



**Mai 2019**

## **Wichtige Arzneimittelinformation**

### **Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen**

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

die unten aufgeführten Firmen möchten Sie, in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), über mögliche Interferenzen von Biotin mit klinischen Laboruntersuchungen und dem damit verbundenen Risiko falscher Laborwerte informieren.

#### ***Zusammenfassung***

- **Laboruntersuchungen (klinische Immunassays), deren Testprinzip auf einer Streptavidin-Biotin-Wechselwirkung beruht, werden regelmäßig zur Bestimmung einer Vielzahl von Biomarkern, wie z. B. von Hormonen, Herz-, Tumor- oder Infektionsmarkern, sowie zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen angewendet. Dieses Testprinzip wird von einigen Herstellern auch in der patientennahen Labordiagnostik, dem sogenannten „Point-of-Care-Testing“ (z. B. Troponin), und Screeningtests (z. B. HIV) eingesetzt.**
- **Bei Patienten, die biotinhaltige Produkte einnehmen, kann es durch Konkurrenz mit biotinylierten Reagenzien zu klinisch signifikant falschen Ergebnissen kommen.**
- **Abhängig vom jeweiligen Testprinzip, können Laborwerte durch die Einnahme von Biotin falsch erhöht/positiv (kompetitives Testprinzip) oder falsch erniedrigt/negativ (Sandwichprinzip) ausfallen. Dies stellt ein Risiko für verzögerte oder falsche Diagnosestellungen sowie für unnötige oder ausbleibende Behandlungen dar.**
- **Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem bei einer Hochdosis-Biotin-Therapie, bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern und schwangeren Frauen geboten.**

#### ***Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken***

Biotin, auch als Vitamin B7 oder Vitamin H bezeichnet, ist je nach Arzneimittel, zur Behandlung von Biotinmangelzuständen, sowie zur entsprechenden Vitaminzufuhr für den täglichen Bedarf im Rahmen einer parenteralen Ernährung indiziert. Darüber hinaus ist bei angeborenen Defekten im Biotinstoffwechsel (u. a. Holocarboxylase-Synthetase- und Biotinidasemangel) eine frühzeitige und lebenslange Biotintherapie unabdingbar. Eine sogenannte Hochdosis-Biotin-Therapie von 300 Milligramm pro Tag wird in klinischen Studien an erwachsenen Patienten zur Behandlung progressiver Multipler Sklerose untersucht. Mangels entsprechender Darreichungsformen und Stärken, könnten bei einzelnen Patienten biotinhaltige Rezepturarzneimittel zur Anwendung

kommen. Zudem sind auf dem deutschen Markt zahlreiche biotinhaltige Nahrungsergänzungsmittel zur Förderung des Stoffwechsels und des Erhalts der Nägel, Haare und Haut erhältlich.

Aufgrund einer erhöhten Anzahl an Fallberichten von falschen Laborwerten infolge einer kürzlichen oder gleichzeitigen Biotineinnahme, wurde im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) jüngst ein Signalverfahren abgeschlossen, in dem das Risiko von Biotininterferenzen evaluiert wurde. Beispielsweise führten biotinbedingte falsch negative Troponinwerte bei einem Patienten unter Hochdosis-Biotin-Therapie zu einer verpassten Diagnose eines Herzinfarkts. Des Weiteren wurden Fälle beschrieben, in denen ein Muster von falsch erhöhten oder falsch niedrigen Schilddrüsenwerten bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen zur Vortäuschung einer Basedow-Krankheit führte.

Dabei sollte beachtet werden, dass das Auftreten von Interferenzen nicht von dem zu bestimmenden Biomarker, sondern vom angewendeten Testprinzip abhängig ist. Von daher können, falls vorhanden, bei einem Verdacht auf mögliche Biotininterferenzen, nicht-biotinylierte Assays angewendet werden.

Routinemäßig erfolgt vor der Durchführung von Streptavidin-Biotin-Immunoassays keine Bestimmung der Biotinkonzentration in der Probe und die Probearbeitung enthält in der Regel keinen Schritt zur Eliminierung der Störsubstanz Biotin. Aus diesem Grund ist die Kommunikation zwischen dem Apotheker, Patienten, Arzt und der Labormitarbeitenden ausschlaggebend für die Gewährleistung akkurater Testergebnisse.

Fälle von klinisch signifikanten Biotininterferenzen mit Laboruntersuchungen (klinischen Immunoassays) wurden bei verschiedenen Biotindosierungen beobachtet, allerdings konnte das Risiko bei Dosierungen unter 150 Mikrogramm pro Tag (orale Anwendung) und 60 Mikrogramm pro Tag (parenterale Anwendung) aufgrund der unzureichenden Datenlage vom PRAC nicht abschließend bewertet werden. Da Biotin überwiegend über den Urin ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz von höheren Biotinkonzentrationen im Blut, längeren Halbwertszeiten und demnach einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante Interferenzen auszugehen. Für Arzneimittel zum Einnehmen, die  $\geq 150$  Mikrogramm Biotin pro Dosis Einheit enthalten, und Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, die  $\geq 60$  Mikrogramm Biotin pro Dosis Einheit enthalten wird auf Empfehlung des PRAC die Fachinformation wie folgt aktualisiert (die Gebrauchsinformationen werden dementsprechend überarbeitet):

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### *4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

###### *Auswirkung auf klinische Laboruntersuchungen*

*Biotin kann Auswirkungen auf Laboruntersuchungen haben, die auf einer Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin beruhen und die in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode entweder zu falsch erniedrigten oder falsch erhöhten Untersuchungsergebnissen führen können. Das Risiko von Auswirkungen ist bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht und steigt mit höheren Dosen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Laboruntersuchungen muss eine mögliche Auswirkung des Biotins berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Unstimmigkeit mit dem klinischen Bild beobachtet wird (z. B. Ergebnisse von Schilddrüsenuntersuchungen, die scheinbar auf Morbus Basedow hinweisen, bei asymptomatischen Patienten, die Biotin einnehmen oder falsch negative Troponintestergebnisse bei Patienten mit Herzinfarkt, die Biotin einnehmen). Sofern der*

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

*Verdacht auf eine Beeinflussung durch Biotin besteht, sollten – sofern verfügbar - alternative Untersuchungen, die für Auswirkungen des Biotins nicht anfällig sind, verwendet werden. Bei der Anforderung von Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, sollte das Laborpersonal konsultiert werden.*

### **Handlungsempfehlungen**

Bitte beachten Sie die folgenden Handlungsempfehlungen, um mögliche Störungen von Laboruntersuchungen durch Biotin rechtzeitig zu erkennen und vorzubeugen:

#### **Ärzte**

- Eine Routinebefragung der Patienten über eine mögliche Einnahme von Biotin sollte vor der Beauftragung von Laboruntersuchungen stattfinden. Bei Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder vor kürzerer Zeit eingenommen haben, sollte Rücksprache mit dem Labor gehalten werden, um akkurate Laborwerte zu gewährleisten. Prüfen Sie vor der Durchführung einer patientennahen Diagnostik, ob biotinylierte Reagenzien im angedachten Test eingesetzt werden.
- Die Möglichkeit einer Biotininterferenz sollte in Betracht gezogen werden, falls eine Diskrepanz zwischen den Laborwerten und den klinischen Symptomen oder anderen Untersuchungen beobachtet wird.

#### **Apotheker**

- Bei der Abgabe von biotinhaltigen Produkten sollten Patienten über das Risiko verfälschter Laborwerte informiert werden, wobei die vielfältigen Anwendungsbereiche von Biotin als Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel zu beachten sind.

#### **Labormitarbeitende**

- Falls die Probe im Labor entnommen wird, sollte eine Routinebefragung der Patienten über eine mögliche Einnahme von Biotin stattfinden.
- Falls das Risiko einer Biotininterferenz besteht, sollten Methoden, die nicht für Störungen durch Biotin anfällig sind, bevorzugt werden. Alternativ können die Untersuchungen in einem anderen Labor durchgeführt bzw. in Auftrag gegeben werden, welches über entsprechende Testsysteme verfügt. Ebenso können die Untersuchungen (nach einer individuell festgelegten Zeit) nach Absetzen des Präparats wiederholt werden. Hierbei sind die variable Pharmakokinetik von Biotin und die spezifischen Interferenz-Schwellenwerte (Biotinkonzentrationen) der jeweiligen Immunassays zu beachten.
- Empfehlenswert sind auch Schulungen des medizinischen Fachpersonals über laboreigene Testsysteme, die einer Biotininterferenz unterliegen könnten, sowie Hinweise über eine mögliche Biotininterferenz im übermittelten Laborbefund.

Weitere Informationen über den Mechanismus der Biotininterferenz, die potenziell betroffenen Biomarker und die Relevanz im klinischen Alltag finden Sie im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Ausgabe 4 - Dezember 2018 unter [www.bfarm.de/bulletin-archiv](http://www.bfarm.de/bulletin-archiv).

### ***Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen***

Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem entsprechenden Zulassungsinhaber anzuzeigen.

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) -Arzneimittel -Pharmakovigilanz -Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

***Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle biotinhaltigen Arzneimittel zum Einnehmen sowie Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, die  $\geq 150$  Mikrogramm Biotin pro Dosisinheit enthalten, und Arzneimittel zur parenteralen Anwendung, die  $\geq 60$  Mikrogramm Biotin pro Dosisinheit enthalten, und ist federführend von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden:***

**Baxter Deutschland GmbH**, Edisonstraße 4, 85716 Unterschleißheim, [www.baxter.de](http://www.baxter.de) (Cernevit, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Soluvit N, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

**B. Braun Melsungen AG**, Carl-Braun-Straße 1, 34212 Melsungen, [www.bbraun.de](http://www.bbraun.de) (Viant, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)

**betapharm Arzneimittel GmbH**, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de) (Biotin beta 5, Tabletten)

**CC Pharma GmbH**, In den Feldern 2, 54570 Densborn, [www.cc-pharma.de](http://www.cc-pharma.de) (Cernevit 750 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Soluvit, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

**Dermapharm Aktiengesellschaft**, Lil-Dagover-Ring 7, 82031 Grünwald, [www.dermapharm.de](http://www.dermapharm.de) (Deacura 2,5 mg, Tabletten; Deacura 5 mg, Tabletten)

**Dyckerhoff Pharma GmbH & Co.KG**, Robert-Perthel-Str. 49, 50739 Köln, [www.dyckerhoff-pharma.de](http://www.dyckerhoff-pharma.de) (Biotin-ASmedic 2,5 mg, Tabletten)

**Hermes Arzneimittel GmbH**, Georg-Kalb-Str. 5-8, 82049 Großhesselohe/München, [www.hermes-arzneimittel.com](http://www.hermes-arzneimittel.com) (Hermes Biotin 2,5 mg, Tabletten; Hermes Biotin 5 mg, Tabletten)

**Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG**, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de) (Biotin Heumann 5 mg, Tabletten)

**Hexal AG**, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de) (Biotin Hexal 5 mg, Tabletten; Biotin Hexal 10 mg, Tabletten)

**Hübner Naturarzneimittel GmbH**, Schloßstraße 11-17, 79238 Ehrenkirchen, [www.huebner-naturarzneimittel.de](http://www.huebner-naturarzneimittel.de) (Biotin S 2,5 mg, Tabletten; Biotin S 10 mg, Tabletten)

**Kräuterhaus Sanct Bernhard KG**, Helfensteinstr. 47, 73342 Bad Ditzgenbach, [www.kraeuterhaus.de](http://www.kraeuterhaus.de) (Biotin SB 2,5mg, Tabletten)

**Paesel + Lorei GmbH & Co. KG**, Nordring 11, 47495 Rheinberg, [www.paesel-lorei.de](http://www.paesel-lorei.de) (Frekavit wasserlöslich Novum, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

**QUIRIS® Healthcare GmbH & Co. KG**, Isselhorster Straße 260, 33334 Gütersloh, [www.quiris.de](http://www.quiris.de) (Biotin Impuls®5 mg, Tabletten)

**ratiopharm GmbH**, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de) (Biotin-ratiopharm 5 mg, Tabletten)

**Rodisma-Med Pharma GmbH**, Kölner Str. 48, 51149 Köln, [www.rodisma.de](http://www.rodisma.de) (Natubiotin 5 mg, Tabletten; Natubiotin 10 mg, Tabletten)

**Strathmann GmbH & Co. KG**, Sellhopsweg 1, 22459 Hamburg, [www.strathmann.de](http://www.strathmann.de) (Gabunat, Hartkapseln; Gabunat forte 10 mg, Tabletten)