

## Rote Hand Brief

Risiko einer schweren Hyponatriämie bei der Anwendung  
einiger Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen (i.v.) Flüssigkeiten

Status quo am 24. Oktober 2018

### Rote Hand Brief

Nach einem Meeting (3 - 6 July 2017) des PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) bei der EMA wurden Empfehlungen zum Thema Intravenous (IV) fluids containing electrolytes and/or carbohydrates – Hyponatraemia veröffentlicht.

Am 4. Juni 2018 – ca. 1 Jahr später – wurde von 4 deutschen Zulassungsinhabern – in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – ein Rote Hand Brief veröffentlicht, der über das Risiko einer schweren Hyponatriämie bei der Anwendung einiger Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen (i.v.) Flüssigkeiten berichtete.

### Auszüge aus der Zusammenfassung

Es sind Fälle schwerer Hyponatriämie während der Therapie mit bestimmten Elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltigen intravenösen (i.v.) Flüssigkeiten aufgetreten, daher bitten wir Folgendes zu beachten:

- Einige elektrolyt- und/oder kohlenhydrathaltige intravenöse (i.v.) Flüssigkeiten können nach der Gabe bzw. als Folge der Metabolisierung und dem schnellen aktiven Transport von Glukose in die Körperzellen den Effekt der Zufuhr von freiem Wasser hervorrufen (sog. physiologisch hypotone Lösungen).
- Insbesondere in Abhängigkeit vom Natriumgehalt der Lösung, dem Infusionsvolumen und der Infusionsrate sowie dem klinischen Zustand des Patienten und seiner Fähigkeit, Glukose zu verstoffwechseln, kann eine intravenöse Gabe glukosehaltiger Flüssigkeiten zu Elektrolytungleichgewichten führen.
- Eine schwere Hyponatriämie (definitionsgemäß Serumnatrium < 130 mmol/l) kann aufgrund der Entwicklung einer akuten hyponatriämischen Enzephalopathie zu irreversiblen Hirnschädigungen und zum Tod führen.

### Anmerkung

Die Formulierung sog. physiologisch hypotone Lösungen offenbart die Fehlinterpretation des Problems: Es geht nicht um hyponatriämische Lösungen, sondern um hypotone bzw. hypo-osmolale Lösungen, deren in vivo Hypo-Osmolalität (< 288 mosmol/kgH<sub>2</sub>O) je nach Infusionsvolumen und Infusionsrate eine Enzephalopathie mit irreversiblen Hirnschädigungen und zum Tod führen können.

## BfArM

Bis heute ist das BfArM nach Anfrage bei der Leitung des BfArM nicht fähig, die offenen Fragen des Rote Hand Briefs gemäß Schreiben vom **14. August 2018** zu kommentieren:

Wer ist der Gesprächspartner beim BfArM für den Rote Hand Brief „Hyponatriämie“, konkret wer kommentiert die vom BfArM genannten Unzulänglichkeiten wie

- fehlende Beteiligung am Rote Hand Brief von Baxter Deutschland GmbH, Deltamedica GmbH und Serag Wiessner GmbH & Co. KG (s.u.),
- Liste der betroffenen Infusionslösungen nicht abschließend,
- zahlreichen Bezugnahmen auf Standardzulassungen nicht aufgeführt,
- noch nicht zugelassene Produkte nicht aufgeführt,
- grundsätzlich alle Arzneimittel betroffen, deren Natriumgehalt unterhalb der physiologischen Natriumkonzentration liegt und die in signifikanten Volumina infundiert werden.

## Zulassungsinhaber des Rote Hand Briefes

Mit Datum vom **12. Juni 2018** wurde versucht, Kontakt zu den vier genannten Firmen aufzunehmen:

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen  
[info@bbraun.com](mailto:info@bbraun.com)  
Tel.: +49 5661 716951

BERLIN-CHEMIE AG  
Glienicke Weg 125 / 12489 Berlin  
[pharmakovigilanz@berlin-chemie.de](mailto:pharmakovigilanz@berlin-chemie.de)  
Tel: +49 30 6707 2236

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

Serumwerk Bernburg,  
Hallesche Landstraße 105 b,  
06406 Bernburg  
[smanhart@serumwerk.de](mailto:smanhart@serumwerk.de)  
Tel: +49 3471 860-180

Die Antwort einer Firma erfolgt am **19. Juni 2018**, alle anderen Firmen reagieren nicht. Nach einer Intervention bei einem Vorstandsmitglied am **8. August 2018** reagiert eine Firma am **11. September 2018**. Eine Firma reagiert nach zwei weiteren Versuchen einer Kontaktaufnahme am **23. Oktober 2018** lediglich mit der Weiterleitung des Schriftverkehrs an das BfArM (Frau Dr. S.). Eine Firma reagiert auf weitere Anfragen nicht, auch nicht auf eine Intervention bei einem Vorstandsmitglied.

#### Zulassungsinhaber nicht im Rote Hand Brief erwähnt

Die Kontaktaufnahme zu den nicht im Rote Hand Brief genannten Firmen Baxter Deutschland GmbH, Deltamedica GmbH und Serag Wiessner GmbH & Co. KG verläuft in zwei Fällen seit **9. August 2018** „erfolgversprechend“, eine Firma reagiert seither auf mehrere Anfragen nicht.

#### Gesprächspartner bzw. Fachleute zur Thematik Infusionslösungen

In der Zeit vom **19. Juni bis 12. Juli 2018** wurde versucht, in den einschlägigen Verbänden Fachleute zu finden, die als Gesprächspartner zur Thematik Infusionslösungen hätten fungieren können.

Es wurden – ohne Erfolg – kontaktiert:

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)
- Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker (GSASA)
- Österreichischer Apothekerverband.

#### Fazit:

Alle potentiell Beteiligten versuchen, diesen – für die Sicherheit von Patienten sehr relevanten – Rote Hand Brief zu negieren.

Mainz, den 24. Oktober 2018

R. Zander

---

Prof. Dr. med. Rolf Zander  
Physioklin  
Am Fort Gonsenheim 51a  
55122 Mainz  
Tel. 0 61 31 - 97 190 97  
Fax 0 61 31 - 97 191 97  
E-Mail: [zander@physioklin.de](mailto:zander@physioklin.de)  
Infoportal: [www.physioklin.de](http://www.physioklin.de)