



Foto: Superbild

## Arzneimittelfälschung

# Lehren aus dem Heparin-Skandal

*Susanne Alban, Kiel / 2008 erschütterte der Heparin-Skandal weltweit die Fachwelt und die Arzneimittelbehörden. Ursache war die Beimengung eines billigen Heparin-Imitats zu Heparin-Arzneimitteln. Selbst im Mai 2009 tauchten noch kontaminierte Chargen auf. Die Bewährungsprobe für die internationale Pharmakovigilanz dauert an.*

Heparine sind seit mehr als 70 Jahren Mittel der Wahl in der kurz- und mittelfristigen Prophylaxe und Therapie von Thromboembolien. Jährlich werden mehr als 33 Tonnen Heparin pharmazeutischer Qualität (API, active pharmaceutical ingredient) aus Schweinedarmmukosa isoliert (1). Trotz der Sicherheitsproblematik ist man bis heute auf Heparine aus tierischen Quellen angewiesen (2).

Statistisch gesehen erhält jeder Deutsche mindestens eine Heparinspritze pro Jahr, wobei der Anteil der niedermolekularen Heparine (NMH) inzwischen auf 80 Prozent gestiegen ist. Nur in der Kardiologie, Herz- und Thoraxchirurgie sowie der Intensivmedizin wird noch überwiegend unfraktioniertes Heparin (UFH) eingesetzt. In den USA hat UFH eine größere Bedeutung; pro Monat werden mehr als 1 Million Multidosis-Einheiten UFH verkauft, wobei sich im Wesentlichen Baxter Healthcare Corp. und APP Pharmaceuticals (APP) den Markt teilen.

### Ausgangspunkt USA

Heparine sind vergleichsweise gut verträglich. Eine Überempfindlichkeit gegen UFH

sowie anaphylaktische Reaktionen sind selten. Von den insgesamt Heparin-bedingten 55 Todesfällen, die der FDA 2006 gemeldet wurden, beruhten nur drei auf einer Anaphylaxie.

Daher war es auffällig, als Ende 2007 in den USA die Zahl der Meldungen über schwere akute Allergie-ähnliche Reaktionen auf UFH von Baxter International Inc. stark anstieg (Kasten, rechts). Die Patienten litten an schnellem Blutdruckabfall und anaphylaktoiden Symptomen wie Hitzewallungen, Atembeschwerden, Übelkeit, Bauchschmerzen und Ohnmacht. Betroffen waren vor allem Dialysepatienten und Menschen, die im Rahmen einer Herzoperation hohe UFH-Dosen intravenös erhalten hatten.

Nachdem seit Ende Dezember 2007 350 solcher Meldungen, darunter vier über Todesfälle, eingegangen waren, alarmierten Baxter und die FDA im Februar 2008 die Öffentlichkeit (3). Ende Februar stellte Baxter seine Produktion ein und rief alle UFH-Chargen zurück. Um die Versorgung des amerikanischen Marktes aufrechtzuerhalten, steigerte APP, unter dessen UFH keine unerwünschten Arzneimittelereig-

nisse (UAE) festgestellt worden waren, seine Produktion (4, 5). Es traten zwar keine neuen Todesfälle mehr auf; allerdings war nun die Aufmerksamkeit geweckt, und es wurden zurückliegende Todesfälle nachgemeldet, sodass die Zahl der Todesopfer im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2008 bei 246 lag (6).

Der Ablauf zeigt die Bedeutung des Spontanmeldesystems als Frühwarnsystem. Deutlich wird aber auch, dass dieses Instrument der Pharmakovigilanz noch nicht ausreichend genutzt wird.

### Die Spur führt nach China

Die Gefahr war zwar erkannt, die Ursache lag aber noch völlig im Dunkeln. Zunächst überprüfte das Center of Drug Evaluation & Research (CDER) der FDA einen möglichen Zusammenhang zwischen den UAE und einer bestimmten klinischen Anwendung (7). Da dies ausgeschlossen werden konnte, konzentrierte man sich auf den Arzneistoff. Baxter bezog sein Heparin-API von den Scientific Protein Laboratories (SPL, Waunakee, Wisconsin). De facto wurde es jedoch von deren chinesischer Tochterfirma Changzhou SPL Company Ltd. geliefert.

Über 70 Prozent des in den USA vermarkteten Heparins werden in China hergestellt (8). Das Land ist der weltweit größte Heparin-Produzent. Im ersten Halbjahr 2007 exportierten 49 chinesische Firmen Heparin-API im Wert von 57,8 Millionen US-Dollar. Die jährlichen Steigerungsraten liegen im zweistelligen Bereich. Die Wege von der Schweinedarmmukosa aus den über 600 000 Schweineschlachthöfen bis



hin zum exportierten Heparin-API sind allerdings alles andere als transparent.

Die Extraktion der Mukosa, die Isolation von Rohheparin und teilweise auch die Aufreinigung zum API finden in einer unüberschaubaren Zahl von »Workshops« statt, die anscheinend keiner Kontrolle durch chinesische Behörden unterliegen und keineswegs mit pharmazeutischen Produktionsstätten nach westlichem Standard vergleichbar sind. Die exportierenden Firmen stellen dann aus Heparin-Chargen unterschiedlicher Workshops ein Heparin-API her und liefern es an Hersteller oder Zwischenhändler (Broker). Auch diese Firmen werden nur von der China's State Food and Drug Administration kontrolliert, wenn sie als pharmazeutische Unternehmen registriert sind, nicht jedoch, wenn sie wie Changzhou SPL als Hersteller chemischer oder landwirtschaftlicher Produkte gelten.

Normalerweise obliegt es der FDA, ausländische Arzneistofflieferanten zu inspizieren. Umso peinlicher war die Entdeckung, dass sie 2004 fälschlicherweise statt Changzhou SPL ein anderes Unternehmen kontrolliert hatte. Die weitrei-

### Zeitlicher Verlauf in Deutschland

Die Chronologie zeigt die enge zeitliche Abfolge der Ereignisse um den Heparin-Skandal im Frühjahr 2008.

**25. Februar:** 3 Spontanmeldungen an das BfArM zu UAW unter Heparin-Rotexmedica

**4. März:** Anstieg auf 80 Verdachtsfälle

**5. März:** Rote-Hand-Brief von Rotexmedica GmbH mit Chargenrückruf

**6. März:** Bekanntmachung des BfArM über das nationale RAS

**7. März:** Information der Öffentlichkeit durch das BfArM

**11. März:** BfArM leitet Stufenplanverfahren Stufe II ein mit der Anordnung, UFH-API zu testen

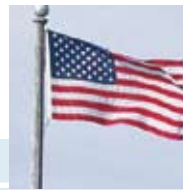
**11. April:** Erweiterung des Stufenplanverfahrens Stufe II auf NMH-API

**25. April:** Erweiterung des Stufenplanverfahrens Stufe II auf NMH-Fertigarzneimittelchargen des Parallelimports

chenden Mängel, die dann im Februar 2008 festgestellt wurden, bestärkten den Verdacht, dass tatsächlich der Arzneistoff für die UAE verantwortlich war.

### Der Skandal erreicht Deutschland

Bald wurde das Thema mit Schlagzeilen wie »Nebenwirkung Tod« und »Lebensbedrohliche Spritze« auch in Deutschland publik. Bis zum 4. März 2008 gingen beim BfArM 80 Verdachtsmeldungen zu ana-



### Chronologie der Ereignisse in den USA

#### 2007

**November:** schwere akute allergische Reaktionen bei Kindern im Rahmen der Dialyse im St. Louis Children's Hospital, Missouri

**19. November:** Meldung des St. Louis Children's Hospital an das Missouri Department of Health & Senior Services

**Dezember:** Baxter International Inc. (Deerfield, Illinois) realisiert einen Anstieg an Meldungen über unerwünschte Reaktionen unter Heparin

#### 2008

**7. Januar:** Meldung des Missouri Department an das Center for Disease Control & Prevention (CDC)

**9. Januar:** CDC informiert FDA über etwa 50 Fälle schwerer anaphylaktoider Reaktionen bei erwachsenen Dialysepatienten;

Rückruf erster UFH-Chargen durch Baxter Intern. Inc. als Vorsichtsmaßnahme

**11. Januar:** Baxter Healthcare informiert die FDA

**16. Januar:** FDA inspiziert die Fabrik von Baxter International in Cherry Hills, New Jersey

**17. Januar:** Rückruf von weiteren neun UFH-Chargen durch Baxter International als Vorsichtsmaßnahme

**11. Februar:** FDA und Baxter International informieren die Öffentlichkeit über 350 Spontanmeldungen über UAE (1) seit 12/2007, darunter 40 Prozent schwere UAE und vier Todesfälle

**14. Februar:** Changzhou SPL Company, Ltd., eine chinesische Tochterfirma von Scientific Protein Laboratories LLC (Waukegan/Wisconsin), als Lieferant des verdächtigen Heparins (API) identifiziert

**18. Februar:** Rückruf aller UFH-Chargen durch Baxter International und Einstellen der Produktion

**28. Februar:** Entdeckung, dass FDA statt Changzhou SPL eine andere Firma inspiziert hatte

**5. März:** Erste Mitteilung der FDA über ein Klasse-II-Risiko über das RAS (2)

**6. März:** Zweite Mitteilung der FDA über ein Klasse-I-Risiko über das RAS (lebensbedrohliche Verunreinigung)

**14. März:** FDA ordnet die NMR- und CE-Prüfung für Heparin an

**19. März:** Heparin-Verunreinigung als OSCS identifiziert

(1) UAE: unerwünschte Arzneimittelereignisse;

(2) RAS: Rapid Alert System, neues Informationssystem für die Meldung von qualitätsbedingten Arzneimittelrisiken

phylaktoiden Reaktionen bei Dialysepatienten auf Heparin-Rotexmedica® ein.

Die Rotexmedica GmbH (Trittau, Schleswig-Holstein) gehört zur französischen Groupe Panpharma und bezieht ihr Heparin-API aus China, allerdings nicht von Changzhou SPL. Mit einem Rote-Hand-Brief rief sie die betroffenen Chargen zurück, und das BfArM leitete am 11. März ein Stufenplanverfahren der Stufe II ein (Kasten, oben). Darin wurde angeordnet, dass UFH-Präparate nur in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn im Heparin-API mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie kein OSCS, das inzwischen als Kontamination identifiziert worden war, nachzuweisen ist. Es zeigte sich, dass auch Chargen von Heparin-Natrium Braun® und Heparin-ratiopharm® kontaminiert waren. Als dann auch im API des NMH Clexane® OSCS detektiert wurde, wurde die Testung auch für NMH-API verpflichtend.

Die Hälfte der Heparin-Präparate auf dem deutschen Markt stammt aus dem Parallelimport (8) und somit steht das API oft nicht zur Verfügung. Daher wurde der Stufenplanbescheid erneut erweitert. Gegebenenfalls müssen die Fertigarzneimittelchargen geprüft werden (9).

Eine genauere Analyse der 80 Verdachtsfälle ergab, dass 31 tatsächlich in kausalem Zusammenhang mit kontaminiertem UFH standen. 14 Patienten zeigten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen (9). Anders als in den USA wurden keine Todesfälle registriert.

### Analytische Detektivarbeit

Der Nachweis, dass ein Qualitätsmangel Ursache der Nebenwirkungen war, war eine große Herausforderung. Denn die Heparin-Chargen erfüllten alle die Anforderungen des amerikanischen (USP) oder europäischen Arzneibuchs (PhEur). Weder die Wertbestimmung im Gerinnungstest noch Reinheitsprüfungen wie die Gelelektrophorese ergaben eine mindere Qualität. Nur so war es erklärlich, dass die kontami-

nierten Chargen von der Qualitätskontrolle freigegeben worden waren.

Es waren also weitergehende Untersuchungen erforderlich, wobei die Analytik des komplexen Gemischs aus hoch sulfatierten Glykosaminoglykanen bekanntlich diffizil ist und viel Erfahrung erfordert (10). Erschwerend kam hinzu, dass es keine Daten zur Entwicklung dieses alten Arzneistoffs gibt und jeder Hersteller Heparin

nach einem individuellen Protokoll isoliert und aufreingt.

Den ersten Hinweis lieferten eine Behandlung von Heparin-Proben mit Heparinase mit nachfolgender Ion-pair-RP-HPLC sowie die Untersuchung mittels Kapillarelektrophorese (CE) (11). Im Gegensatz zu reinem Heparin wurden die verdächtigen Proben nicht vollständig abgebaut und im Elektropherogramm sah man zwei untypi-

sche Peaks. Einer der beiden entsprach Dermatansulfat, einem Glykosaminoglykan, das mit Heparin aus der Schweinedarmmukosa extrahiert wird und dessen Anteil von der Gewinnung der Mukosa sowie der Aufreinigungsmethode abhängt. Die zweite, unmittelbar vor Heparin eluierte Komponente war unbekannt!

Etliche Labore bemühten sich, mit einer breiten Palette an analytischen Methoden die Verunreinigung zu identifizieren (10, 11, 12). Licht ins Dunkel brachte zunächst die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (Abbildung 1). Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum tauchten Signale auf, die auf einen stark O-substituierten N-Acetylgalactosamin-Rest hindeuten. Heparin enthält kein Galactosamin, und das Galactosamin im Dermatansulfat ist nur gering substituiert.

Weitere aufwendige Untersuchungen ergaben, dass es sich bei der Verunreinigung um übersulfatiertes Chondroitinsulfat (OSCS, oversulfated chondroitine sulfate) handeln könnte. OSCS ist ein Heparin-ähnliches Molekül. Im Vergleich zu Heparin mit 2,0 bis 2,5 Sulfatgruppen pro Disaccharid-Einheit ist es noch stärker negativ geladen, da alle vier OH-Gruppen seiner Disaccharid-Einheiten sulfatiert sind (Abbildung 2). Nach Anreicherung und Aufreinigung wurde die Identität der Kontaminante schließlich bestätigt. Den definitiven Beweis erbrachte der Vergleich mit partialsynthetisch aus Chondroitinsulfat A hergestelltem OSCS via NMR-Spektroskopie und LC-MS (12).

Die FDA hielt die Öffentlichkeit über die zügigen Fortschritte der Aufklärungsarbeiten auf dem Laufenden. Anfang März kommunizierte sie über das Rapid-Alert-System (RAS) eine Klasse-I-Warnung, das bedeutet einen potenziell lebensbedrohlichen Qualitätsmangel von Heparin durch eine Verunreinigung. Am 14. März ordnete sie die Testung von in die USA importiertem Heparin mittels NMR und CE an; fünf Tage später gab sie bekannt, dass die Verunreinigung als OSCS identifiziert worden war. Am 23. April wurden die Resultate der Strukturaufklärung sowie die einiger Tests zur Wirkung online publiziert (12, 13).

### Wie wirkt OSCS?

OSCS hemmt wie Heparin die Blutgerinnung und kann es daher imitieren, obwohl es auf mechanistischer Ebene Unterschiede gibt (Abbildung 3, Seite 18). Beispielsweise wirkt OSCS nicht wie Heparin als Katalysator des endogenen Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitors Antithrombin. Stattdessen hemmt es Thrombin, indem es den endogenen Thrombin-Inhibitor Heparin-Cofaktor-II beschleunigt (14).

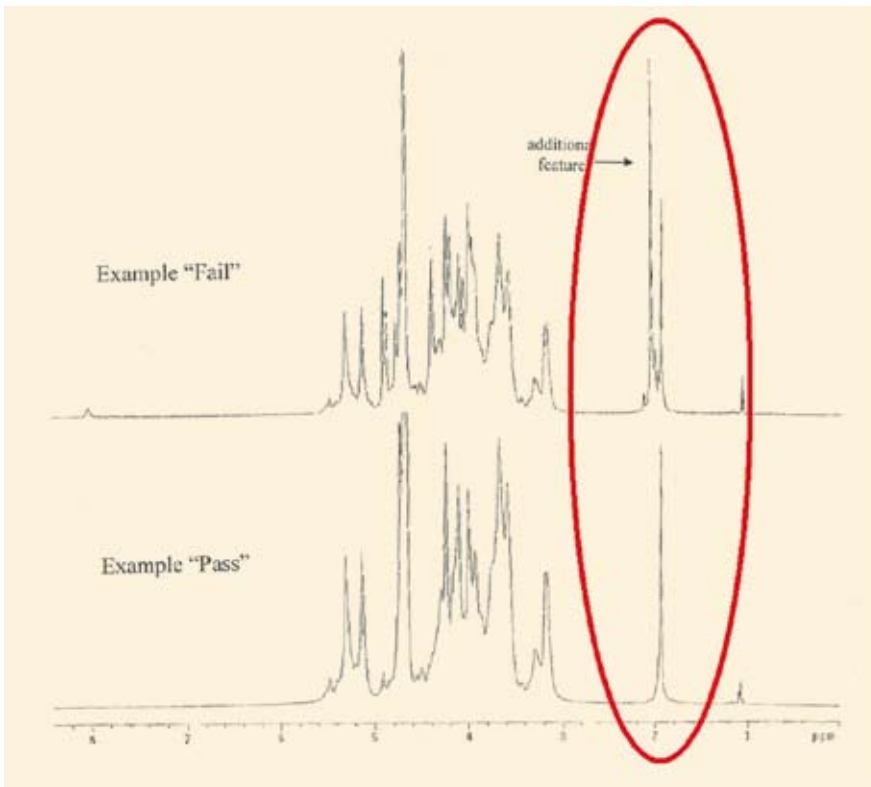


Abbildung 1: Nachweis von OSCS in Heparin mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. OSCS ist anhand eines zusätzlichen N-Acetyl-Protonen-Signals erkennbar. Es liegt bei  $2,15 \pm 0,02$  ppm, während das von Heparin bei  $2,04 \pm 0,02$  ppm und das von Dermatansulfat bei  $2,08 \pm$  ppm liegt.

Foto: fda.gov

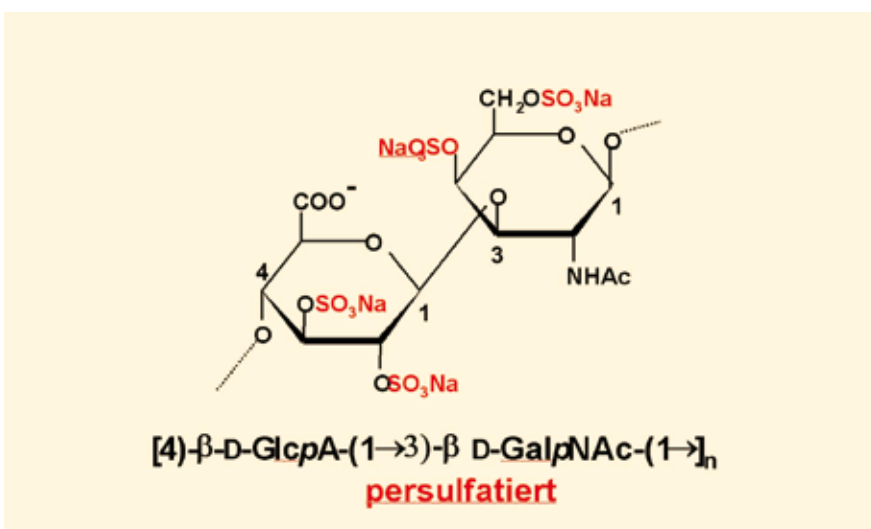


Abbildung 2: Typische Disaccharid-Einheit von übersulfatiertem Chondroitinsulfat (OSCS), das aus alternierenden β-1,4-verknüpften D-Glucuronsäure-2,3-O-disulfat- und β-1,3-verknüpften N-Acetyl-D-Galactosamin-4,6-O-disulfat-Einheiten besteht.

Quelle: Alban

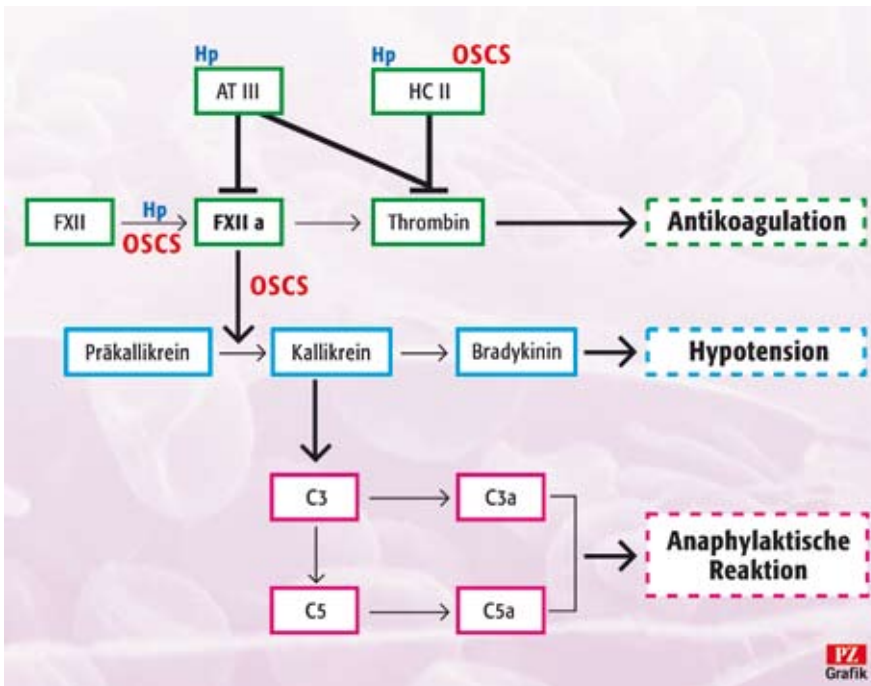


Abbildung 3: Gewünschte und unerwünschte Effekte von Heparinen und OSCS in der Gerinnungskaskade

Wie typisch für sulfatierte Polysaccharide interagieren sowohl Heparin als auch OSCS mit vielfältigen Proteinen und Zellen und wirken so als »multivalente Biomodulatoren«. Die resultierenden Effekte können je nach chemischer Struktur aber sehr unterschiedlich sein.

Um eine Erklärung für den schnellen Blutdruckabfall und die anaphylaktischen Reaktionen zu finden und zu prüfen, ob OSCS wirklich der Auslöser der Symptome ist, führte man einige Laborexperimente durch (13). In Humanplasma wirkte OSCS – wie andere Polyanionen – als Kontaktaktivator von Faktor XII, der dann Präkallikrein in Kallikrein überführt (Abbildung 3). Eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems regt bekanntlich unter anderem die Bildung des Vasodilatators Bradykinin an. Ferner induziert OSCS die Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a; dies sind proinflammatorisch wirkende Fragmente der Komplementproteine C3 und C5.

Passend zu diesen In-vitro-Daten beobachtete man in Schweinen – allerdings nicht in anderen Tierespezies – nach Injektion von OSCS sowohl Blutdruckabfall als auch Kallikrein-Aktivität im Plasma. Auch wenn diese Ergebnisse plausibel erscheinen (15) und hochrangig im New England Journal of Medicine publiziert wurden, gibt es etliche Kritikpunkte (11, 16, 17). Der Beweis, wie das kontaminierte Heparin zu den UAE geführt hat und dass diese allein dem OSCS und nicht etwa einer unentdeckten Kontaminante zuzuschreiben sind, war damit nicht erbracht. Eine im De-

zember 2008 publizierte retrospektive Fall-Kontroll-Studie untermauerte lediglich den Verdacht, dass tatsächlich die kontaminierten Heparin-Chargen Auslöser der UAE waren (5).

Eine andere Wirkung von OSCS könnte noch viel bedeutender sein, nämlich seine starke Potenz, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) auszulösen, die schwerwiegendste Nebenwirkung von Heparin (Kasten). So lag die Zahl der Patienten mit positiven HIT-II-Tests zwischen November 2007 und Februar 2008 in Deutschland doppelt so hoch wie im gleichen Zeitraum ein Jahr zuvor (18). In Kanada jedoch, wo es nur sehr wenige Heparin-

Rückrufe und keine UAE gab, betrug die Zunahme nur 13,3 Prozent. Diese Beobachtung ist wissenschaftlich plausibel (19) und wurde inzwischen durch weitere klinische und experimentelle Daten bestätigt (20-21).

### Wie OSCS ins Heparin kommt

Die Gruppe der Chondroitinsulfate zählt wie Heparin zu den Glykosaminoglykanen. Quantitativ gesehen ist sie von allen Glykosaminoglykanen die bedeutendste im menschlichen Körper. Chondroitinsulfathaltige Proteoglykane sind dominierende Bestandteile von Knorpel (Name!) und Knochen, kommen aber auch in »weichen« Bindegewebe sowie in Haihaut und Krustentieren vor (1). Als Nahrungsergänzungsmittel zum »Erhalt der Gelenkgesundheit und -beweglichkeit« ist aus Knorpel isoliertes Chondroitinsulfat weitverbreitet.

OSCS hingegen kommt nicht in der Natur vor, sondern wird partialsynthetisch durch Sulfatierung von Chondroitinsulfat hergestellt. Von Bedeutung ist, dass Chondroitinsulfat etwa 200-mal preiswerter als Heparin ist (8). Das OSCS der Heparin-Fälscher ist jedoch keine neuartige Substanz. Auf der Suche nach Alternativen zu Heparin wurde bereits in den 80er-Jahren ein chemisch nachsulfatiertes Chondroitinsulfat, SSHA (Semisynthetic Heparin Analogue), hergestellt und untersucht (1). Während genuines Chondroitinsulfat keine relevante antikoagulatorische Aktivität hat, wirkte SSHA deutlich gerinnungshemmend. In klinischen Studien war es ebenso gut antithrombotisch wirksam wie Low-dose-UFH, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. SSHA wurde klinisch nicht weiterentwickelt.

Ein anderes partialsynthetisch übersulfatiertes Chondroitinsulfat-Gemisch

### Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Man unterscheidet zwei Formen der Thrombozytopenie bei der Anwendung von Heparinen (HIT). Die HIT-I tritt überwiegend unter unfraktioniertem Heparin früh und temporär auf und ist klinisch bedeutungslos. Dagegen ist die HIT-II ein immunologisch bedingtes klinisch-pathologisches Syndrom. Die HIT-II-Inzidenz unter UFH schwankt je nach Indikation und Patientenkollektiv zwischen 0,5 und 5 Prozent, das Risiko unter NMH ist etwa 10-mal niedriger. Sie ist gekennzeichnet durch einen Abfall der Plättchenzahl um mehr als 50 Prozent am Tag 5 bis 10 der Heparin-Gabe (bei Heparin-Exposition in-

nerhalb der letzten 30 Tage auch früher). Bei 30 bis 70 Prozent der Patienten ist die HIT-II mit schweren venösen oder arteriellen Thromboembolien assoziiert. 25 bis 30 Prozent der Betroffenen sterben daran. Beim Verdacht auf eine HIT-II ist Heparin sofort abzusetzen. Da das Thromboembolierisiko hoch ist, muss man eine alternative Antikoagulation mit Argatroban, Hirudin oder Danaparoid einleiten. Wegen der Gefahr von Nekrosen darf die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erst beginnen, wenn die Plättchenzahlen stabil im normalen Bereich liegen.

war in Deutschland mehr als 20 Jahre als Arzneimittel im Verkehr: Artepardon®. Es wurde als »Chondroprotektivum« bei Arthrose eingesetzt, jedoch 1992 wegen tödlicher Nebenwirkungen vom Markt genommen (22). Es gab sowohl anaphylaktisch bedingte Todesfälle als auch fatale thromboembolische Komplikationen im Rahmen einer HIT-II-Symptomatik.

Ungeachtet dessen wurde übersulfatiertes Chondroitinsulfat einige Jahre später noch einmal von amerikanischen und japanischen Glyko-Spezialisten thematisiert. 1998 publizierten sie Synthese, Details zu Struktur und In-vitro-Aktivitäten von OSCS, einem vollständig O-sulfatierten Chondroitinsulfat (23). Laut Linhardt, einem der Autoren, dürften wohl die beschriebenen Heparin-ähnlichen Eigenschaften Forscher der Shandong University in China (!) auf die Idee gebracht haben, am 20. Dezember 2005 ein Patent zu OSCS als preiswerten Heparin-Ersatz anzumelden (6).

Es gibt Belege, dass Fälscher bereits Anfang 2006 begannen, Rohheparin mit OSCS zu verschneiden. So hatte beispielsweise Sandoz in Kundl, Österreich, Anfang 2006 eine Heparin-Charge für die Produktion des NMH Mono-Embolex® zurückgewiesen. Grund waren ungewöhnliche Ergebnisse in einem selbst entwickelten Test auf Dermatansulfat (24), obwohl der Wirkstoff ansonsten den Anforderungen des Arzneibuchs entsprach.

Man vermutet, dass in einer Art Testphase anfangs nur geringe OSCS-Mengen beigemischt wurden, die dann sukzessive bis zu etwa 35 Prozent Ende 2007 gesteigert wurden (6). Der Plan funktionierte: Die Beimengung wurde nicht entdeckt. Im Sommer 2007 dürfte OSCS für die chinesischen Heparin-Hersteller wohl auch eine willkommene Notlösung gewesen sein. Denn zu dieser Zeit wütete in China die Blue Ear Pig Disease, eine tödliche virale Schweinekrankheit, die den Schweinebestand drastisch dezimierte und den Rohstoff Mukosa knapp und teuer werden ließ (6). Mit OSCS gestrecktes Heparin wurde laut Angaben der FDA von mindestens zwölf chinesischen Firmen weltweit verkauft.

Die eigentlichen Täter sind jedoch bis heute nicht überführt und die Chancen für eine kriminalistische Aufklärung verschwindend gering. Ein Grund ist, dass das Heparin-Geschäft in China außerordentlich obskur ist und selbst die Heparin-API exportierenden Firmen nur teilweise als pharmazeutische Betriebe registriert sind. Entscheidend ist aber wohl auch die fehlende Kooperationsbereitschaft chinesischer Behörden.

### Weltweit gefälschtes Heparin

Bis Mitte 2008 wurde kontaminiertes Heparin in zwölf Ländern von Europa bis Japan und Australien sichergestellt. Es wurde nicht nur als Arzneimittel in den Verkehr gebracht, sondern auch für die Herstellung von Medizinprodukten verwendet. Bis Juni 2008 erhielt die FDA 97 Meldungen zu Nebenwirkungen einschließlich elf Todesfällen im Zusammenhang mit Medizinprodukten und Heparin-Spüllösungen.

Unerwünschte Wirkungen wurden trotz der großen Verbreitung des kontaminierten Heparins lediglich in den USA und Deutschland registriert. Meldungen zu Todesfällen gab es erstaunlicherweise ausschließlich in den USA. Dies mag an dem im Vergleich zu Europa hohen Verbrauch an UFH liegen. Ob die Spontanmeldesysteme in den USA und Deutschland besser als in anderen Ländern funktionierten, lässt sich nicht feststellen. Man kann davon ausgehen, dass die wirkliche Zahl an UAE und Todesfällen sehr viel höher ist als berichtet (6). Denn zum einen gelten weder anaphylaktische Reaktionen bei Schwerkranken noch HIT-II-Fälle als außergewöhnlich, zum anderen werden generell nur 1 bis 10 Prozent der Nebenwirkungen gemeldet.

Kritisch wurde die Situation, als auch in einem NMH, nämlich Clexane®, OSCS-Gehalte von bis zu 7 Prozent gefunden wurden. In einigen Ländern drohte die Heparin-Versorgung zusammenzubrechen. In Deutschland kam es nicht zu einem Notstand, da Clexane® mit 50 Prozent Marktanteil zwar Marktführer ist, aber fünf weitere NMH zugelassen sind, von denen keines kontaminiert war.

Bedenklich stimmt, dass trotz Rückrufaktionen und intensiver Öffentlichkeitsarbeit bei einer Inspektion in 93 von 533 amerikanischen Krankenhäusern noch kontaminierte Heparin-Präparate gefunden und zum Teil verwendet wurden. Daher wundert es nicht, dass in den USA vom 1. Juni bis 23. Oktober 2008 weitere 13 Todesfälle gemeldet wurden. Obwohl die Firmen seit März 2008 verpflichtet waren, ihr Heparin-API auf OSCS zu testen, wurden noch im November 2008 elf kontaminierte Chargen der Celsus Laboratories Inc. beschlagnahmt. Selbst im Mai 2009 wurden gering kontaminierte Chargen in Großbritannien und Irland sichergestellt.

### Pharmakovigilanz in Aufruhr

Die weite Verbreitung des kontaminierten Heparins und die resultierende massive Gesundheitsgefährdung lösten eine internationale Gesundheitskrise aus. Denn Heparin ist ein sehr häufig eingesetztes Medikament, zu dem es oftmals keine Alter-



Für viele Patienten gibt es keine Alternative zu Heparinen in der Antikoagulation. Foto: Superbild

nativen gibt. Dass die Fälschung so schnell aufgedeckt und die Gefahr für die Patienten minimiert werden konnte, ist vor allem der intensiven internationalen Kommunikation und Zusammenarbeit von Behörden, Industrie und Wissenschaftlern zu verdanken. Nur die chinesischen Behörden beteiligten sich in keiner Weise an der Aufklärung dieses Fälschungsskandals. Selbst im April 2008 beharrten sie darauf, OSCS sei nicht die Ursache für die UAE.

Obwohl die FDA, die wegen ihrer unzureichenden Inspektionen ausländischer Zulieferer derzeit unter Beschuss steht (25), dies anders darstellt, waren auch Wissenschaftler und Behörden europäischer Länder maßgeblich an der Aufklärung und Lösung des Problems beteiligt. Da die Heparine in der EU nicht zentral zugelassen sind, äußerte sich die europäische Arzneimittelbehörde allerdings erst zu dem Thema, nachdem das BfArM eine offizielle Anfrage nach Artikel 5(3) der europäischen Verordnung (EC) No 726/2004 gestellt hatte (26).

Eine der zentralen, sehr frühen Maßnahmen war die Verpflichtung, jede Heparin-Charge mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Kapillarelektrophorese zu überprüfen (8). Je nach Versorgungssituation gab es in den Ländern unterschiedliche Regelungen. In Deutschland wurden Arzneimittel mit kontaminiertem Heparin zurückgerufen oder durften nicht in Verkehr gebracht werden. Um die Verfügbarkeit von Heparin im Notfall zu gewährleisten, durfte das Material jedoch nicht vernichtet werden. In Ländern, in denen bereits ein Notstand

herrschte, wurden kontaminierte Produkte sogar toleriert. Sie mussten einen Warnhinweis tragen und durften maximal 5 Prozent OSCS enthalten. Diese Grenze war willkürlich gewählt, denn bis heute lässt sich keine Schwellendosis definieren.

Im Juni 2008 wurden die beiden analytischen Methoden in einer Ad-hoc-Revision in die Heparin-Monografien der USP, der

Anti-Malaria-Präparate in Entwicklungsländern gefälscht. Ein vor allem in allen industrialisierten Ländern sehr häufig eingesetztes Antikoagulans war noch nie betroffen.

Es ist bekannt, dass Wirkstoffe und Arzneimittel aus China und Indien zwar preiswert, aber häufig von schlechter Qualität oder gefälscht sind (28). Mit OSCS in

Heparin ist als Nummer eins unter den tierischen Arzneistoffen ohnehin problematisch (2). Hinzu kommt seine komplexe chemische Zusammensetzung, die gemäß dem Motto »der Prozess bestimmt das Produkt« sehr variabel ist. Die Anforderungen der Heparin-Monografien der Arzneibücher sind daher als kleinster gemeinsamer Nenner zu sehen. Die Methoden wurden seit Jahrzehnten nicht an den modernen Stand der Technik angepasst. Nachdem nun kriminelle Fälscher diese Lücken intelligent genutzt haben, sind die Behörden endlich »aufgewacht«.

### Lückenlose Kontrollen

Derzeit wird intensiv an einer gründlichen Revision der Heparin-Monografien gearbeitet. Angesichts der Globalisierung wurde unter anderem eine internationale Harmonisierung vereinbart. Vor diesem Hintergrund fand kürzlich der dritte Internationale Heparin-Workshop statt (29).

Ungeachtet dessen trat in den USA am 1. Oktober bereits eine zweite, wenn auch nicht endgültige Revision der USP-Monografie in Kraft. Ein Schnellschuss, denn die Begrenzung des Dermatan/Chondroitinsulfat-Gehalts auf maximal 1 Prozent ist aus wissenschaftlicher Sicht unangemessen, und Arzneibuch-untypische Forderungen wie die eines 500-MHz-NMR-Spektrums dürften so manchen Hersteller vor ein Problem stellen (30).



Milliarden von Chinesen essen gerne Schweinefleisch. Somit fällt in den Schlachthöfen auch Schweinedarm an: Ausgangsstoff für die Heparin-Gewinnung. Foto: Superbild

PhEur und wenig später auch des Japanischen Arzneibuchs implementiert (27). Man war sich sehr wohl bewusst, dass diese Reinheitstests noch nicht optimal sind und eine umfassende Revision der Monografien nötig ist.

Insgesamt verdeutlichen die Ereignisse des Heparin-Skandals, dass der »Flaschenhals« der Pharmakovigilanz die Spontanmeldungen zu UAE sind. Nur wenn diese aufmerksam und sorgfältig an der Basis erfasst und gemeldet werden, können unerwünschte Wirkungen oder Qualitätsmängel entdeckt und Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden. Jeder Arzt und Apotheker kann also konstruktiv zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beitragen.

### Neue Ebene der Fälschungen

Die Kontamination von Heparin mit OSCS gilt als einer der größten Arzneimittelskandale der letzten Jahre. Denn es war eine Arzneimittelfälschung in krimineller Absicht, die Hunderte von Todesopfern forderte. Bislang wurden vorwiegend Life-Style-Medikamente, Arzneimittel aus dem Internet sowie Antibiotika, Anti-Aids- und

Heparin und Melamin in Milchpulver kamen 2008 aus China zwei gefährliche Fälschungen in den Handel. Beide waren so »designed«, dass die billigen Imitate mit den üblichen analytischen Kontrollen nicht nachweisbar waren. Möglicherweise ist dies der Anfang einer neuen Ära an Fälschungen.

Bei Heparin ist allerdings nicht nur der Preis der Grund, weshalb der Arzneistoff heute überwiegend aus China stammt. Um jegliches Risiko durch eine potenzielle Kontamination mit BSE-Erregern zu vermeiden, darf Heparin aus Rinderlunge seit 1997 nicht mehr arzneilich verwendet werden (2). Es ist nur noch Substanz aus Schweinedarmmukosa erlaubt. Da aus der Mukosa eines Schweins gerade mal eine therapeutische Tagesdosis gewonnen wird, sind die Ressourcen knapp, um den weltweit stetig steigenden Bedarf zu decken. Man ist daher auf China angewiesen, wo Milliarden von Menschen viel Schweinefleisch verspeisen. Geradezu grotesk ist es, dass sich aus einer ursprünglichen Vorsichtsmaßnahme letztlich ein reales Risiko entwickelt hat.

### Die Autorin

**Susanne Alban** studierte von 1983 bis 1988 Pharmazie an der Universität Regensburg, erhielt 1989 die Approbation als Apothekerin und wurde 1993 am Institut für Pharmazeutische Biologie der Uni Regensburg promoviert. Es folgten Post-doc-Aufenthalte am Loyola University Medical Center, Chicago, USA, und 1999 die Habilitation für das Fach Pharmazeutische Biologie in Regensburg. Dort war sie bis 2002 als Oberassistentin tätig. Seitdem ist sie C3-Professorin für Pharmazeutische Biologie und Direktorin des Pharmazeutischen Instituts der Universität Kiel. Seit 2008 ist Professor Alban Vizepräsidentin der DPhG und seit 2009 Mitglied der Arzneimittelkommission deutscher Apotheker.



Professor Dr. Susanne Alban, Pharmazeutisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Gutenbergstraße 76, 24118 Kiel, E-Mail: salban@pharmazie.uni-kiel.de

Außerdem bietet die aktuelle USP-Monografie durchaus noch Optionen für einfallreiche Fälscher. Denn Arzneimittelfälschungen haben etwas mit Computerviren und Dopingmitteln gemeinsam: Die Detektionssysteme hinken stets hinterher.

Ein Schwerpunkt in der Qualitätskontrolle von Heparin soll daher künftig die lückenlose Kontrolle der komplexen Kette vom Schwein bis zur Spritze (»supply chain«) sein (31). In der US-Öffentlichkeit wird diskutiert, die FDA finanziell besser auszustatten, damit diese ihren Kontrollaufgaben im Ausland besser nachkommen kann. In Europa erwägt man, die Supply-Chain-Kontrollen gesetzlich zu verankern. Offen ist, wie die Kosten für Inspektionen durch Behörden und Zulassungsinhaber zu stemmen sind. Natürlich sollten in China selbst gesetzliche Regeln zur Verbesserung der Qualität sowie Kontrollen eingeführt oder verschärft werden – und zwar für alle Wirkstoffe und Arzneimittel.

Die recht aufwendige Herstellung von Heparin-Präparaten wird in der Folge noch erheblich teurer werden. Dabei stieg bereits im Frühjahr 2008 der Marktpreis von Heparin-API aus China innerhalb weniger Wochen um 400 Prozent; laut Herstelleraussagen hat sich dieser Trend fortgesetzt. In diesem Kontext ist die Situation in Deutschland zu bedenken: Harte Konkurrenzkämpfe, Festbeträge, Parallelimporte sowie zweifelhafte Ideen wie »Me-too«-Präparate und »Leitsubstanzen« sorgen mehr und mehr für einen Preisverfall und damit für Ertragseinbußen. So stellt sich durchaus die Frage, ob alle Unternehmen auch weiterhin Heparin-Präparate produzieren werden. Bis alternative Antikoagulantien für alle Indikationsgebiete der Heparine zur Verfügung stehen, wird es jedenfalls noch Jahre dauern. /

#### Literatur

- (1) Alban, S., 20. Kohlenhydrate III: Aminoglykane und Glykosaminoglykane. In: Hänsel, R., Sticher, O. (Hrsg.), Pharmakognosie – Phytopharmazie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009, S. 591-638.
- (2) Alban, S., The 'precautionary principle' as a guide for future drug development. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, Suppl. 1 (2005) 33-44.
- (3) Food and Drug Administration, FDA News Release: Baxters Multiple-dose Vial Heparin Linked to Severe Allergic Reactions. FDA advises health care practitioners to switch suppliers and limit use of drug until problem identified. 11. 02. 2008. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116858.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116858.htm).
- (4) APP Pharmaceuticals, Unfractionated heparin product and recall fact sheet. 15. 04. 2008. [www.appdrugs.com/pdfs/HeparinProzent20FactProzent20SheetProzent20041508.pdf](http://www.appdrugs.com/pdfs/HeparinProzent20FactProzent20SheetProzent20041508.pdf).
- (5) Blossom, D. B., et al., Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 2674-2684. Epub 2008 Dec 3.
- (6) Royce, K., FDA failures contribute to spread of contaminated drugs. *Worldfocus* 17.12.2008. <http://worldfocus.org/blog/2008/12/17/fda-failures-contribute-to-spread-of-contaminated-drugs/3287/>.
- (7) Kemsley, J., Analytical Chemistry Comes To The Fore. Testing is critical for preventing and detecting contamination of drugs, food. *Chemical & Engineering News* 86 (2008) 37.
- (8) EDQM, USP, NIBSC, Summary of workshop sessions. 2nd Workshop on the characterisation of heparin products, 19. bis 20. 6. 2008, EDQM, Strasbourg. [www.edqm.eu/en/Proceedings-of-International-Conferences-83.html](http://www.edqm.eu/en/Proceedings-of-International-Conferences-83.html)
- (9) EDQM, USP, NIBSC, Session 1: Contamination of heparin – Part 1, Current situation and perspectives. 2nd Workshop on the characterisation of heparin products, 19. bis 20. 6. 2008, EDQM, Strasbourg. [www.edqm.eu/medias/fichiers/Session\\_1\\_Contamination\\_of\\_heparin\\_Part\\_1.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Session_1_Contamination_of_heparin_Part_1.pdf)
- (10) Kemsley, J., Analytical Heparin Undone. A consortium of scientists raced against the clock to identify the cause of adverse reactions. *Chemical & Engineering News* 86 (2008) 38-40.
- (11) Shanley, A., Thomas, P., Vaccarello, M., Lessons from heparin. *PharmaManufacturing.com/articles/2008/123.html?page=full*.
- (12) Guerrini, M., et al., Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat. Biotechnol.* 26 (2008) 669-675, Epub 2008 Apr 23.
- (13) Kishimoto, T. K., et al., Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 2457-2467. Epub 2008 Apr 23.
- (14) Li, B., et al., Oversulfated chondroitin sulfate interaction with heparin-binding proteins: new insights into adverse reactions from contaminated heparins. *Biochem. Pharmacol.* 78 (2009) 292-300.
- (15) Liu, H., Zhang, Z., Linhardt, R. J., Lessons learned from the contamination of heparin. *Nat. Prod. Rep.* 26 (2009) 313-321.
- (16) Kakkar, A. K., Bonnefoi, M., Contaminated heparin. *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 1292-1293.
- (17) Ramacciotti, E., Wahi, R., Messmore, H. L., Contaminated heparin preparations, severe adverse events and the contact system. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 14 (2008) 489-491.
- (18) Greinacher, A., Warkentin, T. E., Contaminated heparin. *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 1291-1292.
- (19) Alban, S., Greinacher, A., Role of sulfated polysaccharides in the pathogenesis of heparin induced thrombocytopenia. In: Warkentin, T., Greinacher, A. (Hrsg.), *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Informa Healthcare, New York 2007, S. 167-186.
- (20) Warkentin, T., Greinacher, A., Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin. Drug. Saf.* 8 (2009) 129-144.
- (21) Adiguzel, C., Increased prevalence of antiheparin platelet factor 4 antibodies in patients may be due to contaminated heparin. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 15 (2009) 145-151.
- (22) N. N., Bewertung: Mukopolysaccharidpolysulfat. Antirheumatika, systemische (M01A01). *arznei-telegramm – Arzneimitteldatenbank*, 07/1992, letzte Änderung 13. 9. 2006. [www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=402ati/056127&art=mono&num=Mukopolysaccharidpolysulfat&ord=uaw](http://www.arznei-telegramm.de/db/wkstxt.php3?&knr=402ati/056127&art=mono&num=Mukopolysaccharidpolysulfat&ord=uaw)
- (23) Maruyama, T., et al., Conformational changes and anticoagulant activity of chondroitin sulfate following its O-sulfonation. *Carbohydr. Res.* 306 (1998) 35-43.
- (24) Domanig, R., et al., One-dimensional cellulose acetate plate electrophoresis – a feasible method for analysis of dermatan sulfate and other glycosaminoglycan impurities in pharmaceutical heparin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49 (2009) 151-155.
- (25) Okie, S., A to-do list for the new FDA commissioner. *N. Engl. J. Med.* 360 (2009) 1373-1378.
- (26) EMEA/CHMP, Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (ec) no 726/2004, for heparins. EMEA/CHMP/271987/2008, EMEA/H/A-5.3., 30. 5. 2008. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27196708en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27196708en.pdf)-2008-11-25.
- (27) N.N., Heparin Sodium. *Ph. Eur.* 6.1 (2009) Monograph: 0333.
- (28) DPhG, Gefälschte Arzneimittel in Deutschland – Patienten und Verbraucher unterschätzen Gesundheitsrisiken. *Mitteilung* 16. 1. 2008. ([www.dphg.de/includes/dphg\\_document.php?id=83](http://www.dphg.de/includes/dphg_document.php?id=83))
- (29) Holzgrabe, U., Was gibt es Neues an der Heparin-Front? *Pharm. Ztg.* 154, Nr. 33 (2009) 71-74.
- (30) N. N., Heparin Sodium, Stage 2 Monograph. The United States Pharmacopeial Convention. *Pharmacopeial Forum* 35 (2009) 1-4 (Sept.-Oct). [www.usp.org/pdf/EN/hottopics/heparinSodiumMonograph.pdf](http://www.usp.org/pdf/EN/hottopics/heparinSodiumMonograph.pdf)
- (31) EMEA/CHMP, European Medicines Agency recommends measures to manage contamination of heparin-containing medicines. EMEA/CHMP/277722/2008, EMEA/H/A-5.3., 5. 6. 2008. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf)