

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Levamisol ist ein synthetisches Imidazothiazol-Derivat, das als schnell wirkendes Antihelminthikum fungiert. Levamisol führt durch Einwirkung auf die Ganglien innerhalb von Sekunden nach dem Kontakt zu einer Lähmung der Muskulatur der Helminthen. Die Helminthen werden, da sie ihre Position nicht halten können, durch normale peristaltische Bewegung in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Levamisol ausgeschieden.

Levamisolhaltige Arzneimittel sind derzeit in vier EU-Mitgliedstaaten – Lettland, Litauen, Rumänien und Ungarn – als verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen zugelassen, die durch die folgenden gastrointestinalen Arten von Helminthen verursacht werden: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* und *Ancylostoma duodenale* (wobei sich die gelisteten Arten von Helminthen zwischen den EU-Mitgliedstaaten unterscheiden). Helmintheninfektionen gehören zu den weltweit häufigsten Infektionen und betreffen die ärmsten und stärker benachteiligten Gemeinschaften mit mangelndem Zugang zu sauberem Wasser, sanitären Einrichtungen und Hygienebedingungen in tropischen und subtropischen Gebieten, wobei die höchste Prävalenz aus Afrika südlich der Sahara, China, Südamerika und Asien gemeldet wurde. Diese Infektionen sind in der Regel leicht und nicht lebensbedrohlich, wobei das klinische Erscheinungsbild von der Stärke des Wurmbefalls abhängt. Personen mit leichten Infektionen (wenige Würmer) sind in der Regel asymptomatisch. Schwerere Infektionen können eine Reihe von Symptomen verursachen, von Manifestationen im Darm (Durchfall und abdominale Schmerzen), Mangelernährung, allgemeinem Unwohlsein und Schwäche bis hin zu Störungen des Wachstums und der körperlichen Entwicklung.

In der EU sind levamisolhaltige Arzneimittel als Tabletten zum Einnehmen in einer Stärke von 50 mg und 150 mg erhältlich. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung in der Regel eine einzige Tablette von 150 mg. In EU-Mitgliedstaaten, in denen Levamisol für die pädiatrische Anwendung zugelassen ist, wird eine Einmalgabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Eine zweite Standarddosis sollte bei schweren Infektionen mit dem Hakenwurm (*Necator americanus* und *Ancylostoma duodenale*) oder wenn die Infektion nach einer einzigen Verabreichung nicht abklingt, gegeben werden.

Im Rahmen der einheitlichen Beurteilung des ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) für den Wirkstoff Levamisol wurden schwere Fälle von Leukoenzephalopathie nach der Anwendung von Levamisol untersucht, von denen einer zum Tod führte. Leukoenzephalopathie wurde bereits als potenzielles Risiko im Zusammenhang mit Levamisol identifiziert, und der allgemeine Begriff „Enzephalopathie“ ist in der Produktinformation von levamisolhaltigen Arzneimitteln enthalten. Dennoch gelangte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) auf der Grundlage weiterer Daten aus der Literatur zum Risiko für Leukoenzephalopathie und von spontanen Meldungen, die im Rahmen des PSUSA-Verfahrens bewertet wurden, zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Levamisol und Leukoenzephalopathie zumindest eine plausible Möglichkeit ist und dass angesichts der Schwere des Risikos, ihrer chronischen, beeinträchtigenden und potenziell lebensbedrohlichen Art und des Fehlens identifizierter Risikofaktoren eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten erforderlich ist, die eine Konsultation einschlägiger Experten umfassen kann.

Am 28. August 2023 leitete die Nationale Behörde Rumäniens für Arzneimittel und Medizinprodukte (NAMMDR) ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis levamisolhaltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der PRAC berücksichtigte alle verfügbaren Daten zu den Sicherheitsbedenken bezüglich Leukoenzephalopathie im Zusammenhang mit der Anwendung von levamisolhaltigen Arzneimitteln. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, Daten aus klinischen Studien, spontane Meldungen und wissenschaftliche Literatur, nichtklinische Daten sowie von einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger vorgetragene Standpunkte.

Die Wirksamkeit von levamisolhaltigen Arzneimitteln in den zugelassenen Indikationen gilt als bewährt und wurde in diesem Verfahren nicht infrage gestellt. Die Wirksamkeit wurde zuvor nachgewiesen, und bei dieser Überprüfung wurden keine neuen Daten zur Wirksamkeit ermittelt.

Mit Levamisol in Verbindung gebrachte Leukoenzephalopathie wird in der medizinischen Literatur als schwere und beeinträchtigende Erkrankung anerkannt, die häufig eine langwierige und schwierige Differentialdiagnostik erfordert, was die Einleitung einer geeigneten Behandlung verzögern und zu einer längeren Genesungsphase oder anhaltenden Komplikationen führen kann.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass eine durch Levamisol ausgelöste Leukoenzephalopathie idiosynkratischer Natur ist, d. h. sie ist nicht dosisabhängig und kann auch nach einer niedrigen Einzeldosis auftreten. Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptome liegt in der Regel innerhalb von 2 und 8 Wochen, es wurde jedoch eine längere Latenzzeit von bis zu mehreren Monaten gemeldet, was ebenfalls eine Herausforderung bei der Überwachung des Risikos darstellt. In einer erheblichen Anzahl von Meldungen war Levamisol das einzige verdächtige Arzneimittel, und die Patienten hatten keine einschlägige Krankengeschichte.

Obwohl das Ereignis der Leukoenzephalopathie in den meisten Fällen abgeklungen war, wurde in mehreren Meldungen ein schwerwiegendes klinisches Bild beschrieben. Die Behandlung und die Krankenhausaufenthalte wurden verlängert, und die Patienten erholten sich erst nach mehreren Monaten bis zu einem Jahr. Der PRAC stellte fest, dass im Rahmen der nach der Markteinführung durchgeführten Anwendungsbeobachtung nach der Anwendung von Levamisol (unbekannte Indikation) lebensbedrohliche Fälle bei einmaliger Verabreichung von Levamisol in einer Dosis von maximal 150 mg gemeldet wurden.

Als plausibelster Mechanismus für die durch Levamisol ausgelöste Leukoenzephalopathie wird ein immunvermittelter Prozess angesehen. Diese Hypothese wird durch klinische Merkmale und MRT-Befunde sowie durch die dokumentierte Verbesserung bei mit Kortikosteroiden und Plasmaaustausch behandelten Patienten gestützt. Dies wird ferner durch die Tatsache untermauert, dass keine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen wurde und Läsionen Tage bis Wochen nach der Exposition auftreten können (Férrer et al. 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Der Literatur zufolge legen Daten zur Neurotoxizität von Levamisol aus Tiermodellen auch nahe, dass das Arzneimittel eine schädliche Immunantwort auf ein unbekanntes Antigen hervorruft, das bei prädisponierenden Probanden eine Demyelinisierung auslöst, anstatt direkt Oligodrozyten zu schädigen (Cortês L. et al. 2022³).

Daher ist der PRAC auf Grundlage aller überprüften und analysierten Daten aus den Erkenntnissen nach der Markteinführung und der Literatur der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Levamisol und Leukoenzephalopathie nachgewiesen wurde. Dies wird durch

¹ Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

² Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

³ Cortês L, Santana S, Fukuda TG, Bacellar A. Central nervous system demyelination following isolated levamisole use: Case report and systematic review, *Neuroimmunology Reports* 2022; 2.

mehrere Fälle mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang (darunter zwei gut beschriebene Fälle mit positiver Reexposition), mehrere Fälle ohne alternative Ätiologien für Leukoenzephalopathie und einen plausiblen Mechanismus, der eine immunvermittelte Reaktion verkörpert (Fominykh et al. 2022), untermauert. Der PRAC ist der Auffassung, dass die Leukoenzephalopathie nach der Anwendung von Levamisol gut beschrieben wurde, einschließlich eines möglichen Mechanismus für das Auftreten.

Da keine Risikofaktoren, keine Dosisbeziehung oder kein klinisches Muster festgestellt werden konnten, konnte der PRAC keine Maßnahmen ermitteln, die es Angehörigen der Heilberufe ermöglichen würden zu erkennen, welche mit Levamisol behandelten Patienten einem Risiko ausgesetzt sein könnten, eine Leukoenzephalopathie zu entwickeln. Dies steht im Einklang mit der Position der Sachverständigen der wissenschaftlichen Beratergruppe (WBG), die zu dem Schluss kamen, dass es nicht möglich ist, vorherzusagen, bei welchen Patienten das Risiko einer durch Levamisol ausgelösten Leukoenzephalopathie besteht. Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass jede Maßnahme, die auf eine Beschränkung der Anwendung von Levamisol abzielt, nicht angemessen wäre, da sie eine geringere Exposition bewirken würde, für Patienten, die Levamisol ausgesetzt sind, jedoch weiterhin das Risiko für Leukoenzephalopathie bestünde, die als schwerwiegend, unvorhersehbar und potenziell lebensbedrohlich angesehen wird, insbesondere wenn sie unbehandelt bleibt. Ebenso war der PRAC angesichts der idiosynkratischen Natur und Seltenheit der durch Levamisol ausgelösten Leukoenzephalopathie der Auffassung, dass Maßnahmen zur Sensibilisierung von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder Patienten für dieses Risiko nicht zu einer Verringerung des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses in der klinischen Praxis führen würden. Diese Schlussfolgerungen wurden von den Sachverständigen der WBG geteilt.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Risiko der Leukoenzephalopathie, einer schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen neurologischen Erkrankung, den Nutzen von Levamisol enthaltenden Arzneimitteln bei der Behandlung von Helminthinfektionen überwiegt.

Darüber hinaus konnte der PRAC keine Bedingungen feststellen, die, wenn sie erfüllt würden, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Levamisol enthaltende Arzneimittel in einer definierten Patientenpopulation belegen würden.

Folglich hat der PRAC den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen levamisolhaltiger Arzneimittel empfohlen.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, das sich aus Pharmakovigilanzdaten zu levamisolhaltigen Arzneimitteln ergab.
- Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten im Hinblick auf das Risiko einer Leukoenzephalopathie und Demyelinisierung des zentralen Nervensystems im Zusammenhang mit der Anwendung von levamisolhaltigen Arzneimitteln. Dies umfasste die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, Daten aus klinischen Studien, spontane Meldungen und wissenschaftliche Literatur, nichtklinische Daten sowie von einer Gruppe unabhängiger Sachverständiger vorgetragene Standpunkte.
- Auf der Grundlage der bewerteten Daten bestätigte der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Levamisol und Leukoenzephalopathie, einer schweren, chronischen, beeinträchtigenden und potenziell lebensbedrohlichen neurologischen Erkrankung.

- Der PRAC konnte keine Risikofaktoren für durch Levamisol ausgelöste Leukoenzephalopathie feststellen und kam zu dem Schluss, dass das Risiko unvorhersehbar war und sogar nach einer Einmalgabe auftrat. Der PRAC konnte daher keine Maßnahmen zur Risikominimierung ermitteln, die das Risiko einer Leukoenzephalopathie wirksam verringern würden.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Risiken einer Leukoenzephalopathie bei der Behandlung von intestinalen Helminthinfektionen, die in den meisten Fällen leicht sind, gegenüber dem Nutzen von Levamisol überwiegen.
- Darüber hinaus konnte der PRAC keine Bedingungen feststellen, die, wenn sie erfüllt würden, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für levamisolhaltige Arzneimittel in einer definierten Patientenpopulation belegen würden.

Daher stuft der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von levamisolhaltigen Arzneimitteln als nicht günstig ein.

Aus diesem Grund empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen levamisolhaltiger Arzneimittel.

Standpunkt der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Allgemeine Schlussfolgerung

Daher stuft die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von levamisolhaltigen Arzneimitteln als nicht günstig ein.

Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt die CMDh den Widerruf der Zulassungen für levamisolhaltige Arzneimittel.