

Nederland kroop bij heparinecrisis door het oog van de naald

De gevaren van genees

Heleen Croonen

De heparinecrisis maakt een eind aan het sprookje dat geneesmiddelen in een westers doosje per definitie veilig zijn. Honderdduizenden Chinese varkensboeren leveren grondstoffen voor heparine. Het toezicht schiet tekort en criminelen hebben hun slag geslagen.

Fabricagechef Pieter Klomp staat boven op een roostertrap en kijkt in een metalen ketel van zeker drie woningverdiepingen hoog. Een geur van kattenvoer stijgt op van de lichtroze ronddraaiende pap die is gemaakt van de slijmlaag van varkensdarmen. 'Hierin zit de heparine', aldus Klomp. Het darmslijm is gewalst en gemengd met een adsorbens. Hierna wordt het verder gezuiverd tot een vaalwit poeder van heparine, de grondstof voor ongefractioneerde heparineoplossing en *low molecular weight heparines* (LMWH's) zoals nadroparine (Fraxiparine), dalteparine (Fragmin), tinzaparine (Innohep) en enoxaparine (Clexane). Heparine bindt aan

antitrombine-III en versterkt diens anticoagulerende werking. Het is een essentieel geneesmiddel bij nierdialyse en diverse operaties. De heparinefabriek in Oss, waar Klomp werkt, is van het Amerikaanse bedrijf Schering-Plough dat het voormalige Diosynth als onderdeel van Organon overnam. De fabriek maakt de heparine nog steeds op Nederlandse bodem, van varkensdarmslijm uit Europa, Brazilië en Amerika, niet uit China. De enorme ketel overziend, rijst de vraag: van hoeveel varkens is dit darmslijm afkomstig? 'Ongeveer honderdduizend,' aldus Klomp.

Vervuiling

Begin januari verschenen er alarmerende berichten over heparine in de pers. Bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA)

rolden meldingen binnen van patiënten met ernstige lage bloeddruk, buikklachten en benauwdheid na gebruik van intraveneuze bolusdosering van heparine van fabrikant Baxter. In de meeste gevallen betrof het patiënten die een bolusinjectie hadden gekregen, zoals in nierdialysecentra. Baxter bleek zijn grondstoffen te kopen bij Changzhou SPL, een Chinese fabrikant. De boosdoener bleek overgesulfateerd chondroitinesulfaat (OSCS), een stof die bij het normale productieproces van heparine niet in het product kan komen. De stof moest zijn toegevoegd, waarschijnlijk door iemand met verstand van zaken, want OSCS wordt niet gevonden met de standaard kwaliteitstesten - en het remt de bloedstolling, net als heparine. De FDA vond een aandeel van 2 tot 50 procent OSCS in de heparineoplossing. De FDA toog eind februari naar China en inspecteerde de fabriek in Changzhou. Dat resulteerde in een vernietigend rapport. Voornaamste kritiek was dat niet goed werd gewaakt voor verontreinigingen, dat toeleveranciers niet goed werden gecontroleerd en dat de machines in de fabriek niet geschikt waren voor het maken van heparine. Het probleem beperkte zich niet tot de Amerikaanse markt. Begin maart berichtten de Duitse registratieautoriteiten over tachtig ernstige reacties op vervuilde heparine van fabrikant Rotexmedica. Ook hierdoor hadden mensen ernstige bijwerkingen ondervonden en waren er sterfgevallen. Andere landen volgden, zoals Frankrijk, Italië, Canada, Australië en China zelf. Het probleem bleek wereldwijd. Ook in Nederland is vervuilde heparine gevonden. Een grondstof voor eigen bereidingen in de apo-

De FDA kan slechts 7 procent van de buitenlandse producenten inspecteren

middelenglobalisering

theek bleek vervuild. Fabrikant Fagron stuurde op 27 maart alle apotheken een bericht en hield op 8 april een recall van de verontreinigde grondstof en de producten. Atrium Medisch Centrum Parkstad in Heerlen had als enige de vervuilde heparine aan patiënten gegeven; de grondstof was al in 2007 aan het ziekenhuis verkocht. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) rekent het de fabrikant niet aan dat de recall pas in april kwam, omdat het product voldeed aan de tot dan toe gebruikelijke voorschriften. De inspectie rekent het ziekenhuis wel aan dat niet direct actie is genomen bij berichten op 27 maart, toen Fagron een bericht uitstuurde.

Grenscontrole

De fabriek in Changzhou was tot februari 2008 niet bezocht door de FDA. Naar schatting

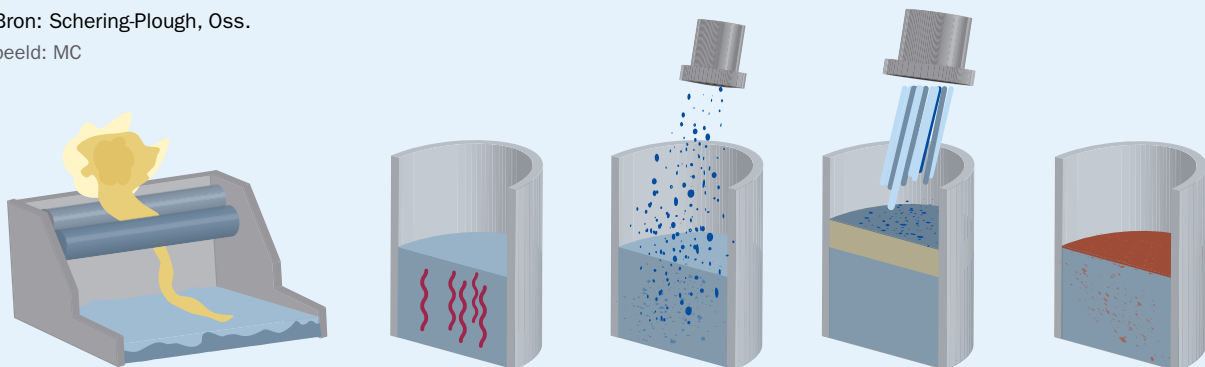
lukt het de toezichthouder om 7 procent van de buitenlandse producenten te inspecteren. Eind 2008 opent de FDA een nieuw kantoor in Beijing, maar het bezoeken van alle 600.000 slachterijen blijft een onmogelijke klus. Maatregelen van toezichthouders als de FDA varieerden per land. Over het algemeen vonden autoriteiten de beschikbaarheid van heparine in ziekenhuizen het belangrijkste; het is immers een geneesmiddel dat de klinische praktijk niet kan missen. Daarnaast hielden de autoriteiten controle van producten aan de grens en op de markt. Australië verstreekte een alternatief behandelplan aan dokters. De FDA verstuurde talloze persberichten over de stand van zaken, inclusief openbare persconferenties op internet. Ook de Nederlandse autoriteiten kwamen in actie. Bij de eerste berichten in januari vormde zich achter de schermen een crisisteam van

Zo wordt heparine gemaakt

1. Tankwagens leveren geconserveerd darmslijm van de slachthuizen. Per slachthuis worden monsters genomen voor controle in het laboratorium. Met rollen wordt het darmvlies losgemaakt van de binnenkant van de darm. De darmmassa, afkomstig van zo'n 100.000 varkens, wordt geconserveerd en verzameld in ketels van 70.000 liter.
2. Natronloog, een enzym en verwarming maken de heparine vrij van het darmslijm in oplossing.
3. Aan de massa worden adsorptiekorrels toegevoegd, die zich hechten aan de heparine. De korrels worden uit de massa gezeefd.
4. Met zoutoplossing wordt de heparine van het adsorbens losgeweekt en de oplossing wordt geconcentreerd.
5. De heparine wordt uit de zoutoplossing geprecipiteerd met een organisch oplosmiddel en in poedervorm gewonnen als ruwe heparine. Daarna vindt de zuivering tot het eindproduct heparine plaats.
6. Bij vrijwel elke stap vinden laboratoriumcontroles plaats. Wanneer de controles goed zijn, wordt het product vrijgegeven en kan het worden verkocht aan een fabrikant. Die maakt er producten van zoals vials met ongefractioneerde heparine, LMWH's en hulpmiddelen met heparinecoating. Een vial heparine is traceerbaar tot het slachthuis, dat op zijn beurt de varkens kan traceren.

Bron: Schering-Plough, Oss.

beeld: MC



het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de IGZ en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit team informeerde de artsen op 2 april, drie maanden nadat de heparinecrisis was begonnen.

Akelig goed

Volgens CBG-voorzitter Bert Leufkens was het in het crisisteam vaak punt van discussie wanneer de Nederlandse artsen en patiënten moesten worden geïnformeerd. ‘We hadden geen aanwijzingen dat er in Nederland verontreinigde batches van heparine in omloop waren, dus de nood voor informatie was voor het CBG minder hoog. We wilden bovendien niet zomaar wat roepen, maar met informatie naar buiten treden die was gebaseerd op een wetenschappelijke afweging’, aldus Leufkens. ‘Wij wilden in onze berichtgeving graag aangeven wat het betekent voor de arts of de patiënt, maar er was nog weinig duidelijk over het mechanisme van de bijwerkingen.’ De buitenlandse autoriteiten deden het volgens Leufkens niet per se beter dan de Nederlandse. ‘De Amerikaanse berichtgeving door de FDA lijkt bijna een soort politieke CNN. Dat past bij die samenleving, maar niet bij de onze. De Australische aanbevelingen voor de arts waren onvoldoende evidence-based,’ aldus

de CBG-voorzitter. ‘Wij hielden er rekening mee dat ziekenhuizen bij al die berichten en een dreigend tekort zelf heparine zouden gaan bereiden. Indien beschikbaar hebben geregistreerde producten altijd de voorkeur.’

Een verontreinigde grondstof op de markt, geen dodelijke slachtoffers, geen verontreinigde hulpmiddelen - Nederland is er goed vanaf gekomen. Leufkens: ‘Het had volstrekt uit de hand kunnen lopen. Het is akelig goed gegaan.’

Enoxaparine

De LMWH-markt is vele malen groter dan die van de ongefractioneerde heparine. Uit onderzoek van de Europese registratieautoriteit (EMA) bleek op de Europese markt van LMWH's enoxaparine (Clexane) vervuild te zijn met OSCS. Omdat het een essentieel geneesmiddel is, adviseerde het EMA om 5 procent van de OSCS-vervuiling toe te staan. Maatregelen rond de LMWH's wisselden binnen de Europese Unie per land. Frankrijk, het thuisland van enoxaparineproducent Sanofi-Aventis dat daar driekwart van de LMWH-markt in handen heeft, koos niet voor overstappen naar een van de andere LMWH's, maar besloot een vervuiling tot 1 procent met OSCS en 5 procent met andere gerelateerde vervuilingen toe te staan. De Duitsers staan alleen bij tekorten 5 procent OSCS-vervuiling toe en verplichten een waarschuwingssticker. Nederland staat geen vervuiling toe. Leufkens: ‘Het is nu nog steeds niet duidelijk wat precies de samenhang is tussen de vervuilde heparine en de opgetreden bijwerkingen en sterfgevallen. De meldingen bestonden uit zowel overgevoeligheidsreacties als reacties waarbij sprake was van een dosis-responsrelatie. Zolang we niet precies weten hoe het zit, doen wij geen uitspraken over hoeveel vervuiling is toegestaan. Alleen met de rug tegen de muur wilden we 5 procent verontreiniging accepteren, maar er is nu nog genoeg onvervuilde LMWH beschikbaar. Het verbaast mij dat andere Europese landen hun eigen voorraadsituatie laten meewegen. Voorraad schuift rond: wat vandaag binnen de grenzen ligt, kan morgen zijn verkocht aan een ander land. Je moet kijken naar de totale beschikbaarheid van LMWH's in Europa.’

Haaienbotten

Tot op heden is niet bekend wat er precies is gebeurd met de heparine die vervuild bleek. De meeste autoriteiten vermoeden dat de heparine door criminelen is vergiftigd. Het is

De heparinecrisis van januari 2008 tot nu

- 17 januari Eerste recall van heparine door fabrikant Baxter.
- 11 februari Amerikaanse FDA meldt doden bij heparine van Baxter. Terugkijkend zag de FDA dat al sinds 2007 vervuilde heparine op de markt was. De FDA vond later een aandeel van 2 tot 50 procent in de heparinebatches.
- 28 februari Totale recall van heparine van Baxter, dat 50 procent van de Amerikaanse markt heeft.
- 8 april Vervuilde heparine wordt gevonden op de Nederlandse markt. De Chinese grondstof van fabrikant Kreaber, geleverd via Fagron en Spruyt hillen, bleek vervuild en een recall van de fabrikant volgde. De Inspectie riep alle toeleveranciers en apothekers op een monster te sturen naar het RIVM. In Atrium MC Parkstad kregen 50 patiënten de heparine. Er zijn geen dodelijke slachtoffers.
- 30 mei Europese metingen laten vervuiling zien in enoxaparine. Nederland weigert vervuilde enoxaparine toe te laten op de markt.
- 31 mei Niemand weet hoeveel doden zijn gevallen door de vervuilde heparine. Van januari 2007 tot mei 2008 heeft de FDA 246 gevallen van overlijden bij gebruik van heparine gezien. Begin 2008 was er een piek te zien in het aantal doden. Het verband is moeilijk te leggen, gezien patiënten vaak al in kritieke toestand verkeren.
- 30 juli De FDA heeft bij drie patiënten een verband gelegd tussen hun overlijden en gebruik van vervuilde heparine van Baxter.

Door een grote uitbraak van de 'blue aer'-varkensziekte werden varkens in China, wereldwijd de grootste heparineproducent, een schaars goed.

beeld: Rex, HH



nog onbekend wie dat zou hebben gedaan. 'Wij zijn net *Inspector Morse*, die achter de criminelen aanloopt,' aldus Leufkens. 'Het moet iemand zijn geweest die er verstand van heeft.'

Noch de dader, noch de motivatie voor het vervuilen van de heparine is bekend, maar vermoedens doen de ronde. Sinds medio 2006 woedde er in China een grote uitbraak van de zogenaamde 'blue ear'-varkensziekte. De veestapel werd gedecimeerd. Varkens werden daarmee een schaars goed in het land dat wereldwijd de grootste heparineproducent is. De prijzen van de beesten stegen. Ook al is het darmslijm een afvalproduct van de vleesindustrie, bij een algemeen tekort gaan ook de grondstoffabrikanten eronder lijden. Varkens waren moeilijk te

krijgen, varkensdarmslijm daarmee ook.

Chondroïtinesulfaat is te winnen uit bijvoorbeeld haaienbotten. Iemand die kwaad wil, kan zulke botten hebben gebruikt in plaats van varkensdarmen. Gesulfateerd chondroïtinesulfaat is een factor tweehonderd goedkoper dan

heparine uit varkensdarmslijm. De stof komt ongezien door de testen en heeft een antistollende werking, dus niemand hoeft erachter te komen. Tenminste, zolang er geen mensen ziek van worden.

Niet openbaar

Geen industrie is zo gereguleerd als de farmaceutische industrie. *Counterfeit*, namaak, was in Nederland nog nauwelijks voorgekomen, de keten is sluitend. Een doosje van een grote Westerse fabrikant was altijd goed te vertrouwen. De heparinecasus heeft aan deze denkwijze een einde aan gemaakt.

Westerse fabrikanten halen hun grondstoffen uit goedkoop producerende landen. Op de om-

standigheden waaronder ze dat doen, is te weinig toezicht. Als een stof de farmacopeetstenen doorstaat, kan deze in het product worden verwerkt. De producent van de grondstof staat in het registratiedossier. Dat deel is echter niet openbaar. Een arts kan niet kiezen voor heparine van eigen bodem, die onder beter toezicht staat, van Westerse autoriteiten.

Het CBG en de inspectie hebben deze informatie wel. Als een fabrikant kiest voor een andere grondstofleverancier, moet hij daarvoor toestemming vragen bij de geneesmiddelenregistratieautoriteit en controles uitvoeren. Dit gebeurt echter achter de schermen. Voor een arts is niet openbaar wanneer dit gebeurt en wie de oude of de nieuwe leveranciers zijn. Ook Schering-Plough wil niet zeggen wie de afnemers zijn van de heparine, maar wel dat ze komen uit de hele breedte van de farmaceutische industrie. 'Wij kopen voor onze heparine geen grondstoffen uit China,' aldus Anton Molenaar, verantwoordelijk voor de biochemische productie van Organon/Schering-Plough. 'Dat weten onze klanten. Alle zuivering tot heparine vindt hier plaats, in de fabriek in Nederland. De fabriek op het terrein van voormalig Organon is oud, maar goed onderhouden en voldoet aan alle huidige richtlijnen. We hebben vaste contracten met de leverende slachterijen en we bezoeken ze regelmatig. Gemiddeld is onze ruwe heparine duurder dan die uit China, maar prijs is niet het belangrijkste keuzecriterium. Het gaat ook om kwaliteit, betrouwbaarheid en traceerbaarheid naar de bron, zoals bleek tijdens de Chinese varkenspest.

De herkomst van heparine zegt overigens niets over de kwaliteit. Het gaat erom of op bepaalde stoffen is getest.' Schering-Plough zag tijdens de varkenspest en de huidige heparinecrisis de vraag naar heparine toenemen, aldus Molenaar. Toch is aan een eindproduct niet te zien waar de grondstoffen vandaan komen.

Autoriteiten vermoeden dat de heparine is vergiftigd door criminelen

Hoe groot is China?

- China heeft 14 procent van de wereldmarkt van farmaceutische werkzame grondstoffen in handen en is daarmee internationaal de grootste producent.
- China is internationaal de grootste heparine-exporteur. Het land exporteert de helft van alle heparine ter wereld.
- Van de Chinese ruwe heparine komt 70 procent uit kleine ongereguleerde slachterijen.
- De FDA constateerde dat 80 procent van de actieve farmaceutische grondstoffen op de Amerikaanse geneesmiddelenmarkt van buiten de VS en Europa komt, waarvan de helft uit China en India. In Nederland zijn deze cijfers niet anders, volgens het CBG.



beeld: NYT, HH

Internationalisering van de productieketen kent veel kwetsbare kanten



Achtergrondinformatie over dit onderwerp kunt u vinden via de verwijzingen onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.

Heparine is niet het enige product dat voor een groot deel in China wordt gemaakt. Alle medicijnen zijn onderdeel van een grote wereldmarkt. En de heparinecrisis is niet de enige casus waaruit blijkt dat problemen kunnen ontstaan. Afgelopen juli kwam de

Indiase fabrikant Ranbaxy in het nieuws vanwege een rechtszaak. De fabrikant zou grondstoffen hebben gebruikt voor generieke geneesmiddelen van leveranciers die niet waren goedgekeurd door de FDA. De documenten over deze

grondstoffen waren vervalst, zodat de FDA het niet zou merken. Resultaat was een batch medicijnen van slechte kwaliteit, waaronder 73 miljoen doseringen gabapentine die na een recall van de markt zijn gehaald.

Ranbaxy had dankzij het preferentiebeleid in Nederland een groot deel van de simvastatine-markt in handen van januari tot 1 juli, omdat achttien verzekeraars alleen dit generieke middel vergoedden. Leufkens: 'Bij het CBG was Ranbaxy onderwerp van discussie. Wij gaan niet over de markt, maar wel over het feit dat

een patiënt een goed en werkzaam medicijn moet krijgen.'

Risicospreiding

De internationalisering van de grondstoffen- en geneesmiddelenmarkt baart Leufkens zorgen. 'Ik maak mij er boos over dat wij als maatschappij hebben toegestaan dat de productie van een essentieel geneesmiddel als heparine voor 80 procent is geconcentreerd in één land. Dat is een enorm risico', vindt hij, 'Natuurlijk, de markt ontwikkelt zich naar de plaats waar de grondstoffen het goedkoopst zijn, maar deze casus laat zien dat je het risico moet spreiden. De internationalisering van de hele productieketen van een geneesmiddel kent veel zegeningen, maar ook enorm veel kwetsbare kanten.' In de open Nederlandse markt die in direct contact staat met de wereldmarkt kun je niet overal op letten, vindt Leufkens. 'Het gaat erom naar de zwakke plekken te kijken waar de risico's zitten en waar toezichthouders de streep moeten trekken. Tot op dit moment zijn alle dossiers ons even lief, maar in de toekomst gaan we ons meer richten op hoge risico's. De snelheid waarmee deze zaken nu op de agenda zijn gekomen, is gigantisch.' 

Bronnen

- Second workshop on the characterisation of heparin products, summary of workshop sessions. 19-20 June 2008, EDQM, Strasbourg.
- David Barboza: Unidentified virus decimates China's pig population. Herald Tribune Wednesday 15 August 2007.
- <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>
- Samenvatting van het beoordelingsrapport Fagron Services BV Uitgeest, KNMP WINAp.
- Joe Mantone: China Plant Produced key Ingredient for Baxter's Heparin. Wall Street Journal 14 februari 2008.
- Anna Wilde Mathews and Thomas M Burton. China Plant Played Role In Drug Tied to 4 Deaths. Wall Street Journal 14 februari 2008.
- www.bfarm.de, Heparin-Rotexmedica: Das BfArM informiert über den Rückruf des Arzneimittels. 07-03-2008.
- Gordon Fairclough: How Heparin Maker in China Tackles Risks. Wall Street Journal 10 maart 2008.
- Brief Organon-Schering Plough subject: Heparin Sodium, 19 maart 2008
- Jake Hooker and Walt Bogdanich: Scientists Near Source of Altered Heparin. The New York Times, 19 maart, 2008.
- Persbericht CBG: Bijwerkingen heparine in VS
- Didier Levieux: Safety of Chinese Heparin. www.idbio-tech.com
- Warning Letter van Richard Friedman (CDER) aan Yan Wang (Changzhou SPL)
- Inspectieonderzoek naar schade door het gebruik van verontreinigde heparine-grondstof in het Atrium-Ziekenhuis. Den Bosch 7 mei 2008.
- Stuart o Schweitzer: Trying Times at the FDA - The Challenge of Ensuring the Safety of Imported Pharmaceuticals. NEJM april 24, 2008. 1773-7
- Takashi Kei Kishimoto e.a. : Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. NEJM Volume 358:2457-2467.
- Department of Health and Ageing: Consensus Guideline for Australian Clinicians for the usage of anti-coagulants during heparin-based product shortages. 15 mei 2008.
- EMEA: CHMP assessment report for medicinal products containing or derived from heparin. 30 mei 2008.
- CBG: College vindt vrijgifte en gebruik van heparine en afgeleide producten die zijn verontreinigd met OSCS onaanvaardbaar. 5 juni 2008.
- Ed Silverman: Ranbaxy Accused By Feds Of Falsifying Records. Pharmalot.com, 11 juli 2008;
- Bruce Japsen: Heparin tainted tied to deaths. Chicago Tribune, 30 juli 2008.