

BfArM, 14.03.2008

Unfraktioniertes Heparin: Aktuelle Informationen zum Rückruf von Injektionslösungen

Das BfArM aktualisiert hiermit seine frühere Mitteilung zum Rückruf von Injektionslösungen mit unfraktioniertem Heparin.

Am 07.03.2008 hatte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den Rückruf von einigen Chargen des Arzneimittels Heparin-Rotexmedica berichtet.

Der Rückruf war durch das Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein als zuständige Landesbehörde angeordnet worden. Diese Maßnahme war notwendig, weil mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei parenteraler Anwendung (aber nicht bei äußerlicher Anwendung von Heparin-haltigen Lösungen, Gelen, Salben und Cremes) z.T. schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung gebracht worden sind, die auf einen Qualitätsmangel der entsprechenden Arzneimittel hindeuteten. Zum Zeitpunkt dieses Rückrufes war die Art des angenommenen Qualitätsmangels nicht bekannt.

Das BfArM stand und steht zur Klärung der Ursachen in engem Kontakt mit der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA. In den USA war in den Wochen zuvor eine große Anzahl Berichte (~ 800) über schwerwiegende allergische Reaktionen, darunter auch solche mit tödlichem Verlauf, bekannt geworden, die mit einem Heparin-haltigen Arzneimittel zur Injektion der Fa. Baxter in Zusammenhang standen. Das Ausgangsmaterial für diese Arzneimittel war aus China importiert worden, ebenso wie Ausgangsmaterial zur Herstellung der Injektionslösungen der Fa. Rotexmedica in Deutschland. Die betroffenen Arzneimittel der Firma Baxter haben in Deutschland keine Zulassung und sind daher hier nicht auf dem Markt gewesen.

Die FDA hat dem BfArM mitgeteilt, welche Untersuchungsmethoden sie zur Zeit einsetzt, um Verunreinigungen oder Beimengungen zu unfraktioniertem Heparin qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Dabei können zwei unterschiedliche Verfahren zur Anwendung gelangen:

1. die Kapillarelektrophorese: Bei diesem Verfahren wird zur Analyse der Zusammensetzung einer Probe die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit von Stoffen in einem elektrischen Feld genutzt.

2. die Kernresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie). Dabei handelt es sich um ein Verfahren zum zerstörungsfreien Nachweis von Inhaltsstoffen einer Probe. Diese Methode ähnelt der in der Medizin verwendeten Kernspintomographie z. B. zum Erkennen von Tumorgewebe. Eine kurze Beschreibung der Methode in Bezug auf die im Zusammenhang mit Heparinen durchzuführende Untersuchung finden Sie unter dem Link: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/heparin_NM_method.pdf

Das BfArM hat am 10. März 2008 die in Deutschland zuständigen Landesbehörden zur Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln um Auskunft gebeten, ob die pharmazeutischen Unternehmer für Injektionslösungen mit unfraktioniertem Heparin Ausgangsmaterial aus China bezogen und verwendet haben. Die Ermittlungen dazu sind noch nicht abgeschlossen.

Mit [Bescheid vom 11.03.2008](#) hat das BfArM diesen Firmen gegenüber angeordnet, dass Chargen von sog. unfraktionierten Heparinen für die parenterale Anwendung zukünftig nur noch in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn sie mit zumindest einer der beiden genannten Analysemethoden geprüft worden sind. Diese Maßnahme wurde aus Gründen des vorsorglichen Verbraucherschutzes angeordnet, da die derzeitige Erkenntnislage nach wie vor eine Eingrenzung des Qualitätsproblems auf bestimmte Chargen oder Zulassungsinhaber nicht sicher erlaubt. Dem BfArM liegen allerdings auch keine Erkenntnisse darüber vor, dass von der Problematik weitere Arzneimittel oder Chargen als die bereits zurückgerufenen betroffen sind. Dennoch wird im Bescheid empfohlen, auch bereits im Verkehr befindliche Chargen von unfraktioniertem Heparin mit den genannten Analysemethoden ergänzend zu den routinemäßig ohnehin stattfindenden Untersuchungen zur pharmazeutischen Qualität erneut zu prüfen.

Insgesamt liegen dem BfArM zur Zeit 27 Berichte über allergische, z.T. schwerwiegende Reaktionen nach Injektion von unfraktioniertem Heparin der Fa. Rotexmedica vor. Tödlich verlaufene Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Eine früher mitgeteilte summarische Anzahl von beobachteten schwerwiegenden allergischen Reaktionen hat sich nach Vorliegen der Einzelfallberichte nicht bestätigt. In der zunächst genannten Anzahl Nebenwirkungsberichten von 80 waren etwa 60 Meldungen enthalten, in denen über eine Blutgerinnung im Schlauchsystem des Dialysegerätes berichtet wird. Diese Ereignisse sind nicht als Nebenwirkung beim Menschen (Definition lt. § 4, Abs. 13 Arzneimittelgesetz) anzusehen, lassen aber dennoch einen Qualitätsmangel vermuten.

Über das weitere Vorgehen werden wir berichten, sobald die Untersuchungen der Landesbehörde in Schleswig-Holstein zu einem Ergebnis geführt haben.

Das BfArM hat über den Rückruf von Heparin-haltigen Arzneimitteln zur Injektion in Deutschland auch die Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten und die Behörden von Ländern, die dem etablierten Meldesystem für Qualitätsmängel angeschlossen sind, informiert