

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„UAW-News – International“

## Herzklappenfibrosen unter Pergolid und Cabergolin

Der Dopamin-D2-Rezeptoragonist Cabergolin (z. B. Cabaseril®) war in Deutschland bislang zur Therapie des Morbus Parkinson sowohl als Monotherapie in der Frühphase als auch zur Kombinationsbehandlung mit Levodopa und Dopa-Decarboxylasehemmern in späteren Stadien der Erkrankung zugelassen. In niedrigeren Dosierungen ist die Substanz indiziert zum primären Abstillen und zur Behandlung hyperprolaktinämischer Störungen. Der ältere Dopaminagonist Pergolid (z. B. Parkotil®) ist als Therapie der zweiten Wahl des Morbus Parkinson zugelassen bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Nichtergotaminverbindungen und als Zusatztherapie zu Levodopa. Cabergolin wurde 2005 mit 8,9 Mio. DDD verordnet, entsprechend einer geringfügigen Zunahme von 1,1 % gegenüber dem Vorjahr. Die Verordnungszahlen von Pergolid waren 2005 mit 0,8 Mio. DDD gegenüber dem Vorjahr deutlich rückläufig (minus 43,9 %) (1).

Bereits seit Jahren besteht der Verdacht, dass Pergolid zu fibrotischen Herzklappenveränderungen führen kann. Im Jahr 2004 wurden daraufhin die Anwendungsgebiete eingeschränkt und regelmäßige Echokardiografien vor und während der Behandlung vorgeschrieben. Seit 2004 gibt es auch für Cabergolin Hinweise aus Fallberichten und einer kleineren Fall-Kontroll-Studie auf ein erhöhtes Risiko für Herzklappenveränderungen (2–4). Im Januar dieses Jahres wurden im New England Journal of Medicine zwei Studien publiziert, die eine erhöhte Inzidenz von Herzklappenveränderungen unter Therapie sowohl mit Pergolid als auch mit Cabergolin belegen konnten. Eine bevölkerungsbasierte Kohorte zeigte in einer Fall-Kontroll-Analyse eine jährliche Inzidenz für neu diagnostizierte Herzklappeninsuffizienzen von 30 pro 10 000 Patienten nach Einnahme von Pergolid und von 33 nach Cabergolin gegenüber 5,5 ohne Behandlung mit einem Dopaminagonist

(5). Eine echokardiografische Prävalenzstudie von Zanettini et al. zeigte klinisch relevante Herzklappeninsuffizienzen signifikant häufiger bei Patienten, die Pergolid (23,4 %) oder Cabergolin (28,6 %) eingenommen hatten, als bei der Kontrollgruppe (6,5 %) (6). Das Risiko war insbesondere erhöht bei Dosierungen von mehr als 3 mg/Tag und einer Therapiedauer länger als sechs Monate.

Die Nebenwirkungen von Pergolid und Ergotamin an den Herzklappen ähneln der Endokardfibrose beim Karzinoid-Syndrom und werden erklärt über die Aktivierung des 5-Hydroxytryptamin<sub>2B</sub>-Rezeptors durch die beiden Substanzen (7). Ähnliche Wirkungen sind bekannt von den Migränemitteln Ergotamin und Methysergid sowie den Appetitzüglern Fenfluramin und Dexfenfluramin, die deshalb 1997 vom Markt genommen wurden.

Nach einer Veröffentlichung der FDA vom 29. März 2007 haben die Hersteller von Pergolid-Präparaten in den USA eine Marktrücknahme mitgeteilt (8). Cabergolin ist davon in den USA nicht betroffen, da es dort nur in der niedrigen Dosierung zur Behandlung der Hyperprolaktinämie zugelassen ist.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: April 2007) sind 143 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Pergolid und 173 Verdachtsfälle nach Cabergolin erfasst. Unter den Meldungen zu Pergolid finden sich fünfmal eine Aorteninsuffizienz, siebenmal eine Mitralklappeninsuffizienz und zweimal eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Im Zusammenhang mit Cabergolin wurde 29-mal eine Aorteninsuffizienz, 20-mal eine Mitralklappeninsuffizienz und siebenmal eine Trikuspidalklappeninsuffizienz gemeldet.

Da anhand der jetzt vorliegenden Daten von einem erhöhten Risiko für fibrotische Herzklappenveränderungen auch durch Cabergolin ausgegangen werden muss, wurden kürzlich die Anwendungsgebiete eingeschränkt. Wie Pergolid ist auch Cabergolin jetzt als Therapie der zweiten Wahl angezeigt bei Morbus Parkinson und regelmäßige Echokardiografien sind vor und während der Therapie vorgeschrieben. Die genauen Angaben lassen sich der aktualisierten Fachinformation entnehmen. Patienten sollten über die spezifischen Risiken der Therapie mit diesem Arzneimittel aufgeklärt werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlag-

## 85. Klinische Fortbildung für hausärztlich tätige Allgemeinmediziner und Internisten in Berlin

24. bis 29. September

**Tagungsorte:** Kaiserin-Friedrich-Haus im Charité-Viertel und Vivantes Klinikum Spandau

**Veranstalter und nähere Informationen:** Kaiserin-Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Telefon 0 30/30 88 89-20, Fax -26, Internet: www.Kaiserin-Friedrich-Stiftung.de

**Zielgruppe:** Hausärztlich tätige Allgemeinmediziner und Internisten mit mehrjähriger Berufserfahrung in eigener Praxis

**Gegenstand der Fortbildung:** 25 Referate renommierter Berliner Ärzte aus Klinik und Praxis mit ausgiebigen Diskussionen zum gegenwärtigen Stand des medizinischen Wissens auf allgemeinmedizinisch vorrangigen Gebieten

**Zertifizierung:** Durch die Kaiserin-Friedrich-Stiftung mit 44 Punkten gemäß den Richtlinien der Ärztekammer Berlin

**Anmeldeschluss:** 3. September

Nächste Veranstaltung dieser Reihe: 26. November bis 1. Dezember, ganztägig □

seite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

## LITERATUR

- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
- Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G et al.: Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19: 656–62.
- Peralta C, Wolf E, Alber H et al.: Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord* 2006; 21: 1109–13.
- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J: Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1976–7.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S et al.: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al.: Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39–46.
- Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH: Agonism at 5-HT<sub>2B</sub> receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513: 225–8.
- FDA: Public Health Advisory: Pergolide. [www.fda.gov/cder/drug/advisory/ pergolide.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/ pergolide.htm). 29. März 2007, Internetquelle zuletzt geprüft: 12. April 2007.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: [info@akdae.de](mailto:info@akdae.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

## Bekanntmachungen

# Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 u. 18 TFG

Änderungen und Ergänzungen 2007

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in der Sitzung am 30. 03. 2007 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats beschlossen, die *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 TFG (Novelle 2005) vom 19. 09. 2005 (BAnz. Nr. 209 a vom 05. 11. 2005)* in wenigen Punkten im Interesse einer guten Praktikabilität zu ändern und zu ergänzen. Das Einvernehmen der zuständigen Bundesoberbehörde erklärte der Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts mit Schreiben vom 17. 04. 2007.

Die Richtlinienänderung wurde entsprechend § 12 Abs. 1 S. 3 bzw. § 18 Abs. 1 S. 3 TFG im Bundesanzeiger (BAnz. Nr. 92 vom 19. Mai 2007, Seite 5075f) bekannt gemacht und trat am 20. Mai 2007 in Kraft.

Da die Änderungen und Ergänzungen<sup>1</sup> wesentlich die ärztliche Tätigkeit berühren, werden sie nachfolgend zusätzlich zur amtlichen Veröffentlichung abgedruckt:

*Die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 Transfusionsgesetz in der Fassung 2005 (BAnz. Nr. 209a/2005 vom 05. November 2005)<sup>2</sup> werden wie folgt geändert:*

### 1. Abschnitt 1.4.3.3 Buchstabe e) wird wie folgt gefasst:

„e) Für die Leitung eines Blutdepots ohne Anbindung an ein immunhämatologisches Laboratorium genügt die Qualifikation als Facharzt mit theoretischer, von einer Ärztekammer anerkannter Fortbildung (16 Stunden, Kursteil A und B) und **zweiwöchiger** Hospitation in einer zur Weiterbildung für Transfusionsmedizin zugelassenen Einrichtung<sup>5</sup>.“

[Hinweis: Fußnote 5 wird nicht geändert]

<sup>1</sup> Hinweis: Änderungen gegenüber der Fassung von 2005 sind im **Fettdruck** bzw. **durchgestrichen** markiert.

Begründungen zu den einzelnen Änderungen sind im Internet abrufbar unter [www.baek.de/haemotherapie](http://www.baek.de/haemotherapie) oder [www.pei.de](http://www.pei.de). Unter dieser Adresse ist auch eine Lesefassung der Richtlinien unter Berücksichtigung der aktuellen Änderungen und Ergänzungen verfügbar.

<sup>2</sup> Die Fassung 2005 der Richtlinien ist auch als Broschüre des Deutschen Ärzte-Verlages (ISBN 3-7691-1221-0) erschienen. Eine Neuauflage der Broschüre mit Berücksichtigung der Änderungen und Ergänzungen wird im Deutschen Ärzte-Verlag erscheinen.

### 2. Die Tabelle 2.4.1 wird – einschließlich der Fußnoten – wie folgt gefasst:

„TABELLE 2.4.1

#### Laboruntersuchungen vor Freigabe der Spende

Parameter	Anforderungen
Blutgruppenbestimmung: ABO, Rhesusformel	bestimmt*
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Anti-HCV-Antikörper	negativ
HBs-Antigen	negativ
Anti-HBc	negativ**
HCV-Genom (NAT)	negativ
HIV-1-Genom (NAT)	negativ
Antikörper gegen <i>Treponema pallidum</i>	negativ
Antikörpersuchtest ***	keine klinisch relevanten Antikörper nachweisbar

\* Details siehe Abschnitt 2.4.2

\*\* Eine Blutspende kann trotz wiederholt reaktiver Anti-HBc-Ergebnisse zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden, wenn eine weitere Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Surface-Antigen (Anti-HBs-Antikörper) einen Titer von  $\geq 100$  IU/L ergibt und eine Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität 12 IU/ml) ein negatives Ergebnis erbringt. Bei der Herstellung von Blutkomponenten aus Folgespenden eines Spenders, der auf diese Weise trotz wiederholt reaktiver Anti-HBc-Testung zur Spende zugelassen wurde, ist lediglich alle zwei Jahre eine Testung auf Anti-HBs durchzuführen. Wenn sich hierbei ein Titer  $< 100$  IU/L ergibt, dürfen Spenden dieses Spenders nicht weiter zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden. Tritt bei einem bekannt anti-HBc-negativem Spender eine Serokonversion oder frische Hepatitis auf, so ist der Spender mindestens nach Abschnitt 2.2.1 dieser Richtlinien fünf Jahre von der Spende zurückzustellen. (Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 08. 05. 2006 über die Zulassung von Arzneimitteln, Abwehr von Arzneimittelrisiken „Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen [Anti-HBc] im Blutspendewesen“ [BAnz. 13. 06. 2006. Nr. 109, Seite 4370f], in der auf das Votum 31 des AK Blut Bezug genommen wird)

\*\*\* Bei Blutspendern ist der Antikörpersuchtest bei der Eignungsuntersuchung und danach mindestens alle zwei Jahre sowie nach Schwangerschaften und Bluttransfusionen durchzuführen.