

DGAInfo BDAktuell

Stellungnahme

Auf dem Trockenen – oder wie löst man in Zukunft Dantrolen auf?

F. Wappler¹ · G. Geldner² · B. Zwißler³

Die Vorgeschichte

Im März dieses Jahres erhielten die deutschen Anästhesistinnen und Anästhesisten ein Rundschreiben der Firma Norgine übertitelt mit „**DANTROLEN i.v.: Packung enthält kein Wasser mehr für Injektionszwecke**“.

In dem Schreiben informierte die Firma in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über eine Neuerung ihres Produktes wie folgt „*Neu in den Markt verbrachte Ware von DANTROLEN i.v. enthält ab April (12er Packung) bzw. Mai (36er Packung) 2017 kein Wasser für Injektionszwecke mehr in der Packung. Bitte machen Sie sich mit der in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlung vertraut und sorgen Sie dafür, dass in unmittelbarer Nähe des Lagerortes von DANTROLEN i.v. stets ausreichend Wasser für Injektionszwecke für die Zubereitung von Dantrolen-Lösung vorrätig ist (60 mL Wasser für Injektionszwecke pro Durchstechflasche DANTROLEN i.v.)*“.

Nur am Rande sei an dieser Stelle erwähnt, dass Norgine diese Änderung bereits am 30. März 2016 beim BfArM angemeldet hatte und am 2. Juni des gleichen Jahres hierfür vom Ministerium

die Genehmigung erhielt. Warum die Information dem Fachpublikum erst mit so erheblicher Latenz zugänglich gemacht wurde, ist unbekannt.

Die Präsidenten von BDA und DGAI verfassten daraufhin umgehend ein Schreiben an das BfArM, in dem sie ihre Bedenken sowohl über das Vorgehen als auch die inhaltlichen Änderungen darlegten. So waren die beiden Verbände im Vorfeld dieser schwerwiegenden Entscheidung nicht konsultiert worden und konnten somit nicht erläutern, welche potentiellen Risiken sich aus dieser Maßnahme für die Patienten ergeben könnten. Darüber hinaus wurde in dem Schreiben detailliert auf die praktisch klinischen Konsequenzen dieser Änderung hingewiesen. So stellt Dantrolen zweifelsfrei ein Notfallmedikament dar, das im Fall einer MH-Krise unverzüglich verabreicht werden muss, um die hypermetabole Stoffwechsellentgleisung des Organismus zu durchbrechen [1,2]. Ohne die Beipackung der Flaschen mit Aqua dest. könnten demgegenüber längere Zeiten bis zur Zubereitung und damit der Gabe des Dantrolens vergehen.

Das BfArM antwortete daraufhin, dass die Änderung aus regulatorischer Sicht nicht zu beanstanden sei und die Zulassung des Medikaments auch nach der Änderung den gesetzlichen Anforderungen entspreche. Somit hätte dem Antrag von Norgine seitens des BfArM zugestimmt werden müssen. Weiterhin heißt es jedoch in einem zeitgleich an

Norgine gerichteten Schreiben „*Davon abgesehen sind für das BfArM die von den Fachgesellschaften vorgetragene Argumente für eine gemeinsame Bereitstellung von Wirkstoff und Lösungsmittel zugunsten der Patientensicherheit nachvollziehbar*.“ Und weiter „*Wir möchten anregen, die Argumente der Fachgesellschaften zu prüfen und gegebenenfalls das Lösungsmittel für einen anwenderfreundlichen Gebrauch wieder der Packung hinzuzufügen*.“

Norgine hat daraufhin jedoch angekündigt, die Entscheidung, Dantrolen ohne 60 mL Flaschen Aqua dest. auszuliefern, nicht zurückzunehmen. Begründet wird dieses zum einen damit, dass Dantrolen bereits in anderen europäischen Staaten in gleicher Weise ohne Lösungsmittel ausgeliefert wird und zudem der bisherige Lieferant für Aqua dest. die Produktion eingestellt hat.

Die Problematik

Dantrolen ist *per se* schwer löslich und die Aufbereitung des Medikaments somit durchaus zeitintensiv. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Präparation einer Therapedosis Dantrolen weit über 12 Minuten dauert [3], bei schwergewichtigen Patienten oder erhöhtem Bedarf kann sich diese Zeitdauer naturgemäß noch verlängern. So müssen bei einer Primärtherapie mit 2,5 mg/kg KG Dantrolen bei einem 100 Kilogramm schweren Patienten insgesamt 13 Durchstechflaschen der Wirksubstanz in Lösung gebracht wer-

1 Präsident der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF)

2 Präsident des Berufsverbands Deutscher Anästhesisten (BDA)

3 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

den. Sollte diese Dosis nicht reichen und 5 oder auch 10 mg/kg KG Dantrolen zur Therapie notwendig sein, so erhöht sich die Menge auf 26 bis 52 Durchstechflaschen. Sofern das Lösungsmittel nicht unmittelbar bereitsteht, wird sich die Zubereitungszeit naturgemäß nochmals verlängern und die Therapie verzögern.

Weiterhin ist ausschließlich Aqua dest. als Lösungsmittel einsetzbar, andere Substanzen wie 0,9%ige Natriumchloridlösung könnten zur Kristallbildung führen. Der Inhalt der Infusionsflaschen muss laut Herstellerangaben in exakt 60ml Aqua dest. aufgelöst werden, so dass eine Dantrolenkonzentration von 0,33mg/ml mit einem pH von 9,5 entsteht [4]. Die Verwendung geringerer Mengen wäre nicht ausreichend, um die Wirksubstanz in Lösung zu bringen, wohingegen größere Mengen zu einer hypotonen Lösung führen würden. Darüber hinaus ergäbe sich eine möglicherweise unverträgliche Volumenbelastung der Patienten. Bei obigen Beispiel des Patienten mit 100 kg Körpergewicht würde bereits die Basistherapie 780 ml Dantrolenlösung umfassen, die bei einem Mehrbedarf auf mehr als 1,5 bzw. 3 Liter Volumen steigen würde.

Zusammenfassend bleibt es somit bei der **Lösungsvorschrift** seitens der herstellenden Firma. Dort heißt es „Zu jeder Durchstechflasche mit lyophilisierter Trockensubstanz DANTROLEN i.v. 20 mg werden ausschließlich 60 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben.“

Die Konsequenzen

Da es nach Kenntnis der Autoren keine 60 ml Flaschen mit Aqua dest. auf dem Markt gibt, gilt es eine pragmatische Vorgehensweise bei der Dantrolenzubereitung zu wählen, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Hierzu gehört es zunächst, alle Kolleginnen und Kollegen über die Änderung des Verpackungsinhaltes von DANTROLEN i.v. zu informieren, so dass im Notfall nicht vergeblich nach den 60 mL Flaschen gesucht und damit wichtige Zeit bis zum Beginn der Therapie verloren wird.

Weiterhin müssen ausreichende Mengen Aqua dest. zusammen (!) mit dem Dantrolen eindeutig gekennzeichnet gelagert werden. Hierfür empfehlen sich sowohl 100 als auch 500 mL Flaschen Lösungsmittel; dabei sollte die Gesamtmenge so gewählt werden, dass alle verfügbaren Dantrolenampullen gelöst werden könnten. Das Aufziehen von Aqua dest. wird nun mehr Zeit benötigen als zuvor. Eine Möglichkeit bestünde darin, eine Perfusorspritze bis 50 mL zu füllen sowie zusätzlich eine 10 mL Spritze und beides in die Dantrolenflasche zu injizieren. Die Standard-Perfusorspritzen können maximal 55 ml Volumen aufnehmen, somit reicht eine Füllmenge nicht zur Lösung von 20 mg Dantrolen aus. Allerdings sind auf dem Markt auch Spritzen mit 60 mL Füllvolumen und entsprechender Markierung verfügbar (z.B. ECOJECT® PLUS Luer-Spritze), die für die Befüllung einer Dantrolenflasche geeignet wären. Alternativ könnten auch drei 20 mL Spritzen verwendet werden, was letztlich auch keine ideale Lösung darstellt und insbesondere zeitaufwändig ist.

Insgesamt scheint es sinnvoll, Spritzen mit 60 mL Füllvolumen zu beschaffen und gemeinsam mit Dantrolen und Aqua dest. zu lagern, sowie, wie auch von der European Society of Anaesthesiology empfohlen [5], eine entsprechende Verfahrensanweisung für die Therapie der MH inklusive der Herstellung der Infusionslösung zu erstellen.

Der Ausblick

Die unvoreilhaftesten pharmakologischen Eigenschaften des Dantrolens sind seit langem bekannt, insbesondere die schlechte Löslichkeit, die nicht zuletzt den hohen Personalaufwand bei der Therapie einer MH-Krise bedingt [1,2]. Daher wurde in den vergangenen Jahrzehnten versucht, Präparationen mit optimiertem Lösungsverhalten zu entwickeln [6,7]. Bislang wurde allerdings keines dieser Produkte in die klinische Therapie eingeführt, da unter anderem schwerwiegende Nebenwirkungen in tierexperimentellen Untersuchungen auftraten.

Vor einigen Jahren wurde in den USA ein neues Dantrolenpräparat entwickelt. Die Besonderheit dieser Substanz besteht in ihren spezifischen pharmakologischen Eigenschaften. Das Präparat mit dem Namen Ryanodex® ist eine nanokristalline Suspension von Dantrolen-Natrium, deren Applikationsform 150-fach stärker konzentriert ist als das derzeit im Handel verfügbare Dantrolen. Eine Ampulle von Ryanodex® enthält 250 mg Dantrolenwirkstoff, die sich aufgrund der erheblich verbesserten Wasserlöslichkeit des Produktes mit nur 5 ml Wasser vollständig lösen lassen. Die gleiche Dosis des herkömmlichen Wirkstoffs würde hingegen 750 ml Lösungsmittel benötigen! Darüber hinaus lässt sich Ryanodex® deutlich schneller auflösen. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden die Zeiten bis zum vollständigen Auflösen der Substanz sowie die Injektionszeiten mit denen des Standardpräparats verglichen – beide Zeiten waren nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant verkürzt [3].

Die US-amerikanische Food and Drug Administration hat Ryanodex® aufgrund seiner Vorzüge im Juli 2014 ohne umfangreiche Therapiestudien beim Menschen zur Therapie der Malignen Hyperthermie in den USA zugelassen. Die Behörde war davon überzeugt, dass die Substanz eine Optimierung der Behandlung und somit auch eine Steigerung der Patientensicherheit ermöglicht. Aufgrund der verbesserten pharmakologischen Kenndaten des Präparates gegenüber der herkömmlichen Dantrolenpräparation wäre eine baldige Zulassung in Europa und letztlich Deutschland ebenfalls wünschenswert. Ob und wann diese erteilt wird, ist jedoch gegenwärtig unklar [8].

Das Fazit

Die Herstellung einer Dantrolenpräparation in der Notfallsituation wird zukünftig durch den Wegfall der 60 mL Aqua dest. Flaschen, die bisher zusammen mit dem Dantrolen ausgeliefert wurden, aufwändiger. Dies stellt aus Sicht der anästhesiologischen Verbände in Deutschland eine Gefährdung der

Patientensicherheit dar und sollte rückgängig gemacht werden. Allerdings besteht keine formale Handhabe gegen das Vorgehen der Firma Norgine, so dass alle anästhesiologischen Fachabteilungen aufgefordert sind, sich auf diese neue Situation einzustellen und die oben empfohlenen Maßnahmen zu ergreifen.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: Empfehlung zur Therapie der malignen Hyperthermie. *Anästh Intensivmed* 2008;49:483-488 (Derzeit in Überarbeitung)
2. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, et al: Managing a malignant hyperthermia crisis – Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010;105:417-420
3. Schütte JK, Becker S, Burmester S, et al: Comparison of the therapeutic effectiveness of a dantrolene sodium solution and a novel nanocrystalline suspension of dantrolene sodium in malignant hyperthermia normal and susceptible pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:256-264
4. Krause Th, Gerbershagen MU, Fiege M, Weißhorn R, Wappler F: Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364-373
5. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitacker DK, Smith AF: The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2010;27:592-597
6. Dershwitz M, Sreter FA: Azumolene reverses episodes of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesth Analg* 1990;70:253-255
7. Karan SM, Lojeski EW, Haynes DH, Bina S, Wesche DL, Boedeker BH, Muldoon SM: Intravenous lecithin-coated microcrystals of dantrolene are effective in the treatment of malignant hyperthermia: an investigation in rats, dogs, and swine. *Anesth Analg* 1996;82:796-802
8. Norman P: Orphan drug approvals for 2014: Europe and the United States. *Exp Opin Orphan Drugs* 2015;3:445-455.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Frank Wappler**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Krankenhaus Köln-Merheim Ostmerheimer Straße 200 51109 Köln, Deutschland

Tel.: 0221 8907-3863

Fax: 0221 8907-3868

E-Mail: wapplerf@kliniken-koeln.de