

## Arzneimittel-Schnellinformation:

### Ketorolac in der postoperativen Schmerzbehandlung – Beeinträchtigung der Nierenfunktion?

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gibt nachfolgend eine Arzneimittel-Schnellinformation (ASI) des Bundesgesundheitsamtes (10/92) wieder:

„Ketorolac ist ein in der Bundesrepublik Deutschland neu in die Therapie eingeführter Wirkstoff mit vorwiegend analgetischer und geringer antiphlogistischer und antipyretischer Wirkung. Seit Ende 1991 ist Ketorolac als Injektionslösung mit 10 mg und 30 mg Wirkstoff zur intramuskulären Applikation für die ‚Akutbehandlung postoperativer Schmerzen‘ zugelassen. Für diese Darreichungsform wird eine einmalige Anwendung empfohlen, für die Fortführung der Schmerzbehandlung die Verwendung der oralen Darreichungsform. Die orale Darreichungsform mit 10 mg Ketorolac ist auch zur ‚Akutbehandlung mäßiger bis starker Schmerzen nach operativen Eingriffen, bei Zerrungen und Verstauchungen, nach Zahnextraktionen, bei postpartalen Schmerzen (nur bei nicht stillenden Müttern)‘ zugelassen. Die bis zum Zeitpunkt der Zulassung beobachteten unerwünschten Wirkungen von Ketorolac nach parenteraler Gabe entsprachen dem Nebenwirkungsprofil anderer nichtsteroidaler analgetischer und antiphlogistisch wirkender Stoffe, deren Wirksamkeit auf einer Hemmung der Synthese bestimmter Prostaglandine beruht. Eine die Atmungsfunktion einschränkende unerwünschte Wirkung ist bei der Anwendung von Ketorolac nicht zu erwarten.“

Als Gegenanzeige wird in der Produktinformation u. a. das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion genannt und empfohlen, Ketorolac erst bei Vorliegen einer ausreichenden Nierenfunktion einzusetzen. Nach operativen Eingriffen ist, abhängig u. a. von der Schwere des Eingriffs, von vorbestehenden Schädigungen bestimmter Organe und vom Status des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die intravenöse Synthese von Prostaglandinen in der Regel gesteigert. Die Anwendung

von Prostaglandinsynthesehemmern wie Ketorolac in Stoffwechselsituationen wie unmittelbar nach operativen Eingriffen könnte daher mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung eines akuten Nierenversagens verbunden sein.

Aus dem Ausland liegen dem Bundesgesundheitsamt Hinweise darauf vor, daß es im Zusammenhang mit der parenteralen Gabe von Ketorolac nach operativen Eingriffen zu Nierenversagen gekommen ist. In diesen Fällen fehlt jedoch die Dokumentation, die für eine Beurteilung eines Kausalzusammenhangs zwischen der Ketoro-

lac-Anwendung und dem beobachteten Ereignis von Bedeutung wäre.“

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und das Bundesgesundheitsamt sind zur weiteren Ergänzung des Kenntnisstandes an dokumentierten Berichten über Fälle interessiert, in denen es zu Veränderungen der Nierenfunktion nach Anwendung von Ketorolac in der postoperativen Schmerzbehandlung gekommen ist. Darüber hinaus wird um Mitteilung auch anderer im Zusammenhang mit der Anwendung Ketorolac-haltiger Arzneimittel beobachteter unerwünschter Wirkungen gebeten, da bisher nur begrenzte Erfahrungen bei der Anwendung von Ketorolac bestehen.

Ihre Erfahrungen und Beobachtungen können Sie auf den im Deutschen Ärzteblatt abgedruckten Berichtsbogen oder auch formlos mitteilen.

Handelspräparate: Toratex Filmtabletten, -30 Injektionslösung

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233-237, Postfach 41 01 25, W-5000 Köln 41, Tel: 02 21/40 04-5 20, Fax: 02 21/40 04-5 39.

## Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II:

### Heparin-haltige Arzneimittel zur parenteralen Anwendung

Das Bundesgesundheitsamt (BGA) hat am 29. Oktober 1992 im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan die Hersteller o. g. Arzneimittel informiert, daß auf Basis der vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse es für erforderlich gehalten wird, die Gebrauchs- und Fachinformationen Heparin-haltiger Arzneimittel wie folgt zu ändern:

Der Abschnitt Nebenwirkungen ist wie folgt zu ergänzen:

„Thrombozytopenien (auch Antikörper-vermittelt), selten immunologisch bedingte arterielle und venöse Thrombosen verbunden mit Thrombozytopenie, Thrombozytenkontrollen müssen zu Beginn und am Ende der Therapie sowie während der Therapie in kurzen Abständen erfolgen. Bei Absinken der Thrombozytenwerte ist die Behandlung abzubrechen. In diesem Fall muß der Patient darüber informiert werden, daß auch in Zukunft keine Heparinisierung mehr erfolgen darf.“

Der Abschnitt Gegenanzeigen ist wie folgt zu ergänzen:

„Heparinallergie einschließlich allergisch bedingter Thrombozytopenie.“

Das BGA beabsichtigt, gemäß § 80 Abs. 2 Nr. 4 VwGO die sofortige Vollziehung anzuordnen.

Begründung des BGA:

„Thrombozytopenie ist eine bekannte und in der Gebrauchsinformation aufgeführte Nebenwirkung von nieder- und hochmolekularen Heparinen. Dem Bundesgesundheitsamt liegen über diese Wirkung zahlreiche Berichte vor. Darüber hinaus wurde gehäuft über arterielle und venöse Thrombosen, Lungenembolie sowie Myokardinfarkt berichtet. Diese schweren Nebenwirkungen können, wenn sie nicht als solche erkannt werden, ohne weiteres als Therapieversager einer Heparinisierung mißdeutet werden.“

Aus der wissenschaftlichen Literatur ist bekannt, daß das Auftreten von Thrombosen, insbesondere in Zusammenhang mit Thrombozytopenien, auch immunpathologische Ursachen haben kann. Cines et al. gelang es, bei den Patienten heparinabhängige Antikörper gegen Thrombozyten und En-

dothelzellen im Serum nachzuweisen (Cines, D. B. et al.: Immune endothelial injury in heparin-associated thrombocytopenia, N. Engl. J. Med. 316 [1987] 581).

Somit sind zwei Formen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie in Bezug auf Genese, klinisches Erscheinungsbild und Prognose zu unterscheiden:

- Die frühe Form mit Thrombozytenwerten um 150 000, die meist komplikationslos verläuft und eine spontane Remission zeigt. Sie entwickelt sich in den ersten beiden Tagen (Ansell, J., Deykin, D.: Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism, Am. J. Haematol. 8 (1980) 325; Erni, J. et al.: Das Heparin-induzierte Thrombose-Thrombozytopenie-Syndrom, Dtsch. Med. Wschr. 112 (1987) 801; Laster, J. et al.: The heparin-induced thrombocytopenia-syndrome: an update, Surgery 102 [1987], 763). Als Ursache wird eine direkte Heparinwirkung auf die Thrombozyten angesehen.

- Die späte Form, die sich nach 6-14 Tagen manifestiert mit Thrombozytenwerten meist unter 100 000, zusätzlich verbunden mit venösen und arteriellen Thromben, die sich in allen Gefäßen manifestieren können. Diese Thrombozytopenien sind unabhängig von der Dosierung und der Applikati-

onsart. Sie wurden beschrieben bei hochdosierter intravenöser Heparintherapie, bei low-dose Heparinisierung und bei Verwendung von Heparinbeschichteten Pulmonalarterienkathetern (Bauriedel, G. et al.: Heparin-induzierte Thrombozytopenie, MMW 130 [1988] 133, Hrushesky, W.: Thrombocytopenia induced by low-dose subcutaneous heparin, Lancet 2 [1977] 1286; Laster, J. et al., Thrombocytopenia associated with heparin coated catheters in patients with heparin-associated antiplatelet antibodies, Arch. Intern. Med. 149 [1989] 2285).

Darüber hinaus wurde ein Fall beschrieben, in dem eine Patientin, die vor fünf Jahren eine Heparin-induzierte Thrombose erlitten hatte, bei einer erneuten Heparinisierung an einer ar-

teriellen Thrombose verstarb (Gruel, Y. et al., Fatal effect of re-exposure to heparin after previous heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis, Lancet 336 [1990] 1077).

Da dieser aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand nicht ausreichend in den Produktinformationen der betroffenen Arzneimittel aufgeführt erscheint, ist es unter Gesichtspunkten der Arzneimittelsicherheit erforderlich, die o. g. Ergänzungen aufzunehmen.“

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233-237, W-5000 Köln 41, Tel: 02 21/40 04-5 20, Fax: 02 21/40 04-5 39.

Anmerkung der Redaktion: zu Heparin-haltigen Arzneimitteln s. auch Dt. Ärztebl. 89 (1992) A<sub>1</sub>-3346 [Heft 41].

## Arzneimittel-Schnellinformation:

### Hinweise auf mutagene Wirkungen von Paracetamol

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gibt nachfolgend eine Arzneimittel-Schnellinformation (ASI) des Bundesgesundheitsamtes (09/1992) wieder:

„Paracetamol ist einer der wenigen rezeptfrei erhältlichen analgetisch wirkenden Stoffe, die in der Bundesrepublik Deutschland zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen zur Verfügung stehen. Der Verbrauch Paracetamol-haltiger Monoarzneimittel hat in den letzten Jahren in der Bundesrepublik Deutschland erheblich zugenommen. Dies ist auf eine Abnahme der Verordnung und Anwendung bestimmter therapeutisch nicht sinnvoller Kombinationsschmerzmittel zurückzuführen.

Stoffe, die auch im Rahmen der Selbstmedikation häufig, wiederholt und eventuell über einen langen Zeitraum angewendet werden können, sollten hinsichtlich der möglichen Auslösung toxischer Wirkungen nach chronischer Anwendung besonders gut untersucht sein. Deshalb wurden in den letzten Jahren verstärkt unter anderem Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität von Paracetamol durchgeführt.

Die Untersuchungen zur Mutagenität von Paracetamol führten zu widersprüchlichen Resultaten. Zwei 1988 und 1991 veröffentlichte Untersuchungen (1, 2) ergaben schwach erhöhte Raten für Chromosomenmutationen bzw. Chromosomenbrüche und für

SCE-Austauschraten in Humanlymphozyten nach Gabe einer Tagesdosis von 3,0 g Paracetamol (3 mal 1,0 g/Tag, d. h. ca. 30-50 mg/kg) an gesunde Probanden. In einer vergleichbaren Studie (3) konnte dieses Ergebnis jedoch nicht reproduziert werden, die Werte lagen im Normbereich. Eine bisher nicht veröffentlichte In-Vivo-Untersuchung an Ratten (Micronucleustest) wird als grenzwertig positiv nach oraler Gabe einer Tagesdosis von 3 mal 900 mg/kg Paracetamol berichtet. Unter diesen Versuchsbedingungen wurden bei den Versuchstieren Plasmakonzentrationen für Paracetamol gemessen, die die bei therapeutischer Dosierung bei Menschen bestimmten maximalen Plasmakonzentrationen um etwa den Faktor 10 überstiegen. In weiteren Studien mit anderem methodischem Vorgehen (4, 5, 6), die zum Teil in-vitro und zum Teil in-vivo durchgeführt wurden, wird über eine mutagene Wirkung von Paracetamol berichtet, deren Bedeutung für den Menschen unklar ist.

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Paracetamol (Langzeittierversuche an Ratten und Mäusen) haben keinen Hinweis für ein tumorauslösendes Potential erbracht.

Obwohl die mutagenen Effekte nur schwach ausgeprägt waren, weisen die Erkenntnisse aus experimentellen Untersuchungen von Paracetamol auf die Möglichkeit hin, daß gesundheitliche Schädigungen beim Menschen nach Einnahme von Paracetamol in hoher

### Video-/Filmkatalog der Bundesärztekammer Ausgabe 1992/93

Der Katalog enthält 400 Video-/Filmproduktionen für die ärztliche Fortbildung und die Fortbildung der medizinischen Fachberufe im Gesundheitswesen, die **kostenfrei entliehen** werden können. Er ist gegen eine Schutzgebühr von 20 DM erhältlich bei der



Bundesärztekammer  
Postfach 41 02 20  
W-5000 Köln 41

Bitte Verrechnungsscheck beilegen!

#### Meine Anschrift:

(Bitte Druck- oder Maschinenschrift)