



# BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

An  
Pharmazeutische Unternehmer  
(s. Verteiler)

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-30  
(01888) 307-0  
Telefax: (0228) 207-5207  
(01888) 307-5207  
e-mail: [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

nachrichtlich  
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(01888) 307-

Bonn,

75.01-3822-V7046-256312/07

3232

05.11.2007

## **Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel; Stufe II**

### **Hier: Aprotinin-haltige Arzneimittel für die intravenöse Anwendung**

Arzneimittel s. Anlage

Gespräch mit Bayer Health Care am 02.11.2007

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

### **Bescheid**

1. Für die o. g. Arzneimittel wird mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung angeordnet. Gemäß § 30 Absatz 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.
2. Diese Anordnung ist vorläufig befristet bis zum 30.03.2008.

### **Begründung**

Die oben genannte Maßnahme wird gemäß § 30 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) vom 20.07.2007 (BGBl. I S. 1574), angeordnet. Auf § 30 Abs. 3 Satz 1, 2. Alt. AMG wird Bezug genommen.

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse hält es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 5 Abs.2 und § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG für nicht vertretbar, dass die o. g. Arzneimittel weiterhin in den Verkehr gebracht werden, da der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Diese Anordnung ist demnach zur Vermeidung der Gefahren, die mit der Anwendung der o. g. Arzneimittel verbunden sind, geboten.

Aprotinin, ein aus Rinderlungen gewonnenes Polypeptid, inaktiviert durch reversible Komplexbildung Serin-Proteasen wie Plasmin, Trypsin, Plasma- und Gewebekallikrein



(Proteinaseinhibitor). Die Thrombozytenfunktion bleibt durch Stabilisierung von Rezeptoren der Thrombozytenmembran erhalten. Die Effekte tragen zu einer Verminderung von Blutverlusten bei.

Trasylo/Trasynin ist in Deutschland seit 1999 als Infusionslösung zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes bei aortokoronarer Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation zugelassen.

In der Folge von zwei 2006 publizierten Beobachtungsstudien, die im Ergebnis ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und renale Ereignisse (Mangano *et al*, 2006) bzw. ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen (Karkouti *et al*, 2006) unter Aprotinin gegenüber Vergleichsgruppen zeigten, wurde ein Stufenplanverfahren zur Neubewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aprotinin durchgeführt. Wegen methodischer Schwächen der Studien war zu diesem Zeitpunkt keine eindeutige Aussage zu treffen, ob die publizierten erhöhten Risiken tatsächlich der Aprotininbehandlung zuzuschreiben sind. Zur Risikominderung wurden daraufhin allerdings Maßnahmen in Form von Änderungen der Produktinformationen zu Trasylo / Trasynin veranlasst, die auf europäischer Ebene im Rahmen der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP beschlossen worden waren. Die Indikation wurde dahingehend eingeschränkt, dass Aprotinin nur zur Behandlung von Patienten mit aortokoronarer Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation zugelassen ist, die ein erhöhtes Risiko für Blutverlust oder Bluttransfusionen haben. Zusätzlich wurde der folgende Warnhinweis hinsichtlich des Risikos von Nierenfunktionsstörungen aufgenommen

„Ergebnisse aktueller Beobachtungsstudien deuten an, dass insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender Nierenfunktionsstörung durch Aprotinin Nierenfunktionsstörungen ausgelöst werden können. Eine Analyse aller Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation fand unter Aprotinin-Therapie Erhöhungen des Serum Kreatininwertes von 0,5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert (siehe auch Abschnitt 5.1). Vor Anwendung von Aprotinin ist daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit bereits vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren (wie z. B. gleichzeitige Behandlung mit Aminoglycosiden) angezeigt“.

Der Abschnitt Nebenwirkungen wurde um Angaben zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion sowie Oligurie, akutes Nierenversagen und Nekrose der Nierentubuli ergänzt.

Weiterhin wurde in diesem Verfahren entschieden, vor weitergehenden Maßnahmen die Ergebnisse einer unabhängig vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten kanadischen klinischen Studie (BART-Studie; s. u.) abzuwarten, in der Aprotinin gegen Aminokapronsäure und Tranexamsäure hinsichtlich Reduzierung von massiven Blutungen und dem Bedarf an Bluttransfusionen an herzchirurgischen Hochrisikopatienten untersucht wird. Die Ergebnisse aus dieser Studie wurden 2008 erwartet.

Zwischenzeitlich erhielt das BfArM Kenntnis über die Ergebnisse der i3-Safety-Studie: "Final Report on Risks of Renal Failure and Death Following Use of Aprotinin or Aminocaproic Acid during CABG Surgery, Part A and Addendum". Es handelt sich hierbei um eine große Kohortenstudie auf der Basis von Krankenhausabrechnungsdaten. Obwohl die Aussagen durch die Qualität der genutzten Daten limitiert sind und die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen unklar bleibt, gab es angesichts der Ergebnisse – auch bei Berücksichtigung der Grenzen der i3-Studie – weitere Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Aprotinin im Vergleich zu Aminokapronsäure.

Am 22.10.2007 wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darüber informiert, dass die in Kanada seit 2001 durchgeführte BART-Studie (Blood Conservation using Antifibrinolytics: A randomized Trial in High-Risk Cardiac Surgery Patients) vorzeitig beendet wurde, weil bei einer geplanten Zwischenauswertung die Mortalität in der mit Aprotinin behandelten Patientengruppe im Vergleich zu Patienten, die mit Tranexamsäure oder mit Aminokapronsäure behandelt wurden, erhöht war. Die BART-Studie ist eine vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderte randomisierte, kontrollierte klinische Studie an herzchirurgisch

behandelten Hochrisikopatienten (inkl. aortokoronare Bypass-Reoperation (CABG); Mitralklappenersatz; Aortenklappen- und multipler Herzklappenersatz plus CABG; Operation kongenitaler Herzfehler bei Erwachsenen). Die Patienten wurden randomisiert einem der drei Behandlungsarme (Aprotinin / Tranexamsäure / Aminokaprinsäure) zugeordnet. Mit der Studie sollte gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit Aprotinin das absolute Risiko für das Auftreten massiver postoperativer Blutungen um 3% und für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um 10% geringer ist als gegenüber den Vergleichsgruppen. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Gesamtmortalität, Anzahl der Herzinfarkte oder zerebraler Ereignisse sowie Nierenversagen. Im Rahmen der Studie wurden regelmäßige Zwischenauswertungen durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) vorgenommen.

Nach der letzten regulären Zwischenauswertung kamen die Mitglieder des DSMB zu der Schlussfolgerung, dass die Studie aufgrund der erhöhten Mortalitätsrate im Aprotinin-Arm gegenüber dem Arzneimittel B (relatives Risiko 1,5;  $p=0,06$ ) und dem Arzneimittel C (relatives Risiko 1,5;  $p=0,08$ ) vorzeitig beendet werden soll. Neben dieser Risikoerhöhung wurde von den Mitgliedern des DSMB auch mitgeteilt, dass schwere postoperative Blutungen unter Aprotinin seltener auftraten als in den Vergleichsgruppen. Weitere Ergebnisse wurden nicht mitgeteilt, aber es wurde in Aussicht gestellt, dass detaillierte Ergebnisse der Studiauswertung in 6-8 Wochen zu erwarten seien.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt weisen die zurzeit vorliegenden Ergebnisse der vier aktuell durchgeführten Studien auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Gruppe der mit Aprotinin behandelten Patienten gegenüber Vergleichsgruppen hin. Nach den vorläufigen Ergebnissen der kanadischen BART-Studie wurden zwar weniger massive Blutungen und eine Einsparung von Bluttransfusionen in der mit Aprotinin behandelten Patientengruppe im Vergleich zu anderen Antifibrinolytika festgestellt, die Studie zeigt aber ebenfalls eine erhöhte 30 Tage-Mortalität in der Interimsanalyse. Das Nutzen-Schaden-Verhältnis für Aprotinin in der zugelassenen Indikation ist diesen Ergebnissen zufolge nach Auffassung des BfArM negativ. Aus der Sicht des BfArM kann der Vorteil des verringerten Blutungsrisikos nicht das erhöhte Sterblichkeitsrisiko aufwiegen. Folglich wird das Ruhen der Zulassung von Trasylol/Trasynin mit sofortiger Wirkung angeordnet. Alternative Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung.

Eine erneute Überprüfung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses wird erfolgen, wenn die detaillierten Ergebnisse der kanadischen BART-Studie vorliegen.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage

Literatur:

1. Mangano D, Tudor J, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Eng J Med 2006(354):353-65.
2. Karkouti K, Beattie W, Dattilo K, McCluskey S, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. <http://www.blackwellsynergy>, 2006.

3. Blood Conservation using Antifibrinolytics: A randomized Trial in High-Risk Cardiac Surgery Patients – the BART study. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>.