass die fehlende Altersbegrenzung bei Sumatriptan zu der Fehlinterpretation führen könnte, dass Sumatriptan im Gegensatz zu Almo- und Naratriptan ohne Altersbegrenzung eingesetzt werden könnte. Das BfArM hatte ausgeführt, dass zeitnah auch ein Antrag des BfArM zur Änderung der Positionsformulierung für Almo- und Naratriptan vorgesehen sei, sofern der Ausschuss dem Vorschlag zu Sumatriptan folgt (siehe Ergebnisprotokoll 81. Sitzung<sup>1</sup>).

## **Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung von Almotriptan und Naratriptan in Deutschland**

Für Naratriptan wurde die partielle Entlassung aus der Verschreibungspflicht nach der 55. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht zum 1. April 2006 umgesetzt, für Almotriptan nach der 59. Sitzung des Ausschusses im Juli 2007 zum 1. August 2009.

Derzeit sind mit dem Wirkstoff Almotriptan (Stand 8/2019)

- 4 apothekenpflichtige Arzneimittel (von denen 2 bereits gelöscht aber bis 6/2020 noch verkehrsfähig sind)  
sowie
- 1 verschreibungspflichtiges Arzneimittel in Deutschland zugelassen.

Die Indikation für diese Arzneimittel lautet: „Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.“

Mit dem Wirkstoff Naratriptan sind derzeit (Stand 8/2019)

- 10 apothekenpflichtige Arzneimittel (von denen 1 bereits gelöscht aber bis 12/2021 noch verkehrsfähig ist)

---

<sup>1</sup>

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll\\_81.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll_81.html)

sowie

- 11 verschreibungspflichtige Arzneimittel in Deutschland zugelassen.

Diese Arzneimittel sind alle zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura indiziert.

Almo- und Naratriptan sind basierend auf den o. g. Voten seit den o. g. Datumsangaben partiell aus der Verschreibungspflicht entlassen und in Packungsgrößen von 2 Tabletten ohne ärztliche Verordnung erhältlich.

Die etwas differenten Positionsformulierungen hinsichtlich der Indikation (Almotriptan: „... zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura ...“, Naratriptan: „... zur Behandlung des Migränekopfschmerzes ...“) beruhen auf Differenzen in der jeweils vorgeschlagenen Positionsformulierung bei der ursprünglichen Freistellung von der Verschreibungspflicht. Die Indikationsangaben der entsprechenden Fachinformationen sind dagegen für Almo- und Naratriptan gleichlautend („... akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura ...“). Daher wird im Rahmen der Streichung der Altersbegrenzung auch eine Vereinheitlichung hinsichtlich der Indikationsformulierung vorgeschlagen.

### **Zusammenfassung**

Entsprechend der Ankündigung im Rahmen 81. Sitzung des SVA und im Hinblick auf das ergangene Votum zu Sumatriptan empfiehlt das BfArM für die bereits partiell aus der Verschreibungspflicht entlassenen Wirkstoffe Almotriptan und Naratriptan eine Vereinheitlichung der Positionsformulierung (Streichung der Altersbegrenzung) in Anlage 1 der AMVV. Die Streichung der Altersbegrenzung in den derzeitigen Positionsformulierungen dieser Triptane soll auch möglichen Fehlinterpretationen vorbeugen. Zusätzlich wird für Naratriptan eine Anpassung an die Position von Almotriptan hinsichtlich der Indikationsbenennung empfohlen, da die derzeitigen Differenzen inhaltlich nicht begründbar sind.





## Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

### Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)

#### 82. Sitzung

23. Januar 2020

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

#### 8.1. Diphenhydramin

Überprüfung der Verkaufsabgrenzung bei Patienten über 65 Jahren

---

#### Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, Diphenhydramin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

#### Begründung

##### Hintergrund

Auf der 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für die Verschreibungspflicht wurde ein Antrag auf Unterstellung der Antihistaminika der ersten Generation mit sedierender Wirkung unter die Verschreibungspflicht bei Patienten über 65 Jahren behandelt. Nach Präsentationen des Antragstellers und des BfArM sowie umfangreicher Diskussion empfahl der Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht mehrheitlich, den Antrag abzulehnen. Gleichzeitig votierte der Ausschuss für eine weiterführende Befassung mit der Thematik unter Berücksichtigung der betreffenden Einzelsubstanzen.

Als typische Vertreter der Arzneimittelgruppe und aufgrund ihrer Indikation als Schlafmittel hat das BfArM die Wirkstoffe Doxylamin und Diphenhydramin als primär zu prüfende Stoffe ausgewählt. Im Rahmen dieser Prüfung wurden die Zulassungsinhaber Diphenhydramin-haltiger Arzneimittel um Stellungnahme hinsichtlich Expositions- bzw. Verkaufszahlen sowie Daten zu Nebenwirkungsfällen gebeten. Insbesondere sollten die den Nebenwirkungsbegriffen „Sturz“, „Gleichgewichtsstörung“, „Gangstörung“, „Verwirrtheitszustand“, „Delirium“ und „Frakturen jeglicher Art“ zugeordneten Fallberichte aufgeführt werden.

## Wirkstoff

Diphenhydramin ist ein H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist der ersten Generation. Im Gegensatz zu den H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten und dritten Generation passieren die Vertreter der ersten Generation die Blut-Hirn-Schranke und blockieren die zerebralen H<sub>1</sub>-Rezeptoren, was zu einem sedativen Effekt führt. Bei Diphenhydramin ist dieser Effekt so ausgeprägt, dass er therapeutisch genutzt wird.<sup>1</sup> Neben der H<sub>1</sub>-antihistaminergen Wirkkomponente besitzt Diphenhydramin auch anticholinerge Eigenschaften, die die häufigsten Nebenwirkungen bedingen (s. u.).<sup>2,3</sup>

H<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen auch im „Breachzentrum“ in der Medulla oblongata vor. Als Antiemetikum haben sich aber nur die H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten als wirksam erwiesen, die zudem auch anticholinerge Wirkung besitzen. Diphenhydramin kann daher bei Kinetosen eingesetzt werden.<sup>1,2</sup>

Diphenhydramin wird in Einzeldosen von 25 bis 50 mg eingesetzt. Eine Dosisreduzierung kann bei beeinträchtigter Leber- wie Nierenfunktion sowie bei geschwächten und älteren Patienten über 65 Jahren notwendig sein, Benkert und Hippus raten bei älteren Patienten von 50-mg-Einzeldosisgaben ab.<sup>3,4</sup>

## Zulassungsstatus, Verkaufsabgrenzung und Verkaufszahlen in Deutschland

Die Positionsformulierung in der Liste 1 der AMVV lautet für den Wirkstoff Diphenhydramin: „Diphenhydramin - zur parenteralen Anwendung -“

### Zulassungsstatus

Diphenhydramin ist in insgesamt 290 apothekenpflichtigen und national zugelassenen Monoarzneimitteln zur oralen Anwendung enthalten, von denen 284 eine Standardzulassung aufweisen. Diese Standardzulassungen beruhen auf vier BfArM-Monographien, die sich auf 25-mg- und 50-mg-Kapseln sowie auf 25-mg- und 50-mg-Tabletten beziehen. Die Anwendungsgebiete sämtlicher Diphenhydramin-haltiger Monoarzneimittel mit Standardzulassung sind gemäß der Monographie Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Die angewendete Dosis sollte nach zweiwöchiger täglicher Einnahme schrittweise reduziert oder abgesetzt werden und ggf. die Notwendigkeit einer fortgesetzten Einnahme überprüft werden. Es finden sich keine Hinweise für den Gebrauch durch Ältere. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass besagte Monographien aktuell überarbeitet werden. Der derzeitige, noch nicht verabschiedete Referentenentwurf sieht einen expliziten Warnhinweis für die Anwendung bei älteren Patienten (Anwendung nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt aufgrund erhöhten Nebenwirkungsrisikos) vor.

Die übrigen sechs Diphenhydramin-haltigen Monoarzneimittel enthalten jeweils 25 bzw. 50 mg Diphenhydramin. Ein Arzneimittel weist die Indikation der Prophylaxe und symptomatischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen, auf. Die übrigen fünf Arzneimittel sind zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen indiziert, wobei sie nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad eingesetzt werden sollten. Die maximale Anwendungsdauer der Schlafmittel wird in den Fachinformationen mit zwei Wochen angegeben. In der Fachinformation wird empfohlen, bei älteren oder geschwächten Patienten, die u. U. besonders empfindlich reagieren, die Dosis erforderlichenfalls anzupassen.

Neben den benannten Monoarzneimitteln ist Diphenhydramin in zwei Kombinationsarzneimitteln zur Behandlung von erkältungsbedingten Beschwerden und Schmerzen, die Einschlafprobleme verursachen, enthalten, die im dezentralen Verfahren zugelassen und in Deutschland apothekenpflichtig sind. Die Diphenhydramin-Dosis pro Tablette beträgt bei beiden Arzneimitteln 25 mg Diphenhydraminhydrochlorid.

Zur Einschätzung der Expositionszahlen hat das BfArM die pharmazeutischen Unternehmer, welche über Diphenhydramin-Zulassungen zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen in Deutschland verfügen (keine Nutzer von Standardzulassungen), um die Angabe der Verkaufszahlen gebeten. Von den rückmeldenden pharmazeutischen Unternehmern, die Zulassungsinhaber für Monoarzneimittel sind, haben 4 aktuelle Verkaufszahlen für das Jahr 2018 angegeben, die sich wie folgt darstellen:

- Abgabe von 264.497 Packungen Diphenhydramin zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen:
  - 44.728 Packungen der Packungsgröße N1 (10 Tabletten) und
  - 219.769 Packungen der Packungsgröße N2 (20 Tabletten).

Es wurden ausschließlich Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg abgegeben.

Die von den Zulassungsinhabern übermittelten Daten zur Verkaufsabgrenzung in anderen Ländern der Europäischen Union (EU) zeigen ein heterogenes Bild:

In Belgien und Griechenland beispielsweise ist Diphenhydramin rezeptfrei ohne weitere Einschränkungen erhältlich, in Litauen und den Niederlanden ist es als Monopräparat dagegen verschreibungspflichtig. In vielen Ländern unterliegt die rezeptfreie Abgabe bestimmten Einschränkungen, beispielsweise in Abhängigkeit von der Indikation, Dosierung oder Darreichungsform. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten jedoch nicht ausreichend, um belastbare tiefergehende Analysen, beispielsweise Korrelationen zwischen Verschreibungsstatus und Nebenwirkungsdaten in EudraVigilance, zu erstellen.

### **Nebenwirkungen und Risiken bei älteren Patienten**

Die laut Fachinformation<sup>6</sup> von Betadorm-D häufigsten (d. h. mindestens einer von 100 Patienten betroffen) Nebenwirkungen sind:

- Sedierung
- Somnolenz
- Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages, insbesondere nach unzureichender Schlafdauer
- Schwindel
- Muskelschwäche
- Kopfschmerzen
- Sehstörungen
- Trockener Hals
- Mundtrockenheit
- Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
- Magenschmerzen
- Obstipation
- Gastro-ösophagealer Reflux
- Miktionsstörungen
- Asthenie

und somit in erster Linie auf die anticholinergen, aber auch sedierenden Eigenschaften von Diphenhydramin zurückzuführen.

### Literaturdaten

Alvarez *et al.*<sup>7</sup> führten eine retrospektive Kohortenstudie an Neuanwendern von Skelettmuskelrelaxantien und Antihistaminika durch, in die 60.058 Veteranen, älter als 65 Jahre, einbezogen wurden. Die primären Endpunkte Tod, Notaufnahmebesuch, Krankenhausaufenthalt sowie Notaufnahmebesuch und Krankenhausaufenthalt aufgrund eines Sturzes innerhalb eines Jahres nach Anwendungsbeginn wurden analysiert. Die Autoren stellten ein erhöhtes Risiko für Stürze, assoziiert mit Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt, für ältere Patienten fest, die Antihistaminika der ersten Generation erhielten, die 2007 vom „National Committee on Quality Assurance“ (NCQA) im „Healthcare Effectiveness Data and Information Set“ (HEDIS) als „High Risk Medications in the Elderly“ gelistet waren: Diphenhydramin, Hydroxyzin, Promethazin, Cyproheptadin, Chlorphenamin und Tripelenamin.

Zur allgemeingültigen Ableitung eines erhöhten Risikos der Anwendung von Diphenhydramin bei älteren Patienten ist diese Publikation jedoch nicht geeignet. Die Autoren machen keine Angabe zum Anteil der Diphenhydramin-haltigen Arzneimittel, sondern beschreiben nur das Gesamt-Risiko der o. g. Antihistaminika der ersten Generation. Die Untersuchung weist darüber hinaus weitere gravierende Limitationen auf u. a.:

- die Dosierung des Antihistaminikums wie auch die Anwendungsdauer bis zum Eintritt des Events (lediglich Eintritt innerhalb eines Jahres nach Anwendung) wurde nicht berücksichtigt,
- Begleiterkrankungen/-arzneimittel wurden quantitativ aber nicht/nicht vollständig qualitativ einbezogen
- die Assoziation zwischen Event (z. B. „Sturz“) und Ausgang (z. B. „Krankenhausaufenthalt“) wurde nicht untersucht

Die Autoren weisen entsprechend explizit darauf hin, dass ihre Untersuchung lediglich darauf ausgerichtet war, eine Assoziation zwischen den beschriebenen Endpunkten und der Gesamtheit der vom NCQA als Hochrisiko-behaftet beschriebenen sechs Antihistaminika der ersten Generation zu detektieren, dass sie jedoch nicht geeignet ist, ein für eines dieser 6 Wirkstoffe spezifisches Risiko zu detektieren. Nachdem die Wirkstoffe Hydroxyzin, Promethazin und Cyproheptidin in Deutschland der Verschreibungspflicht unterliegen und für Tripelenamin keine oralen Zubereitungsformen existieren, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Alvarez *et al.* nur bedingt gegeben.

In der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ gilt kognitive Verhaltenstherapie als Mittel der Wahl bei allen Erwachsenen mit Insomnien. Pharmakologische Interventionen können im Anschluss an eine solche/wenn eine solche nicht durchführbar ist, sinnvoll sein, allerdings nur im kurzzeitigen Gebrauch. Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung wird für keine Arzneimittelgruppe ausgesprochen. Zur Beurteilung der Anwendung von Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin und Promethazin) wird aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen.<sup>2</sup>

Die auf den amerikanischen Geriater Mark Beers<sup>9</sup> zurückgehende Beers-Liste enthält Warnungen hinsichtlich der Anwendung von Diphenhydramin und anderen Antihistaminika der ersten Generation bei älteren Patienten:

„Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity“

Aus Sicht der Autoren rechtfertige der Nutzen der Anwendung von Diphenhydramin zur Behandlung von Insomnien nicht deren Risiken bei älteren Patienten. Der Einsatz von Diphenhydramin in Akutsituationen wie schwere allergische Reaktionen dagegen wird als möglicherweise geeignet angesehen.

Die den Verfassern der „Beers Criteria“ für ihre Einschätzung zugrundeliegende Qualität der Evidenz wird als „moderat“ eingestuft, d. h. die Evidenz wird als ausreichend beurteilt, um die Risiken in der Anwendung zu belegen, jedoch als limitiert aufgrund fehlender/nicht ausreichender Studiendaten.

Das Review von Schroeck *et al.*<sup>10</sup>, die eine Dosierung von 12,5 mg bis max. 50 mg zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen angeben, raten von der Verwendung von Diphenhydramin bei älteren Patienten ab und verweisen insbesondere auf das Problem der nachhaltigen Sedierung, der anticholinergen Effekte und der Toleranzentwicklung. Die Autoren beziehen sich dabei auf die „Beers Criteria“. Sie zitieren weitere Studien<sup>9-14</sup>, die jedoch keine statistisch signifikante Aussage über ein erhöhtes (Sturz-)Risiko bei Anwendung von Diphenhydramin bei älteren Patienten machen oder erlauben.

### Nebenwirkungsdaten

Zur Einschätzung des Sturz-assoziierten Nebenwirkungsrisikos bei älteren Patienten hatte das BfArM die pharmazeutischen Unternehmen, welche über Diphenhydramin-Zulassungen zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen in Deutschland verfügen, um Falllistungen einschließlich Narratives zu allen ihnen vorliegenden Fällen mit Sturzassoziation gebeten.

Dem BfArM wurden daraufhin Falllisten mit 62 Fällen (= 210 Diphenhydramin-assoziierte Reaktionen) zur Verfügung gestellt.

Dabei handelt es sich ausschließlich um Fälle bei Anwendung von Monoarzneimitteln. 48 Fälle (mit 179 Diphenhydramin-assoziierten Reaktionen) wurden als „serious“ bewertet. In 21 Fällen gab es mindestens 1 weiteres verdächtiges Arzneimittel, alle 21 Fälle waren schwerwiegend. Die über die Altersgruppen hinweg am häufigsten berichtete Ereignisse waren:

- „Toxicity to various agents“: 19-mal berichtet (9,0 %)
- „suicide attempt“: 15-mal berichtet (7,1 %)
- „completed suicide“: 11-mal berichtet (5,2 %)

Die 62 Verdachtsfälle betreffen Anwender zwischen 1 Tag und 86 Jahren; in 7 Fällen (11,3 %) liegt keine Angabe zum Alter vor

- Kinder und Jugendliche (< 18):
  - Anzahl Fälle: n = 12 (19,4 %)
  - davon schwerwiegend: n = 12 (25,0 %)
- Erwachsene (≥ 18 – < 65 Jahre):
  - Anzahl Fälle: n = 36 (58,1 %)
  - davon schwerwiegend: n = 30 (62,5 %)
- Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):
  - Anzahl Fälle: n = 7 (11,3 %)
  - davon schwerwiegend: n = 5 (10,4 %)

Die berichteten 210 Reaktionen wurden dahingehend untersucht, ob sie mit den folgenden sturzassoziierten Termini in Verbindung stehen:

- Sturz
- Gleichgewichtsstörung
- Gangstörung
- Verwirrtheitszustand
- Delirium
- Frakturen jeglicher Art

Den o. g. detektierten sturzassoziierten Reaktionen bei den älteren Patienten sind drei der erhaltenen Fälle zuzuordnen. In diesen Fällen wurden jeweils die folgenden Nebenwirkungen beschrieben (englischer Preferred Term Level nach MedDRA [Medical Dictionary for Regulatory Activities]):

- “Confusional state, Asthenia, Visual hallucinations”
- “Anticholinergic syndrome, confusional state, seizure, intentional overdose, suicide attempt, tachycardia”
- “Delirium, Fall, Gait disturbance, intentional overdose, suicide attempt”

Diese Fälle wurden einer intensiven Beurteilung unterzogen hinsichtlich ihrer Relevanz für die Fragestellung, ob ältere Patienten eher sturzgefährdet sind als andere Altersgruppen.

Es zeigte sich, dass sich aus diesen Fällen kein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Anwendung von Diphenhydramin bei älteren Patienten ableiten lässt:

- Bei einem Fall erlaubt die vorhandene Information keine Beurteilung des Kausalzusammenhangs.
- Bei den beiden anderen Fällen handelt es sich um Suizidversuche mit jeweils des 10-fachen der empfohlenen maximalen Dosierung von 50 mg. In beiden Fällen wurde zudem Doxylamin in der 20- bzw. 30-fachen Überdosierung eingenommen, einer dieser Patienten nahm zusätzlich noch Methadon ein. Beide Patienten sind wiederhergestellt.

## Diskussion

Basierend auf den Angaben der pharmazeutischen Unternehmer, die in Deutschland Zulassungen für Diphenhydramin-haltige Arzneimitteln besitzen (keine Nutzer von Standardzulassungen), hatte das BfArM eine Analyse aller Fälle (N = 62), die mit dem Ereignis „Sturz“ in Zusammenhang gebracht werden können, vorgenommen. Die Fälle unterlagen keinerlei zeitlicher Einschränkung, d. h. stellten alle Fälle dar, die den pharmazeutischen Unternehmern jemals zum jeweiligen Arzneimittel gemeldet wurden. Nach Bewertung dieser Fälle hinsichtlich des Sturzpotentials für ältere Menschen zeigte sich, dass anhand der Daten keine Risikokorrelation festgestellt werden konnte, was bereits nach Analyse der Falldaten in EudraVigilance im Zuge der Stellungnahme des BfArM für die 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für die Verschreibungspflicht konstatiert wurde.

Der Einsatz von Diphenhydramin zur Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten wird in der Literatur durchaus kritisch eingeschätzt. Patienten über 65 Jahre gelten als besonders gefährdet, da sie häufig eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion aufweisen, was wiederum zu erhöhten Plasmaspiegeln von Diphenhydramin und konsekutiv zu unerwünschten anticholinergen wie antihistaminergen Wirkungen führen kann. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften kann es auch bei Einnahme vor dem Schlafengehen zu einem Hang-Over

der sedierenden Wirkung auf den nächsten Tag kommen. Die bekannten Nebenwirkungen von Diphenhydramin, einschließlich der ggf. beabsichtigten Wirkung der Sedation, können generell Ursache für Stürze bei älteren Patienten sein, welche wiederum ein besonderes Risiko für die Patientenpopulation darstellen.

Die Abgabezahlen der Monopräparate (ausschließlich 50 mg) von vier der pharmazeutischen Unternehmen im Jahr 2018 belaufen sich auf etwa 350.00 Packungen, wobei 2/3 davon auf die Packungsgröße N2 (= 20 Tabletten) entfielen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass ein Rückschluss auf die Patientenexposition nur bedingt möglich ist (z. B. bedingt durch Interpolierung).

Die Untersuchung der Daten zu Diphenhydramin aus der medizinischen Literatur zeigt ebenfalls, dass die Datenlage unzureichend ist, um ein höheres Risiko für ältere Patienten allgemein wie auch bezogen auf den Sturz Aspekt ableiten zu können. Dies reflektiert auch die S3-Richtlinie zur Insomnie, die auf das Problem des Mangels an belastbaren Daten (z. B. Studien) hinweist und eine Behandlung mit Diphenhydramin zwar nicht empfiehlt, aber auch nicht von ihr abrät. Auch die Untersuchung von Alvarez *et al.* erlaubt aus zahlreichen methodischen Gründen keine Rückschlüsse zu Wirkstoff-Event-Beziehungen und ist auch nicht geeignet, die Sinnhaftigkeit der Unterstellung der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei älteren Patienten unter die Verschreibungspflicht zur Vermeidung eines potentiell höheren Risikos in dieser Patientengruppe zu belegen.

Vom BfArM wurde vorgeschlagen Maßnahmen zu überlegen, um die Sensibilität bezüglich der Thematik zu erhöhen. Insbesondere die Information und Einbindung der Apotheker scheint wesentlich, sodass eine gezielte Aufklärung der (älteren) Patienten bezüglich der Risiken der Einnahme der sedierenden Antihistaminika und bezüglich zu ergreifender Vorsichtsmaßnahmen erfolgen kann.

## Zusammenfassung

Aus Sicht des BfArM ist die Datenlage nicht ausreichend, um die Anwendung von Diphenhydramin bei älteren Patienten der Rezeptpflicht zu unterstellen. Das BfArM sieht – bedingt durch die pharmakologischen Eigenschaften von Diphenhydramin – das Potential, dass dosisabhängige Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten auftreten und konsekutiv Stürze verursachen können. Vor diesem Hintergrund hält das BfArM eine intensivierete Kommunikation zu der Thematik der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei Älteren für wichtig und zielführend.

Die Sicht des BfArM wurde vom Sachverständigen-Ausschuss nicht einhellig geteilt. Auf die Limitationen der Spontanberichterstattung wurde vom Ausschuss hingewiesen. Das Fehlen entsprechender spezifischer Studiendaten wurde ebenfalls als problematisch angesehen. Da eine Änderung der diesbezüglichen Situation bei dieser alten Substanz aber nicht zu erwarten wäre, müssten die vorhandenen Daten als Grundlage der Bewertung genutzt werden. Neben den möglichen sturzassoziierten Nebenwirkungen seien insbesondere die möglichen neurokognitiven Effekte problematisch. Der Sachverständigen-Ausschuss bewertete die Evidenzlage basierend auf dem Nebenwirkungsspektrum, der Beers-Liste und weiterer, ähnlich gelagerter Listen sowie den Hinweisen aus der Literatur mehrheitlich als ausreichend, um ein Risiko für Patienten über 65 Jahren zu postulieren.

## Literatur

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F und Starke, K (Hsg.), 2009: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage, Urban & Fischer, München
2. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, 2016: Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart

3. Benkert, Hippus, 2011: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
4. Brunton LL, Chabner BA und Knollmann BC (Hsg.), 2010: Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12. Auflage, McGraw-Hill Company, New York
5. BAH, 2019: Gemeinsame Stellungnahme von Inhabern von Zulassungen von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Doxylamin und Diphenhydramin
6. Fachinformation Betadorm-D 50 mg Tabletten; Stand der Information: September 2013
7. Alvarez CA, Mortensen EM, Makris UE, Berlowitz DR, Copeland LA, Good CB, Amuan ME, Pugh MJ. Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatrics* 2015; 15(1):2.
8. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K, 2017: S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMFRregisternummer 063-003), Update 2016 *Somnologie* 2017 · 21:2–44; DOI 10.1007/s11818-016-0097-x; Online publiziert: 27. Februar 2017
9. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015: “American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults” *J Am Geriatr Soc.* 2015 Nov;63(11):2227-46
10. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, Mergenhagen KA, 2016: Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults *ClinTher*; 38(11): 2340-2372
11. Rickels K, Morris RJ, Newman H *et al.* 1983: Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1983;23:234-242
12. Kudo Y, Kurihara M, 1990: Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study *J Clin Pharmacol* 1990; 30:1041-1048
13. Morin CM, Koetter U, Bastien C *et al.*, 2005: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep.* 2005;28:1465-1472
14. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE, 2008: Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized placebo-controlled trial *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:182-188
15. Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK, 2001: Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Intern Med* 2001; 161:2091-2097
16. McEvoy LK, Smith ME, Fordyce M, Gevins A, 2006: Characterizing impaired functional alertness from diphenhydramine in the elderly with performance and neurophysiologic measures. *Sleep.* 2006;29:957-966



# **Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)**

## **82. Sitzung**

23. Januar 2020

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

---

### **8.2. Doxylamin**

Überprüfung der Verkaufsabgrenzung bei Patienten über 65 Jahren

---

#### **Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

#### **Begründung**

##### **Hintergrund**

Auf der 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht wurde ein Antrag auf Unterstellung der Antihistaminika der 1. Generation mit sedierender Wirkung unter die Verschreibungspflicht bei Patienten über 65 Jahren behandelt. Nach Präsentationen des Antragstellers und des BfArM sowie umfangreicher Diskussion empfahl der Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht mehrheitlich, den Antrag abzulehnen. Gleichzeitig votierte der Ausschuss für eine weiterführende Befassung mit der Thematik unter Berücksichtigung der betreffenden Einzelsubstanzen.

Als typische Vertreter der Arzneimittelgruppe und aufgrund ihrer Indikation als Schlafmittel hat das BfArM die Wirkstoffe Doxylamin und Diphenhydramin als primär zu prüfende Stoffe ausgewählt. Im Rahmen dieser Prüfung wurden die Zulassungsinhaber doxylaminhaltiger Arzneimittel um Stellungnahme hinsichtlich Expositions- bzw. Verkaufszahlen sowie Daten zu Nebenwirkungsfällen gebeten. Insbesondere sollten die den Nebenwirkungsbegriffen „Sturz“, „Gleichgewichtsstörung“, „Gangstörung“, „Verwirrtheitszustand“, „Delirium“ und „Frakturen jeglicher Art“ zugeordneten Fallberichte aufgeführt werden.

##### **Pharmakologische Wirkung von Doxylamin**

Doxylamin wirkt als H1-Antihistaminikum der ersten Generation antagonistisch am Histamin-H1-Rezeptor und unterbindet so die Aktivierung G-gekoppelter Proteine und der Phospholipase C. So wird die Histaminwirkung antagonisiert, die sich durch allergische Effekte und durch die Aktivierung von Histamin-Rezeptoren im Zentralnervensystem bemerkbar macht, was zu Übelkeit und Erbrechen und der Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus führen kann. Demgemäß ist die pharmakologische Wirkung von Doxylamin, das ZNS-gängig ist, als antiallergisch, antiemetisch und sedierend zu beschreiben, wobei die relativ starke sedierende Wirkung des Doxylamins

wahrscheinlich mit einer hohen Affinität zu H1-Rezeptoren im Gehirn zusammenhängt [Gilman, 1985].

### **Anwendungsbereiche, Zulassungsstatus, Exposition und Verkaufsabgrenzung in Deutschland**

Für den Wirkstoff Doxylamin findet sich die folgende Positionsformulierung in der Anlage 1 der AMVV:

„Doxylamin - zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr -“

Derzeit sind acht apothekenpflichtige Monoarzneimittel mit Doxylamin zugelassen, ein weiteres Monoarzneimittel ist aufgrund einer Kinderindikation verschreibungspflichtig.

Die von den Zulassungsinhabern übermittelten Daten zur Verkaufsabgrenzung in anderen Ländern der Europäischen Union (EU) zeigen ein heterogenes Bild. In Frankreich, Irland, Portugal, Spanien und Vereinigtes Königreich sind doxylaminhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen rezeptfrei erhältlich. Dagegen sind in Belgien, Italien, Polen und Slowenien doxylaminhaltige Arzneimittel nur als Kombinationsprodukt rezeptfrei verfügbar. Insgesamt sind die zur Verfügung gestellten Daten jedoch nicht ausreichend, um belastbare tiefergehende Analysen, beispielsweise Korrelationen zwischen Verschreibungsstatus und Nebenwirkungsdaten in EudraVigilance, zu erstellen.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf in Deutschland zugelassene und apothekenpflichtige doxylaminhaltige Arzneimittel.

Die Indikation dieser Arzneimittel beinhaltet die symptomatische Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, die Ein- und Durchschlafstörungen einschließen. Der Wortlaut der Indikationen variiert dabei geringfügig.

Die Einzeldosis von sieben der acht apothekenpflichtigen Monoarzneimittel beträgt 25 mg, die Einzeldosis des achten Arzneimittels beträgt 30 mg. Sieben dieser Monoarzneimittel weisen eine tägliche Höchstdosis von 50 mg aus, das Arzneimittel mit der Einzeldosis von 30 mg weist eine Tageshöchstdosis von 60 mg auf.

Die Einnahmedauer ist in den Produktinformationen der Monoarzneimittel auf zwei Wochen beschränkt. In den Produktinformationen sind im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ Hinweise für die Anwendung der Schlafmittel bei älteren Patienten angegeben. Auf eine potentielle Sturzgefahr wird wie folgt hingewiesen:

„Durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen lassen sich Häufigkeit und Ausmaß von Nebenwirkungen reduzieren. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesem Personenkreis kann sich dadurch die Sturzgefahr erhöhen.“

Die in der Indikation als Schlafmittel eingesetzten Monoarzneimittel enthalten 25 mg Doxylamin pro Einzeldosis, sind also fast viermal höher dosiert als die Kombinationsarzneimittel zur Behandlung einer Erkältung oder eines grippalen Infektes (siehe unten).

Zur Einschätzung der Expositionszahlen hat das BfArM die betreffenden pharmazeutischen Unternehmen um die Angabe von Verkaufszahlen gebeten. Von den rückmeldenden pharmazeutischen Unternehmen, die Zulassungsinhaber für Monoarzneimittel sind, haben drei aktuelle Verkaufszahlen für das Jahr 2018 angegeben, die sich wie folgt darstellen:

- Abgabe von 65.742.732 Tabletten zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen mit einem Wirkstoffgehalt von 25 mg Doxylaminsuccinat
- Abgabe von 16.617.120 Tabletten zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen mit einem Wirkstoffgehalt von 30 mg Doxylaminsuccinat

Neben den genannten Monoarzneimitteln gibt es zwei apothekenpflichtige Kombinationsarzneimittel mit dem Wirkstoff Doxylamin zur Behandlung erkältungsbedingter Beschwerden. Das eine Arzneimittel enthält neben Doxylamin die Wirkstoffe Paracetamol, Dextromethorphan und Ephedrin. Das andere enthält neben Doxylamin auch Dextromethorphan und Paracetamol. Die tägliche Gesamtdosis beträgt bei diesen Arzneimitteln jeweils 7,5 mg Doxylaminsuccinat.

### **Nebenwirkungen und Risiken**

In den Produktinformationen doxylaminhaltiger Schlafmittel wird insbesondere auf folgende Nebenwirkungen hingewiesen, die in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit und der eingenommenen Dosis auftreten können:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Depressionen und Muskelschwäche.

Eine Reihe weiterer Nebenwirkungen vor allem vegetative Begleitwirkungen wie Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Obstipation und Miktionsstörungen können auftreten, ebenso Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Appetitverlust oder Appetitzunahme, epigastrische Schmerzen sind beschrieben [Fachinformation „Schlafsterne“].

### **Nebenwirkungsdaten**

Zur Einschätzung des sturzassoziierten Nebenwirkungsrisikos bei älteren Patienten hat das BfArM die pharmazeutischen Unternehmer, welche über Doxylamin-Zulassungen zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen in Deutschland verfügen, um Falllisten einschließlich „Narratives“ zu allen ihnen vorliegenden Fällen mit möglicher Sturzassoziation gebeten.

Dem BfArM wurden daraufhin Falllisten mit 46 Fällen (= 243 Doxylamin-assoziierte Reaktionen) zur Verfügung gestellt.

34 Fälle (mit 183 Doxylamin-assoziierten Reaktionen) wurden als „serious“ bewertet. In 13 der insgesamt 46 Fällen gab es mindestens 1 weiteres verdächtigtes Arzneimittel, 12 davon waren schwerwiegend. Die über die Altersgruppen hinweg am häufigsten berichteten Ereignisse waren:

- „confusional state“: 29-mal berichtet (11,9 %)
- „intentional overdose“: 26-mal berichtet (10,7 %)
- „suicide attempt“: 26-mal berichtet (10,7 %)

Die 46 Meldungen betreffen Anwender zwischen 14–86 Jahren; in 7 Fällen (15,2 %) liegt keine Angabe zum Alter vor:

- Kinder und Jugendliche (< 18):
  - Anzahl Fälle: n = 3 (6,5 %)
  - davon schwerwiegend: n = 1 (2,9 %)
- Erwachsene (≥ 18 – < 65 Jahre):
  - Anzahl Fälle: n = 26 (56,5 %)
  - davon schwerwiegend: n = 22 (64,7 %)
- Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):
  - Anzahl Fälle: n = 10 (21,7 %)
  - davon schwerwiegend: n = 10 (29,4 %)

Die berichteten 243 Reaktionen wurden dahingehend untersucht, ob sie mit den folgenden sturzassoziierten Termini in Verbindung stehen:

- Sturz
- Gleichgewichtsstörung
- Gangstörung
- Verwirrtheitszustand
- Delirium
- Frakturen jeglicher Art

Für die Altersgruppe der älteren Patienten wurden im Vergleich zu den anderen Altersgruppen die Reaktionen „Fall“, „Delirium“ und „Somnolence“ häufiger gemeldet. Diese Fälle wurden einer intensiven Beurteilung unterzogen hinsichtlich ihrer Relevanz für die Fragestellung, ob ältere Patienten eher sturzgefährdet sind als andere Altersgruppen.

Es zeigte sich, dass sich aus den zehn Fällen kein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Anwendung von Doxylamin bei älteren Patienten ableiten lässt:

- In einem Fall war der berichtete Sturz auf eine anaphylaktische Reaktion zurückzuführen.
- Ein Fall war aufgrund insuffizienter Information nicht beurteilbar.
- In einem Fall lag eine absichtliche Überdosierung vor, die auf Arzneimittelmisbrauch zurückzuführen war.
- Sieben Fälle standen mit Suizid/Suizidversuchen in Verbindung. Ein Patient, der Doxylamin in 100-facher Überdosierung eingenommen hatte, verstarb; die anderen sechs Patienten erholten sich vollständig bei bis zu 40-facher Überdosierung.

## Literaturdaten

Alvarez et al. [Alvarez, 2015] führten eine retrospektive Kohortenstudie an Neuanwendern von Skelettmuskelrelaxantien und Antihistaminika durch, in die 60.058 Veteranen älter als 65 Jahre einbezogen wurden. Die primären Endpunkte Tod, Notaufnahmebesuch, Krankenhausaufenthalt sowie Notaufnahmebesuch und Krankenhausaufenthalt aufgrund eines Sturzes innerhalb eines Jahres nach Anwendungsbeginn wurden analysiert. Die Autoren stellten ein erhöhtes Risiko für Stürze, assoziiert mit Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt, für ältere Patienten fest, die eines der folgenden Antihistaminika der ersten Generation erhielten:

Diphenhydramin, Hydroxyzin, Promethazin, Cyproheptadin, Chlorphenamin und Tripelenamin

Mit Hydroxyzin, Promethazin und Cyproheptidin finden sich darunter Wirkstoffe, die in Deutschland der Verschreibungspflicht unterliegen. Nur für Diphenhydramin und Chlorphenamin existieren in Deutschland verschreibungsfrei erhältliche Arzneimittel. Für Tripelenamin existieren in Deutschland keine oralen Zubereitungsformen. Der Stoff Doxylamin war nicht in die Auswertungen dieser Studie einbezogen.

Bezüglich der Studie wird auf die Stellungnahme und Diskussion im Zusammenhang mit der 81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses zum Thema Antihistaminika in der Anlage verwiesen.

In der von Park et al. [Park, 2019] durchgeführten Fallkontrollstudie wurde der Zusammenhang von Arzneimittelgabe und Sturzrisiko bei über 65-Jährigen in japanischen Pflegeheimen untersucht. Es wurden insgesamt 1832 Heimbewohner in die Studie einbezogen. Die Einnahme von

antithrombotischen Arzneimitteln, NSARs<sup>1</sup>, Antiparkinsonmitteln, Muskelrelaxantien, Antiepileptika, Antipsychotika, Antidepressiva, Opioiden, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Memantin war mit einem höheren Sturzrisiko verbunden. Mit einem Quotenverhältnis (unadjusted odds ratio) von 1,03 wurden die Antihistaminika nicht als für Stürze ursächliche Medikation identifiziert. Eine Aufschlüsselung der Stoffgruppe der Antihistaminika nach verschiedenen Antihistaminikagenerationen bzw. -wirkstoffen erfolgte in dieser Publikation nicht. In einer früheren Arbeit von Park et al. [Park, 2015] wurde ein systematischer Review der Publikationen der letzten fünf Jahre durchgeführt, die einen Zusammenhang von Stürzen mit bestimmten Medikationen behandelten. Für die Wirkstoffgruppe der Antihistaminika identifizierte der Review eine Publikation, die einen Zusammenhang konstatierte [Chang, 2011] und eine, die diesen nicht fand [Mamun, 2009]. Beide Publikationen unterschieden weder zwischen den verschiedenen Generationen der Antihistaminika noch zwischen verschiedenen Wirkstoffen.

Cho et al [Cho, 2018] hatten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und anderen lokalen Datenbanken bis November 2016 473 Studien identifiziert, die sich auf einen Zusammenhang zwischen Antihistaminika-Anwendung und Sturzgefahr bezogen. Von diesen wurden fünf Publikationen nach Kriterien hinsichtlich einer guten Verwertbarkeit der Daten ausgewählt und ausgewertet. Nur zwei Publikationen ließen letztlich eine Auswertung bzgl. Antihistaminika der ersten Generation zu. Dabei handelt es sich zum einen um die oben angeführte Publikation von Alvarez und zum anderen um eine Publikation von Lee et al [Lee, 2016], in der das Risiko von Hüftfrakturen, Schenkelhalsfrakturen eingeschlossen, nach Stürzen betrachtet wurde. Allerdings erfolgte auch hier keine Aufschlüsselung nach einzelnen Wirkstoffen.

## Diskussion

Insgesamt finden sich in der Literatur für den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Doxylamin als Vertreter der Antihistaminika der ersten Generation und Stürzen bei älteren Anwendern keine spezifischen Studiendaten.

In der Studie von Alvarez et al. [Alvarez, 2015] wird der Wirkstoff Doxylamin nicht berücksichtigt. Die Studie weist darüber hinaus weitere Limitationen auf, so wurde z. B. der zeitliche Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Ereignis (z. B. Sturz) nicht untersucht.

Die von Park et al. [Park, 2019] durchgeführte Studie betrachtet neben dem Einfluss der Medikation der Älteren auf das Sturzrisiko auch unterschiedliche Einflüsse wie eingeschränkte Mobilität, sensorische Beeinträchtigung durch vermindertes Hören und Sehen sowie Komorbiditäten wie Schlaflosigkeit, Parkinson, Osteoporose, Demenz, Depression, Hypertension und Diabetes. Das Sturzrisiko bei Älteren kann demnach auf ein multifaktorielles Geschehen, das neben der Medikation auch den Gesundheitszustand mit einbezieht, zurückgeführt werden.

Entsprechend der S3-Leitlinie "Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" [Riemann, 2017] gilt die kognitive Verhaltenstherapie als Mittel der Wahl bei allen Erwachsenen mit Insomnien. Pharmakologische Interventionen können im Anschluss an eine solche/wenn eine solche nicht durchführbar ist, sinnvoll sein, allerdings nur zum kurzzeitigen Gebrauch. Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung wird für keine Arzneimittelgruppe ausgesprochen. Zur Beurteilung der Anwendung von Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin und Promethazin) wird aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen.

Die auf den amerikanischen Geriater Mark Beers zurückgehende Beers-Liste enthält Warnungen hinsichtlich der Anwendung von Doxylamin und anderen Antihistaminika der ersten Generation bei älteren Patienten [American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2019]:

---

<sup>1</sup>Nicht-steroidale Antirheumatika

„Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity”

Die den Verfassern der „Beers Criteria“ für ihre Einschätzung zugrundeliegende Qualität der Datenevidenz wird als „moderat“ eingestuft, d. h. die Evidenz wird als ausreichend beurteilt, um die Risiken in der Anwendung zu belegen, jedoch als limitiert aufgrund fehlender/nicht ausreichender Studiendaten.

Insgesamt lässt die Datenlage der vorhandenen und oben aufgeführten Studien keine Rückschlüsse auf ein erhöhtes Sturzrisiko bei Älteren bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Doxylamin zu.

Auch die auf den Angaben der pharmazeutischen Unternehmer basierende Datenanalyse der Nebenwirkungsmeldungen ergab keinen belastbaren Beleg für ein erhöhtes Risiko bei Älteren hinsichtlich der sturzassoziierten Nebenwirkungen. Acht der zehn schwerwiegenden Fälle, die im Zusammenhang mit sturzassoziierten Nebenwirkungen bei älteren Patienten berichtet wurden, gingen auf Überdosierungen aufgrund Arzneimittelmisbrauchs und suizidaler Absicht zurück.

Aus Sicht des BfArM sollte die Kommunikation zu der Thematik verstärkt werden. Insbesondere die Information und Einbindung der Apotheker scheint wesentlich, so dass eine gezielte Aufklärung der (älteren) Patienten bezüglich der Einnahme der sedierenden Antihistaminika der ersten Generation erfolgen kann.

## **Zusammenfassung**

Der Einsatz von Doxylamin als Antihistaminikum der ersten Generation in der Indikation Behandlung von Schlaf- und Durchschlafstörungen bei älteren Patienten wird in der Literatur als kritisch angesehen, was sich auch in entsprechenden Publikationen wie den Beers-Kriterien und der PRISCUS-Liste niederschlägt.

Die Datenlage zur Postulierung eines erhöhten Sturzrisikos bei Älteren ist jedoch sowohl im Bereich der Nebenwirkungsmeldungen aus der Spontanerfassung als auch auf der Grundlage von Studien eingeschränkt. Diese wird vom BfArM derzeit als nicht ausreichend bewertet, um die Anwendung von Doxylamin bei älteren Patienten der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Das BfArM hält hingegen eine intensiviertere Kommunikation zu der Thematik der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei Älteren für zielführender.

Die Sicht des BfArM wurde vom Sachverständigen-Ausschuss nicht einhellig geteilt. Auf die Limitationen der Spontanberichterstattung wurde vom Ausschuss hingewiesen. Das Fehlen entsprechender spezifischer Studiendaten wurde ebenfalls als problematisch angesehen. Da eine Änderung der diesbezüglichen Situation bei dieser alten Substanz aber nicht zu erwarten wäre, müssten die vorhandenen Daten als Grundlage der Bewertung genutzt werden. Das pharmakologische Profil ließe ein Risiko wahrscheinlich erscheinen. Der Sachverständigen-Ausschuss bewertete die Evidenzlage basierend auf dem Nebenwirkungsspektrum, der Beers-Liste und weiterer, ähnlich gelagerter Listen sowie den Hinweisen aus der Literatur mehrheitlich als ausreichend, um ein Risiko für Patienten über 65 Jahren zu postulieren.

## **Literatur**

Alvarez CA, Mortensen EM, Makris UE, Berlowitz DR, Copeland LA, Good CB, Amuan ME, Pugh MJ. Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. BMC Geriatrics 2015; 15(1):2.

American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(4):674-94.

Chang CM, Chen MJ, Tsai CY, Ho LH, Hsieh HL, Chau YL, Liu CY. Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:602-607.

Cho H, Myung J, Suh HS, Kang HY. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Oct; 29(10):2163-2170.

Fachinformation „Schlafsterne 30 mg Tabletten“, Stand Januar 2015.

Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th. Macmillan New York, NY 10022. 1985; 1839 pp.

Lee VW, Leung TP, Lee VW. Outpatient medication use in Chinese geriatric patients admitted for falls: a case-control study at an acute hospital in Hong Kong. *Am J Ther* 2016; 23(6): e1729-e1735.

Mamun K, Lim JK. Association between falls and high-risk medication use in hospitalized Asian elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9:276-281.

Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 Dec; 71 (12):1429-1440.

Park H, Satoh H, Miki A, Maki H, Asai K, Shiraishi A, Urushihara H, Sawada Y. Medications and fall risk: a case-control study in nursing home residents in Japan. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Jul 17. doi: 10.1007/s40520-019-01265-9.

Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2017; 21(1): 2-44. (AWMF Registernummer 063-003).