



21.11.2023

## **Hydroxyethylstärke (HES)-haltige Infusionslösungen: Weitere Maßnahmen zur Minimierung von Risiken im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung und zur Bestätigung bestehender Beschränkungen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Fresenius Kabi Deutschland GmbH möchte Sie in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### **Zusammenfassung**

- **Im Jahr 2013 wurde die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen wegen eines erhöhten Risikos von Nierenschäden und Sterblichkeit bei bestimmten Patientengruppen eingeschränkt.**
- **Nach einer Entscheidung der Europäischen Kommission im Mai 2022, die Zulassungen für HES-haltige Infusionslösungen aufgrund der immer noch erheblichen Off-Label-Verwendung ruhen zu lassen (Deutschland hatte die Anordnung des Ruhens für einen Zeitraum von 18 Monaten aufgeschoben) hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) entschieden, dass die Bedingungen für die Aufhebung des Ruhens der Zulassung inzwischen erfüllt sind.**
- **Dieser Rote-Hand-Brief enthält Informationen über das geänderte Programm des kontrollierten Zugangs und die geänderten Produktinformationen für HES-haltige Infusionslösungen.**
- **Setzen Sie HES-haltige Produkte nur in den zugelassenen Anwendungsgebieten ein und halten Sie sich strikt an die bestehenden Beschränkungen, insbesondere an die Gegenanzeigen.**
- **Verwenden Sie keine HES-haltigen Infusionslösungen, wenn kein akuter Blutverlust vorliegt (Prophylaxe). Dies gilt auch für die Vorbeugung der Hypotonie bei Frauen, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen, sowie für die Vorbereitung der Herz-Lungen-Maschine auf die extrakorporale Zirkulation bei herzchirurgischen Patienten.**

## Hintergrund

Infusionslösungen mit Hydroxyethylstärke (HES) sind künstliche Kolloide zum Volumenersatz und sind derzeit zur Behandlung der Hypovolämie aufgrund eines akuten Blutverlusts indiziert, wenn Kristalloide allein nicht als ausreichend angesehen werden.

HES-haltige Infusionslösungen wurden im Laufe der Jahre mehreren Bewertungen ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterzogen.

Basierend auf den Ergebnissen einer Arzneimittelanwendungsstudie (DUS) beschloss die Europäische Kommission im Jahr 2022, dass die Zulassungen für HES-haltige Produkte ruhen sollten, um Risiken wie erhöhte Nephrotoxizität und erhöhte Sterblichkeit bei kritisch kranken Patienten im Zusammenhang mit einer Verwendung außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete zu vermeiden. Den EU-Mitgliedstaaten wurde jedoch die Möglichkeit eingeräumt, das Ruhen ihrer nationalen Zulassungen um einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten aufzuschieben. Gleichzeitig wurden die Bedingungen für die Aufhebung des Ruhens der Zulassungen festgelegt.

Um das Ruhen der Zulassungen aufzuheben, legte Fresenius Kabi die Ergebnisse zweier Studien mit elektiven chirurgischen Eingriffen und Traumapatienten (PHOENICS und TETHYS) vor. Bezüglich der Patientensicherheit zeigen die Ergebnisse der PHOENICS-Studie, dass Volulyte (6 % HES) bei Patienten mit ASA<sup>1</sup>-Score II + III und akutem Blutverlust Ionolyte, einer kristalloiden Infusionslösung, hinsichtlich der definierten Studienendpunkte nicht unterlegen ist. Dies gilt hinsichtlich einer frühen Verschlechterung der Nierenfunktion (primärer Endpunkt) sowie hinsichtlich der Mortalität und schwerwiegenden postoperativen Komplikationen (einschließlich renaler Komplikationen) bis zum 90. Tag (wichtigster sekundärer Endpunkt).

Die Ergebnisse der TETHYS-Studie zeigen, dass Volulyte verglichen mit Ionolyte hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts aus 90-Tage-Mortalität und 90-Tage-Nierenversagen bei Traumapatienten, die aufgrund eines akuten Blutverlusts eine Volumentherapie benötigen, nicht unterlegen ist. Das Konfidenzintervall für die Nichtunterlegenheit war allerdings aufgrund des pragmatischen Studiendesigns und der Patientenzahl in dieser Studie relativ groß. Zusätzlichen Analysen zufolge kann durch die entsprechenden Konfidenzintervalle eine Risikoerhöhung um etwa den Faktor 2 unter Berücksichtigung der FAS<sup>2</sup>-Analyse und sogar um den Faktor 4 unter Berücksichtigung der PPS<sup>3</sup>-Analyse nicht ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus wurde das bereits implementierte Programm für den kontrollierten Zugang (CAP) überarbeitet und die Produktinformationen HES-haltiger Infusionslösungen weiter geändert, um die Informationen zur Anwendung während eines Kaiserschnitts zu streichen. Beide Aspekte (Ergebnisse der PHOENICS- und TETHYS-Studien und Verstärkung der Maßnahmen zur Risikominimierung) veranlassten das BfArM, das Ruhen der Zulassungen der HES-haltigen Infusionslösungen aufzuheben.

Ziel dieses Rote-Hand-Briefes ist es, Ärzte und Apotheker über die weiteren Maßnahmen zu informieren, die zur Minimierung der Risiken HES-haltiger Arzneimittel ergriffen werden.

---

<sup>1</sup> American Society of Anesthesiologists Klassifizierung

<sup>2</sup> Full Analysis Set

<sup>3</sup> Per-protocol analysis set

## **Programm für den kontrollierten Zugang (CAP):**

### Jährliche Pflichtschulung für verschreibende Ärzte und Personen, die HES verabreichen (Schulungsprogramm):

Der bestehenden Schulung für verschreibende Ärzte und Personen, die HES verabreichen, wird hinzugefügt, dass HES-haltige Infusionslösungen nicht verwendet werden dürfen, wenn kein akuter Blutverlust vorliegt (Prophylaxe). Dies gilt auch für die Prävention der Hypotonie bei Frauen, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen, sowie für die Vorbereitung der Herz-Lungenmaschine für die extrakorporale Zirkulation bei herzchirurgischen Patienten.

Darüber hinaus wird eine jährliche Wiederholung der Schulung und das Absolvieren eines Tests zur Dokumentation des Trainingserfolgs über die ESAIC-Plattform

(<https://academy.esahq.org/volumetherapy>) verbindlich.

### Verpflichtungserklärung:

Die vom Leiter/in der Klinik/ Institution/ Rettungsdienst Einrichtung/ Trägerschaft des Rettungsdienstes zu unterzeichnende Verpflichtungserklärung, die im Rahmen des CAP im April 2019 eingeführt wurde, wird überarbeitet. Sie enthält fortan zusätzlich eine Bestätigung, dass das Produkt nicht verwendet wird, solange kein akuter Blutverlust vorliegt (Prophylaxe). Dies gilt auch für die Vorbeugung der Hypotonie bei Frauen, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen, sowie für die Vorbereitung der Herz-Lungen-Maschine für die extrakorporale Zirkulation bei herzchirurgischen Patienten.

### Einführung eines neuen Bestätigungsschreibens für Apotheker:

Die Apotheker, die HES-haltige Produkte bestellen, müssen bestätigen, dass HES-haltige Produkte nur an akkreditierte Krankenhausabteilungen/-institutionen (z. B. Anästhesiologie und Notfallmedizin) abgegeben werden. Die Abteilungen sind im Bestätigungsschreiben anzugeben.

### Re-Akkreditierungsprozess:

Angehörige der Gesundheitsberufe, die einer bereits akkreditierten Abteilung/Institution beitreten und beabsichtigen, HES-haltige Produkte zu verschreiben oder zu verabreichen, müssen die verpflichtende Online-Schulung absolvieren oder ein gültiges Zertifikat der ESAIC vorlegen. Die akkreditierten Abteilungen/Institutionen werden jährlich von den Zulassungsinhabern gebeten zu bestätigen, dass alle Angehörige der Gesundheitsberufe, die HES-haltige Infusionslösungen verschreiben oder verabreichen, die verpflichtende Schulung abgeschlossen haben.

Die Zulassungsinhaber von HES-haltigen Infusionslösungen werden ihren Kunden den Link zur verpflichtenden Schulung (siehe oben), zur Verpflichtungserklärung und zum neuen Bestätigungsschreiben für Apotheker zur Verfügung stellen.

Bereits akkreditierte Krankenhäuser/Institutionen werden von den Zulassungsinhabern von HES-haltigen Infusionslösungen kontaktiert, und der zu beliefernde Apotheker wird aufgefordert, ein Bestätigungsschreiben vorzulegen. Ab 3 Monaten nach Aufhebung des Ruhens der Zulassung erfolgt keine Lieferung durch die Unternehmen an vormalig akkreditierte Institutionen, die noch kein Bestätigungsschreiben der Apotheke vorgelegt haben.

Bei Neuakkreditierungen erfolgt ab sofort (ab dem Datum des Aufhebens des Ruhens der Zulassung) keine Lieferung, wenn nicht ein Bestätigungsschreiben der jeweiligen Apotheke vorliegt.

### **Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation von HES-haltigen Produkten:**

Die Texte der Fach- und Gebrauchsinformation im Zusammenhang mit der Verwendung von HES-haltigen Infusionslösungen bei Frauen, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen, werden entfernt. HES sollte nicht angewendet werden, solange kein akuter Blutverlust vorliegt (Prophylaxe), einschließlich der Prävention der Hypotonie bei Frauen, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen.

Vollständige Informationen finden Sie in der entsprechenden Fachinformation.

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,  
53175 Bonn  
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

### **Kontaktinformationen des Unternehmens**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Borkenberg 14  
D-61440 Oberursel  
E-Mail: [marcus.metternich@fresenius-kabi.com](mailto:marcus.metternich@fresenius-kabi.com)  
Tel.: +49 6172 686-7313

### **Fresenius Kabi Deutschland GmbH - Liste betroffener Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Infusionslösungen**

Arzneimittel	Darreichungsform
Volulyte 6%	Infusionslösung
Voluven 6%	Infusionslösung
Voluven 10%	Infusionslösung