



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. Juli 2018
EMA/498908/2018

Hydroxyethylstärke-haltige Lösungen: CMDh führt neue Maßnahmen zum Schutz der Patienten ein

Arzneimittel bleiben auf dem Markt erhältlich, sofern Schulungen, kontrollierter Zugang und Warnhinweise auf der Verpackung umgesetzt werden

Am 27. Juni 2018 entschied die CMDh¹, dass Hydroxyethylstärke(HES)-haltige Infusionslösungen weiterhin auf dem Markt erhältlich sein sollten, sofern eine Kombination zusätzlicher Maßnahmen zum Schutz der Patienten umgesetzt wird. Diese Entscheidung folgte auf eine weitere Abwägung in Konsultation mit EU-Mitgliedstaaten bezüglich der Frage, ob die Einführung neuer Maßnahmen zur effektiven Verringerung der Risiken dieser Arzneimittel durchführbar ist.

HES-haltige Infusionslösungen werden zum Ersatz von Plasmavolumen infolge eines akuten (plötzlichen) Blutverlusts angewendet, wenn eine Behandlung mit alternativen, als „Kristalloide“ bezeichneten Arzneimitteln allein als nicht ausreichend betrachtet wird.

Im Januar 2018 empfahl der Sicherheitsausschuss der EMA, der PRAC, eine Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel, da diese trotz im Jahr 2013 aufgrund des Risikos für Nierenschädigungen und Todesfälle eingeführter Einschränkungen weiter bei intensivpflichtigen und septischen Patienten angewendet wurden.

Die CMDh stimmte der Beurteilung des PRAC über die schwerwiegenden Risiken bei intensivpflichtigen und septischen Patienten zu. Die CMDh stellte jedoch weitere Überlegungen zur Rolle von HES in der klinischen Praxis einiger Länder an, stellte fest, dass frühere Maßnahmen zur Risikominimierung eine gewisse Wirkung hatten, und gelangte zu dem Schluss, dass eine Kombination neuer Maßnahmen zur Risikominimierung effektiv sicherstellen würde, dass HES-haltige Lösungen nicht bei Risikopatienten angewendet werden.

Die neuen Maßnahmen lauten wie folgt:

- Umsetzung eines Programms für kontrollierten Zugang durch die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um sicherzustellen, dass diese Arzneimittel nur an akkreditierte Krankenhäuser geliefert werden. Die Akkreditierung würde erfordern, dass die entsprechenden Angehörigen der Heilberufe eine Schulung zur sicheren Anwendung HES-haltiger Infusionslösungen erhalten. Zu gegebener Zeit werden Krankenhäusern und Angehörigen der Heilberufe weitere Informationen zur Schulung und zum Programm für kontrollierten Zugang bereitgestellt.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.



- Warnhinweise auf der Verpackung der Arzneimittel und zu Beginn der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SmPCs), die die Angehörigen der Heilberufe daran erinnern, dass diese Arzneimittel nicht bei septischen oder intensivpflichtigen Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden dürfen.
- Versenden von direkten Anschreiben an Angehörige der Heilberufe, um sicherzustellen, dass diese sich vollumfänglich der Anwendungsbedingungen der Arzneimittel sowie der Patientengruppen, die diese Arzneimittel aufgrund eines erhöhten Risikos für Nierenschädigungen und Todesfälle nicht erhalten dürfen, bewusst sind.

Die CMDh forderte Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen außerdem auf, Studien durchzuführen, um zu prüfen, ob nur Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden sollten, diese erhalten. Dies erfolgt zusätzlich zu laufenden Studien zum Nutzen und zu den Risiken HES-haltiger Lösungen bei Traumapatienten und Patienten, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unterziehen.

Die Stellungnahme der CMDh wurde durch Mehrheitsbeschluss angenommen, und die Angelegenheit wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 17. Juli 2018 einen EU-weit rechtsverbindlichen Beschluss erließ.

Informationen für Patienten

- HES-haltige Infusionslösungen werden angewendet, um nach einem akuten (plötzlichen) Blutverlust Flüssigkeiten im Körper zu ersetzen.
- Aufgrund des Risikos für Nierenschädigungen und Todesfälle dürfen HES-haltige Infusionslösungen nicht bei Patienten mit Blutinfektionen oder Nierenproblemen oder bei intensivpflichtigen Patienten angewendet werden.
- Wenn Sie eine HES-haltige Infusion erhalten, wird Ihr Arzt Ihre Nieren überwachen, um sich zu vergewissern, dass sie gut genug funktionieren.
- Wenn Sie als Patient hierzu Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Aufgrund des Risikos für Nierenschädigungen und Todesfälle dürfen HES-haltige Infusionslösungen bei **septischen oder intensivpflichtigen Patienten** nicht angewendet werden.
- HES-haltige Infusionslösungen sollten nur zur Behandlung einer Hypovolämie aufgrund eines akuten Blutverlusts und nur dann angewendet werden, wenn Kristalloide allein nicht als ausreichend betrachtet werden. HES-haltige Lösungen sollten nicht zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts angewendet werden.
- Die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen sollte auf die Anfangsphase der Volumenreanimation mit einem maximalen Zeitintervall von 24 Stunden beschränkt sein. Die Behandlung sollte sich nach einer kontinuierlichen hämodynamischen Überwachung richten, sodass die Infusion gestoppt wird, sobald die hämodynamischen Zielvorgaben erreicht sind.
- Derzeit werden zusätzliche Studien zu HES-haltigen Lösungen bei Traumapatienten und Patienten, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen, durchgeführt, um die Langzeitsicherheit von gemäß den Anwendungsempfehlungen (Dosis von weniger als 30 ml/kg und Dauer von weniger als 24 Stunden) verschriebener HES eingehender zu untersuchen.

- Der erwartete Nutzen einer Behandlung sollte sorgfältig gegen die Unsicherheiten in Bezug auf die Langzeitsicherheit abgewogen werden.
- Alternative therapeutische Optionen stehen für die routinemäßige klinische Praxis zur Verfügung und sollten gemäß den einschlägigen klinischen Richtlinien in Erwägung gezogen werden.
- HES-haltige Infusionslösungen dürfen bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen**, nicht angewendet werden. Die Anwendung von HES muss beim ersten Anzeichen einer Nierenschädigung abgebrochen werden. Bis zu 90 Tage nach Anwendung von HES wurde ein erhöhter Bedarf an Nierenersatztherapie berichtet. Nach der Anwendung von HES ist die Nierenfunktion der Patienten zu überwachen.
- HES-haltige Infusionslösungen dürfen bei **schwerer Koagulopathie** nicht angewendet werden. HES-haltige Lösungen sind beim ersten Anzeichen einer Koagulopathie abzusetzen. Die Blutgerinnungsparameter sind bei längerer Anwendung sorgfältig zu überwachen.
- HES-haltige Infusionslösungen sind außerdem kontraindiziert bei **dehydrierten Patienten, hyperhydrierten Patienten, Patienten mit intrakraniellen oder zerebralen Blutungen, Brandverletzungen, schwerer Hyperkaliämie, Hybernatriämie, Hyperchlorämie, Herzinsuffizienz, Organtransplantationspatienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**.

Angehörige der Heilberufe werden schriftlich über das Ergebnis der Überprüfung und die Einführung der neuen Maßnahmen zur Risikominimierung informiert; letztere umfassen die Einführung eines Programms für kontrollierten Zugang, das die Schulung relevanter Angehöriger der Heilberufe in der sicheren Anwendung dieser Arzneimittel vorschreibt. Dieses Programm wird von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen umgesetzt. Zu gegebener Zeit werden Krankenhäusern und Angehörigen der Heilberufe weitere Informationen zur Schulung und zum Programm für kontrollierten Zugang bereitgestellt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

HES-haltige Infusionslösungen werden zur Behandlung von Hypovolämie (geringem Blutvolumen) infolge eines akuten Blutverlusts angewendet, wenn eine Behandlung mit alternativen, als „Kristalloide“ bezeichneten Infusionslösungen allein nicht als ausreichend betrachtet wird. Sie werden als Tropfinfusion in eine Vene gegeben und als Blutvolumenexpander zur Vorbeugung eines gefährlichen Blutdruckabfalls nach akuten Blutungen angewendet. Sie gehören zur Arzneimittelklasse der Kolloide. Neben Blutprodukten werden zwei Arten von Arzneimitteln als Plasmavolumenersatz verwendet: Kristalloide und Kolloide. Kolloide enthalten große Moleküle wie Stärke, während Kristalloide wie Kochsalz- oder Ringerlösungen Elektrolytlösungen sind.

In der Europäischen Union sind HES-haltige Infusionslösungen über nationale Verfahren zugelassen und in den Mitgliedstaaten unter verschiedenen Handelsbezeichnungen erhältlich.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung HES-haltiger Infusionslösungen wurde am 17. Oktober 2017 auf Antrag der schwedischen Arzneimittelbehörde (Swedish Medical Products Agency) nach [Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der am 12. Januar 2018 eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die PRAC-Empfehlungen wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die am 24. Januar 2018 eine Stellungnahme abgegeben hat. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert und für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind, zuständig ist.

Da die Stellungnahme der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet. Im April 2018 bat die Europäische Kommission den PRAC und die CMDh darum, einen etwaigen möglichen ungedeckten medizinischen Bedarf, der aus einer Aussetzung resultieren könnte, sowie die Durchführbarkeit und wahrscheinliche Wirksamkeit weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung eingehender zu prüfen.

Nach Prüfung dieser konkreten Gesichtspunkte bestätigte der PRAC im Mai 2018 seine vorherige Empfehlung zur Aussetzung und übermittelte eine überarbeitete Empfehlung an die CMDh. Im Juni 2018 gelangte die CMDh zu dem Schluss, dass HES-haltige Infusionslösungen weiterhin auf dem Markt erhältlich sein sollten, sofern eine Kombination zusätzlicher Maßnahmen zum Schutz der Patienten umgesetzt wird.

Da die Stellungnahme der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie wieder an die Europäische Kommission übermittelt, die am 17. Juli 2018 einen EU-weit rechtsverbindlichen Beschluss erließ.