

## BUNDESÄRZTEKAMMER

## Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

**Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II:****Arzneimittel aus Blut oder Plasma vom Menschen – Anordnung der HCV-Antikörper-Testung**

Das Bundesgesundheitsamt (BGA) hat im Rahmen des Stufenplans II angeordnet, daß ab 1. November 1992 nur noch Blut-/Plasmaprodukte in den Verkehr gebracht werden dürfen, zu deren Herstellung ausschließlich Ausgangsmaterial herangezogen wurde, bei dem anlässlich jeder Spende (Entnahme) eine Überprüfung auf Abwesenheit von Antikörpern gegen Hepatitis C-Viren (HCV) mit staatlich zugelassenem Test durchgeführt wurde. Von der Anordnung sind Albumin-Präparate aus Plazenten ausgenommen, wenn gegenüber dem BGA dokumentiert ist, daß die Übertragung einer Infektion durch alle erfassbaren Erreger ausgeschlossen ist, der Nachweis dem wissenschaftlichen Stand entspricht und die Gesundheit nicht beeinträchtigt wird.

Wie das BGA weiter ausführt, ist zum 1. November 1992 die kontinuierliche Versorgung mit aus HCV-getesteter Ware hergestellt, zum Teil lebensnotwendigen Arzneimitteln nach Aktenlage hinreichend sichergestellt.

Im übrigen gebietet laut BGA die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers, die unberührt von den Entscheidungen der Bundesoberbehörde besteht, angesichts des im Einzelfall gravierenden Risikos für den

Empfänger von Blut-/Plasmaprodukten alle Anstrengungen zu unternehmen, die angeordnete Sicherheitsvorkehrung schnellstmöglich einzuführen.

Das BGA weist darauf hin, daß Blut-/Plasmaprodukte, bei denen die angeordnete Überprüfung des Ausgangsmaterials auf Abwesenheit von Antikörpern gegen HCV anlässlich jeder Spende ab dem obengenannten Termin nicht durchgeführt wurde, nicht mehr rechtmäßig im Verkehr sind. Das Paul-Ehrlich-Institut hat für seinen Zuständigkeitsbereich (Immunglobuline und verwandte Produkte) in Übereinstimmung mit dem Arzneispezialitätenausschuß der Kommission der EG entschieden, daß ab dem 1. 1. 1993 nur noch solche Produktchargen freigegeben werden, die aus HCV-Antikörperfreien Einzelspenden hergestellt worden sind.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfiehlt daher den Ärzten dringend, zur Abklärung der Frage, ob die ihnen gegebenenfalls vorliegenden Chargen getestet sind, sich mit den jeweiligen Herstellern in Verbindung zu setzen.

Bitte beachten Sie hierzu gegebenenfalls die Informationen von pharmazeutischen Unternehmen im Deutschen Ärzteblatt.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch fraktionierte und unfraktionierte Heparine****Heparin-induzierte Thrombozytopenien – Aufklärung immunologischer Ursachen zum Schutz der Patienten**

Heparin-induzierte Thrombozytopenien können die Folge einer **nicht immunologisch** oder einer **immunologisch vermittelten** Plättchenaggregation sein. Die **nicht immunologisch bedingte** Thrombozytopenie tritt in der Regel in den ersten Tagen der Anwendung auf, ist klinisch meist nicht bedeutsam, obwohl in einigen Fällen Thrombozytenzahlen unter 50 000/µl erreicht werden können. Sie wird besonders den hochmolekularen Anteilen des nicht fraktionierten Heparins zuge-

schrieben. Die **immunologisch vermittelte** Heparin-induzierte Thrombozytopenie kann mit dem Auftreten arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse sowie Hautveränderungen verbunden sein und zu schweren Veränderungen der Mikro- und Makrozirkulation („white-clot-Syndrom“) führen. Diese schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung (Letalität bis 25 Prozent) ist unabhängig von der Dosis und der gewählten Applikationsart (subkutan oder intravenös); sie soll häufiger

nach Gabe von unfraktioniertem Heparin boviner Herkunft beobachtet worden sein. Nach den bisherigen Erfahrungen und aus grundsätzlichen Überlegungen kann jedoch vermutet werden, daß niedermolekulare Heparine eine ähnliche antigene Potenz besitzen können wie unfraktioniertes Heparin.

Die Arzneimittelkommission hat bereits 1989 (1) auf Heparin-induzierte (wiederholt als Therapieversagen eingeschätzte) Thrombosen hingewiesen. Inzwischen wurden circa 90 an die Arzneimittelkommission berichtete Verdachtsfälle über Thrombozytopenie/„white-clot-Syndrom“ in Zusammenhang mit der subkutanen und intravenösen Applikation von fraktionierten und unfraktionierten Heparinen analysiert und beim Ausschluß „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ diskutiert. Auch unter Berücksichtigung einer häufig vorliegenden Zusatzmedikation wurde die Auslösung einer Thrombozytopenie durch Heparin als „möglich“ angesehen. In einigen Fällen konnte der Kausalzusammenhang durch Antikörpernachweis gesichert werden.

**Empfehlung der Arzneimittelkommission:**

In den der Arzneimittelkommission vorliegenden mehr oder weniger aktuellen Fachinformationen verschiedener Hersteller zu parenteral anzuwendenden Heparin-haltigen Präparaten wird – vermutlich auf Grund des unterschiedlichen Zeitpunktes der Zulassung – zum größten Teil in unvollständiger Form auf Heparin-induzierte Thrombozytopenien, ihre Ursachen und ihre Überwachung eingegangen. In der Rubrik „Nebenwirkungen“ sollte einheitlich zumindest auf die Dosisunabhängige, immunologisch bedingte, sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Applikation auftretende Auslösung generalisierter arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse besonders hingewiesen werden. In der Rubrik „Sonstige Hinweise“ der Fachinformation sollte empfohlen werden, vor einer Heparin-Therapie die Thrombozytenwerte zu bestimmen und die Bestimmung zwischen dem 3. und 7. Tag der Therapie und auch später zu wiederholen. Wenn eine längerfristige Heparinbehandlung durchgeführt wird, sollten in wöchent-

(1) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Thrombosen trotz Heparin in niedriger Dosis. Dt. Ärztebl. 1989; 88: A-1338 (Heft 18).

lichen Abständen für die Dauer von 2 bis 3 Wochen Kontrollen durchgeführt werden.

Bei Hinweisen auf das Auftreten dieser schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung muß die Heparin-Therapie sofort beendet werden. Die Thrombozyten steigen dann in den meisten Fällen innerhalb von 7 Tagen wieder an. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob andere antithrombotisch/antikoagulatorische Maßnahmen (z. B. Acetylsalicylsäure oder Cumarin-Derivate) ergriffen werden müssen. Eine laboranalytische Objektivierung der möglicherweise immunologisch vermittelten Heparin-induzierten Thrombozytopenie

ist anzustreben. Betroffene Patienten müssen über ihr Risiko im Falle einer erneuten Heparin-Anwendung informiert und mit einem Allergiepaß ausgestattet werden.

Die Arzneimittelkommission bittet die Ärzte, auch in Zukunft Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Applikation von Heparinen zu berichten – entweder auf den im Deutschen Ärzteblatt abgedruckten Berichtsbogen oder auch formlos per Telefax oder telefonisch (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Aachener Str. 233–237, 5000 Köln 41, Tel: 02 21/40 04-5 12, Fax: 02 21/40 04-5 39). □

## KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Zwischen der Bundesknappschaft, K. d. ö. R., Bochum, und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, K. d. ö. R., Köln, wird folgende Neufassung der Anlage D zum Vertrag vom 28. September 1990 vereinbart:

### Durchführung von Schutzimpfungen gegen übertragbare Krankheiten

#### § 1 Umfang der Impfmaßnahmen

(1) Zu Lasten der Bundesknappschaft können gegen folgende Infektionskrankheiten Schutzimpfungen durchgeführt werden:

Cholera, Diphtherie, Frühsommermeningo-Enzephalitis (FSME), Haemophilus influenzae b-Infektion, Hepatitis B, Influenza (Virusgruppe), Masern, Meningokokken-Meningitis, Mumps, Pertussis (Keuchhusten), Pneumokokken-Infektionen, Poliomyelitis (Kinderlähmung), Röteln, Tetanus (Wundstarrkrampf), Tollwut, Tuberkulose.

(2) Gegenstand der Vereinbarung sind auch die erforderlichen Maßnahmen (Beratung, Indikationsstellung, Arzneiverordnung) im Zusammenhang mit der vom Versicherten durchzuführenden Schluckimpfung gegen Typhus.

(3) Die Impfung gegen Gelbfieber kann nur von Ärzten oder ärztlich geleiteten Einrichtungen mit behördlicher Genehmigung durchgeführt werden. Gegenstand dieser Vereinbarung ist daher ausschließlich die Indikationsstellung, in den betreffenden Fällen die Empfehlung zur Wahrnehmung der Gelbfieberimpfung sowie ggf. die Bezeichnung einer durchführenden Stelle.

(4) Die Durchführung bzw. Empfehlung von Schutzimpfungen nach den Abs. 1 bis 3 soll sich nach den Empfehlungen der „Ständigen Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO)“ richten. Diese Empfehlungen werden in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(5) Sind vor Impfungen gegen die in dieser Vereinbarung aufgeführten Erkrankungen Antikörperbestimmungen zur Überprüfung der Immunitätslage erforderlich, so sind diese Untersuchungen Gegenstand der ärztlichen Versorgung.

(6) Gegenstand der Vereinbarung sind auch die erforderlichen Maßnahmen (Indikationsstellung, Beratung, Arzneiverordnung) im Zusammenhang mit der Chemoprophylaxe gegen Malaria.

(7) Von der Möglichkeit der Impfung mit Mehrfachimpfstoffen soll – soweit indiziert – Gebrauch gemacht werden.

#### § 2 Inanspruchnahme

(1) Öffentlich empfohlene Schutzimpfungen werden auch vom öffentlichen Gesundheitsdienst durchgeführt.

(2) Von anderen Stellen (z. B. Arbeitgeber\*) aufgrund gesetzlicher

Vorschriften durchzuführende Schutzimpfungen haben Vorrang vor den Schutzimpfungen nach dieser Anlage zum Vertrag.

#### § 3 Berechtigte Ärzte, Anspruchsnachweis

(1) Schutzimpfungen nach dieser Vereinbarung können die nach dem Vertrag an der ärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte durchführen.

(2) Als Nachweis für die Anspruchsberechtigung dient der Behandlungsausweis (Krankenschein/Überweisungsschein).

#### § 4 Umfang der Impfleistungen

(1) Die Leistungen nach § 1 umfassen neben der Verabreichung (bzw. Verordnung) des Impfstoffes (bzw. des Arzneimittels) je nach Erfordernis

– die Information über den Nutzen der Impfung bzw. der Chemoprophylaxe,

– Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen,

– Empfehlungen über Verhaltensmaßnahmen im Anschluß an die Impfung bzw. die Chemoprophylaxe,

– Aufklärung über Eintritt und Dauer der Schutzwirkung sowie über das Erfordernis von Wiederholungs- bzw. Auffrischimpfungen,

– Erhebung der Impfanamnese, einschl. Befragung über das Vorliegen von Allergien,

– Erfragen der aktuellen Befindlichkeit zum Ausschluß akuter Erkrankungen,

– Eintrag der erfolgten Impfung im Impfpfaß bzw. Ausstellen einer Impfbeseinigung.

(2) Die Impfleistung wird mit 130 Punkten vergütet. Der Punktwert bemißt sich nach Anlage A zum Vertrag. Die Applikation eines Mehrfachimpfstoffes gilt als eine Leistung. Jede weitere Impfleistung im Rahmen einer Arzt/Patienten-Begegnung wird mit 50 % des festgelegten Satzes vergütet.

(3) Schutzimpfungen gegen Tetanus und Tollwut im Verletzungsfall sind – soweit es die Applikationen im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang der Verletzung bzw. Exposition betrifft – nicht Gegenstand dieser Vereinbarung und daher nach Nr. 252 BMA abzurechnen.

(4) Für die Abrechnung gelten die Bestimmungen des Vertrages vom 28. September 1990 entsprechend, soweit nichts anderes bestimmt ist. Die Ab-

\*) Vgl. §§ 618 BGB, 120 a Gewerbeordnung, 708 RVO i. V. m. § 2 Unfallverhütungsvorschriften – Allgemeine Vorschriften – VBG 1