

Vortrag

Nahrungsergänzung OTC-Dschungel Substitutionsausschluss



Ka-Li 50 Plus
Bonhoeffer-Haus
21.10.2016
9:30 Uhr

Nahrungsergänzung

- Wie erkenne ich, ob mir Nahrungsergänzungen nicht bekommen oder schädlich für meine Gesundheit sind? Auch in Verbindung mit anderen Medikamenten.



Quelle: Thinkstock by Getty-Images

Nahrungsergänzung

- Richtlinie 2002/46/EG regelt die Produktgruppe der Nahrungsergänzungsmittel und gibt die zulässigen Mineralstoffe und Vitamine an
- auf nationaler Ebene regelt die *Nahrungsergänzungsmittelverordnung* (NemV) Nahrungsergänzungsmittel:
dabei handelt es sich definitionsgemäß um „ein Lebensmittel, das
 - dazu bestimmt ist, die allgemeine Ernährung zu ergänzen,
 - ein Konzentrat von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt und
 - in dosierter Form, insbesondere in Form von Kapseln, Pastillen, Tabletten, Pillen, Brausetabletten und anderen ähnlichen Darreichungsformen, Pulverbeutel, Flüssigampullen, Flaschen mit Tropfeinsätzen und ähnlichen Darreichungsformen von Flüssigkeiten und Pulvern zur Aufnahme in abgemessenen kleinen Mengen in den Verkehr gebracht wird.“

Nahrungsergänzung

- Nahrungsergänzungsmittel gehören rechtlich also zu den Lebensmitteln und fallen in Deutschland unter das Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB).
- Erlaubte Vitamine und Mineralstoffe sind in Anhang 1 der NEMV aufgeführt. Weitere Inhaltsstoffe sind ausschließlich lebensmittelspezifische Rohstoffe gemäß LFGB und Novel-Food-Verordnung.
- Werbeaussagen und -versprechungen über Nahrungsergänzungsmittel werden durch die Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 (Health Claims) geregelt. (abgesicherte Positivliste bis heute noch nicht offiziell)
- **Krankheitsbezogene Aussagen und Indikationen sind, wie für andere Lebensmittel auch, nicht zulässig.**

Nahrungsergänzung



Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.

- Dreidimensionale DGE-Lebensmittelpyramide
- Nährstoffe, die über die normale Ernährung nicht aufgenommen werden / können, oder Stoffe, die einen besonderen Nutzen erwarten lassen, können in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt werden.
- Die Menschen werden immer älter und längere Lebensdauer bedeutet, dass sich bei veränderter Stoffwechsellage auch die Nährstoffbedürfnisse ändern

Nahrungsergänzung

Beispiel: Thiamin

(Coenzym im Kohlenhydratstoffwechsel und Aminosäurestoffwechsel; entscheidende Bedeutung bei der Energiegewinnung)

Thiamin (Vitamin B ₁)	Thiamin mg/Tag	
Alter	m	w
Kinder und Jugendliche^b		
7 bis unter 10 Jahre	0,9	0,8
15 bis unter 19 Jahre	1,4	1,1
Erwachsene^b		
25 bis unter 51 Jahre	1,2	1,0
51 bis unter 65 Jahre	1,2	1,0
65 Jahre und älter	1,1	1,0

Nahrungsergänzung

- Referenz- Normalwerte von Vitamin B1
Die Werte werden aus dem Vollblut bestimmt. Dabei liegen folgende Werte im Normbereich: Erwachsene: 15 – 90 ng/ml. (alternative Quelle: 20-100 ng/ml aus EDTA-Blut)
- Thiamin-Mangel:
 - neurologische Symptome (periphere Neuropathien), Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel
 - Beri-beri
- Überversorgung:
 - keine Nebenwirkungen bekannt, auch nach längerfristiger erhöhter Zufuhr (50-200 mg/Tag)
 - begrenzte Resorption, schnelle Elimination
 - bei i.v.-Überdosierung kann es zu Krämpfen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hitzegefühl und Herzrhythmusstörungen kommen

Nahrungsergänzung

- Je nach Ernährung und Bedürfnissen ist eine individuelle Nahrungsergänzung sinnvoll – eine pauschale Empfehlung ist nicht möglich.
- Nährstoffe, die über die normale Ernährung nicht aufgenommen werden / können, oder Stoffe, die einen besonderen Nutzen erwarten lassen, können in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt werden.
- Die Menschen werden immer älter und längere Lebensdauer bedeutet, dass sich bei veränderter Stoffwechsellage auch die Nährstoffbedürfnisse ändern.

Nahrungsergänzung

- Unverträglichkeiten können gegen einzelne Inhaltsstoffe auftreten oder gegen Gruppen von Nahrungs(-ergänzungsmittel)-bestandteilen
- Drei der häufigsten schlecht tolerierten Stoffe sind Gluten, Lactose und Fructose
 - Glutenunverträglichkeit (Zöliakie): Abwehrreaktion des Körpers auf Klebereiweiß führt zu fettigen Durchfällen, Blähungen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Müdigkeit, Abgeschlagenheit

Nahrungsergänzung

- Drei der häufigsten schlecht tolerierten Stoffe sind Gluten, Lactose und Fructose
 - Lactoseunverträglichkeit: Lactase-Mangel mit den Folgen: Durchfälle, Blähungen, Magenkrämpfe, Völlegefühl, vermehrtes Aufstoßen
 - Fructoseunverträglichkeit: Defekter Fruktosetransporter im Dünndarm mit den Folgen, dass im Dünndarm entstehende Gase und Fettsäuren zu Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall führen.

Nahrungsergänzung

- „Gut für's Herz“, „bei dünner werdendem Haar“, für die Immunabwehr“
- Forscher finden für Extrakte oder einzelne Substanzen Wirkungen heraus, die man sich zunutze machen will, ohne z.B. die für die Zulassung eines Arzneimittels notwendigen kostenintensiven Studien zu finanzieren.

Nahrungsergänzung

Untersuchungsspektrum 22: Nachweis von Spurenelementen

- Zink
- Selen
- Magnesium
- Eisen
- Kupfer

Einseitige Ernährungsformen können langfristig zu entsprechenden Mängeln führen.

Benötigt wird ein Vollblutröhrchen

Kosten: € 36,14

Untersuchungsspektrum 23: Antioxidantien

- Vitamin A
- Vitamin C
- Vitamin E
- Selen

Als Antioxidantien bezeichnet man das Abwehrsystem des Körpers, mit dessen Hilfe sog. freie Radikale abgefangen werden können. Freie Radikale können bei allen Entzündungen, toxischen Belastungen und psychischem Stress entstehen. Das vorliegende Untersuchungsspektrum kann zusätzlich erweitert werden (Cytochrom, Glutathion, NAT).

Benötigt werden ein Serumröhrchen sowie ein Spezialröhrchen für Vitamin C

Kosten: € 86,84

Nahrungsergänzung

- Igel-Leistungen (Individuelle Gesundheitsleistungen)
- Eine Statusbestimmung kann über Ihren Hausarzt bei einem Labor durchgeführt werden.

Vitamin	Code	Preis
Vitamin A (Retinol)	4141	20,98 €
Vitamin B1	4145	33,22 €
Vitamin B12	4140	14,57 €
Vitamin B2	4145	33,22 €
Vitamin B6	4146	33,22 €
Vitamin C	A3776	17,49 €
Vitamin D3=1,25 Di-OH Calcitriol	4139	43,72 €
Vitamin D3=25-OH-Cholecalciferol	4138	27,98 €
Vitamin E	4142	20,98 €
Vitamin K1	4147	33,22 €

Nahrungsergänzung

Das anti-oxidative Netzwerk

Radikalische Belastung durch :

- Sport
- Krankheit
- Medikamente
- UV-Strahlen
- Nahrung
- Alkohol
- Stress
- Lärm
- Exog.
- Noxen

Der Mensch erkrankt nicht,
weil dem Körper Medikamente fehlen,
sondern weil biochemische Störungen im Körper
ablaufen, die nicht erkannt und nicht korrigiert werden.



modifiziert nach T. Grune, Berlin

Nahrungsergänzung

- Was soll ergänzt werden?
- Welche Referenzwerte werden empfohlen, welche Aufnahme wird empfohlen?
- Welche Daten liefert der Hersteller?
(Broschüre, aber auch weiterführendes Material)
- Ist eine Bestimmung möglich? Zu welchen Kosten? Wann ist eine erneute Bestimmung sinnvoll?

OTC-Dschungel

- Rezeptfreie Medikamente werden oft genug im Werbefernsehen gezeigt. Wie muss ich die Werbung beurteilen? Wie kann ich diese einstufen?

OTC-Dschungel

- Was wird genau beworben?
 - Präparatename
 - 10-stellige **PharmaZentralNummer**
- Hersteller? Inhaltsstoffe?
- Kategorie?
 - Arzneimittel
 - Medizinprodukt
 - Nahrungsergänzungsmittel
 - Kosmetikum
- Studie? Wirksamkeitsnachweis?

OTC-Dschungel

- **apodesk bündelt aktuelle Pharmawerbung**
- 18.05.2016 11:15
- Ein neues Portal bietet Apotheken einen Überblick über aktuelle Arzneimittelwerbung aus TV, Print- und Digitalmedien. Das Ziel ist ein Brückenschlag zwischen OTC-Herstellern und Apotheken und eine bessere Recherchemöglichkeit im Kundengespräch.
- <http://www.apodesk.de/home.html>

OTC-Dschungel

- Proff Schmerzcreme
 - Ibuprofen 50mg/g
(= Dolgit Schmerzcreme = Ibutop Schmerzcreme etc.)
 - auch verschiedene Gele im Handel
- Proff Schmerzkapseln
 - Ibuprofen 400 mg/WKA
(= Dolgit Schmerzkapsel = Aktren Spezial Kapsel = Spalt mobil = Dolormin Weichkapsel etc.)
 - Alternativ: Ibuprofen Kapseln anstatt Weichkapseln
- Preisvergleich lohnt sich
- Unterschiede nicht auszuschließen



OTC-Dschungel

- Bei Arzneimitteln kann neben dem Beipackzettel, der heutzutage online schnell zu finden ist, dem interessierten Patienten die sogenannte Fachinformation weiterhelfen. Hier sind Informationen, die über den Inhalt der Gebrauchsinformation hinaus gehen aufgeführt.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

proff® Schmerzcreme, 50 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ibuprofen 5 %

1 g Creme enthält: 50 mg Ibuprofen in einer Öl/Wasser-Emulsion

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat-Natrium und Propylenglycol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur äußerlichen oder unterstützenden Behandlung bei Muskelrheumatismus, degenerativen schmerzhaften Gelenkerkrankungen (Arthrosen), entzündlichen rheumatischen Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule, Schwellung bzw. Entzündung der gelenknahen Weichteile (z. B. Schleimbeutel, Sehnen, Sehnenscheiden, Bänder und Gelenkkapsel), Schultersteife, Kreuzschmerzen, Hexenschuss, Sport- und Unfallverletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen.

proff® Schmerzcreme wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren.

OTC-Dschungel

- **Es besteht die Notwendigkeit einer fundierten Bewertung.** Ein System dazu hat Astrid Alexandra Zahn in ihrer Dissertation exemplarisch für einige wenige Hustenpräparate beschrieben.
- Studienauswertung und Bepunktung nach einem Schema und abschließende Bewertung
- Leider blieb dies nur ein Projekt dieser Dissertation. Ein solches System wird bis heute nicht verwendet.

- Die Grundlage auf welcher Ihr Apotheker das geeignete OTC-Arzneimittel zur Behandlung der individuellen Beschwerden eines Patienten auswählt?
 - Vermutlich oft in erster Linie geprägt von Erfahrungen, individuelle Patientenwünsche aber auch wirtschaftliche Aspekte
 - Für eine qualitativ optimierte und sichere Therapie in der Selbstmedikation wäre ein einheitliches Bewertungssystem sicher nützlich, jedoch liegt derzeit kein allgemein anerkannter wissenschaftlicher Standard vor, der dieser Forderung gerecht wird.

OTC-Dschungel

- Was bleibt Ihnen als Patient zu tun?
 - Nachfragen
 - Aufmerksam die angebotene Information hinterfragen
 - Informationen aus Zeitungen und Internet auf Werbecharakter prüfen
 - weiterführende Fachliteratur zu Hilfe nehmen

Substitutionsausschlussliste

Substitutionsausschluss

- Es gibt eine Medikamentenliste, die dem Apotheker sagt, welche Medikamente nicht ausgewechselt werden dürfen. Ist diese auch frei zugänglich für alle Patienten und wenn ja, wo? Wird diese ständig erneuert?

Exkurs: Generika

- Bei einem Generikum handelt es sich um ein dem Original wirkstoffgleiches Präparat.
- Wenn der Patentschutz des Originals (20 Jahre) abgelaufen ist, dürfen Generika auf den Markt gebracht werden.
- Auf Basis der Forschungsergebnisse des Original-Herstellers werden Bioäquivalenzstudien durchgeführt.
- Ein Generikum gilt als bioäquivalent, wenn der menschliche Körper den Wirkstoff aus dem Generikum annähernd gleich schnell und in annähernd gleicher Menge aufnimmt wie den aus dem Original (Bioverfügbarkeit). Die zulässige Schwankungsbreite liegt zwischen 80 und 125 Prozent.
- Unterschiede zwischen einem Generikum und seinem Originalpräparat kann es in den zugesetzten Hilfsstoffen (z.B. Konservierungs- und Farbstoffe) sowie im Herstellungsverfahren geben.

Generika

- Generika decken heute ca. 75 Prozent des gesamten Arzneimittelbedarfs der Gesetzlichen Krankenkassen ab, machen aber weniger als zehn Prozent der Arzneimittelausgaben aus.
- Um diese Einsparmöglichkeit besser nutzen zu können, hat sich das Bundesgesundheitsministerium die sogenannte "**Aut-idem**"-**Regelung** einfallen lassen, um die Verordnung von Generika zu fördern und damit die Arzneimittelausgaben zu senken.
- Kreuzt ein Arzt auf einem Arzneimittelrezept das "Aut-idem"-Kästchen nicht an, muss der Apotheker anstelle des verordneten (Original-)Medikamentes eines der drei preisgünstigsten Alternativ-Präparate an den Patienten abgeben. Dieses Präparat muss den gleichen Wirkstoff enthalten wie das verordnete Medikament und dieselbe Wirkungsstärke und Packungsgröße haben. Außerdem muss es für den gleichen Anwendungsbereich zugelassen sein und die gleiche oder einer vergleichbare Darreichungsform besitzen.

Generika

- Zusätzlich bremst die **Festbetragsregelung** bei verschreibungspflichtigen Medikamenten den enormen Anstieg der Arzneimittelausgaben. Für bestimmte Wirkstoffgruppen wurden Höchstbeträge festgesetzt, welche die Gesetzlichen Krankenkassen erstatten. Übersteigt der Preis eines Arzneimittels den Festbetrag, muss der Versicherte die Mehrkosten selber tragen - zusätzlich zur ohnehin geltenden gesetzlichen Zuzahlung von meist fünf bis zehn Euro pro Packung.
Diese Zuzahlung fällt bei günstigen Medikamenten allerdings oft weg: Liegt der Preis eines Präparates nämlich mindestens dreißig Prozent unter dem Festbetrag, ist es von der gesetzlichen Zuzahlung befreit. Mit dieser Regelung will der Gesetzgeber erreichen, dass Patienten ihre Ärzte bitten, besonders preisgünstige Arzneimittel zu verordnen.

Substitutionsausschluss

- Im Dezember 2014 trat die erste Tranche der so genannten Substitutionsausschlussliste in Kraft, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Auftrag des Gesetzgebers erstellt hat. Die Regelung ist Bestandteil der Anlage VII „Aut idem“ der Arzneimittel-Richtlinie. Hiermit werden Arzneimittel festgelegt, die in der Apotheke nicht durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ersetzt werden dürfen. Der Apotheker darf also kein anderes Arzneimittel als das vom Arzt unter dem Handelsnamen verordnete abgeben.

Substitutionsausschluss

- Die 1. Tranche betrifft folgende acht Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in den genannten Darreichungsformen

Wirkstoff	Darreichungsform	
Betaacetyldigoxin	Tabletten	Herzwirksames Glykosid
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen Weichkapseln	Immunsuppressivum
Digitoxin	Tabletten	Herzwirksames Glykosid
Digoxin	Tabletten	Herzwirksames Glykosid
Levothyroxin	Tabletten	Schilddrüsenhormon
Levothyroxin-Natrium + Kaliumiodid (fixe Kombination)	Tabletten	Schilddrüsenhormon
Phenytoin	Tabletten	Antiepileptikum
Tacrolimus	Hartkapseln	Immunsuppressivum

Substitutionsausschluss

- In einer 2. Tranche hat der G-BA Anfang 2016 für weitere acht Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen die Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste beschlossen. Der Beschluss gilt ab 1. August 2016.

Wirkstoff	Darreichungsform	
Buprenorphin	Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z.B. bis zu 3 bzw. bis zu 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.	Opioid-Analgetikum
Carbamazepin	Retardtabletten	Antiepileptikum

...

Substitutionsausschluss

Wirkstoff	Darreichungsform	
Hydromorphon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.	Opioid-Analgetikum
Oxycodon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.	Opioid-Analgetikum

...

Substitutionsausschluss

Wirkstoff	Darreichungsform	
Phenobarbital	Tabletten	Antiepileptikum
Phenprocoumon	Tabletten	Antikoagulanz
Primidon	Tabletten	Antiepileptikum
Valproinsäure	Retardtabletten	Antiepileptikum

Substitutionsausschluss

- Bei Verordnungen von Wirkstoffen der Liste hat der Apotheker keine Wahlmöglichkeit zwischen den vorhandenen wirkstoffgleichen Arzneimitteln*. Das Austausch-verbot gilt sowohl für Arzneimittel mit Rabattverträgen als auch im Notdienst. Deshalb sollte der Verordner das gewünschte Arzneimittel eindeutig in Form einer Verordnung nach Handelsnamen festlegen. Unberührt bleibt die Möglichkeit der Vertragsärztin / des Vertragsarztes, jederzeit einen Präparatewechsel auch aufgrund therapeutischer Erwägungen vorzunehmen.

Substitutionsausschluss

* Anmerkung: Der G-BA hat im März 2015 klargestellt, dass weiterhin preisgünstige Import-Arzneimittel (Re-Import/Parallel-Import) zu einem verordneten Arzneimittel durch den Apotheker abgegeben werden dürfen, da diese nicht dem Substitutionsverbot unterliegen. Original und Import werden als „identisches Arzneimittel“ behandelt, so dass ein Austausch möglich und auch ein Aut-idem-Kreuz unbeachtlich ist.

Substitutionsausschluss

- Ein Aut-idem-Kreuz ist in keinem Fall erforderlich. Das Setzen (oder Nichtsetzen) des Aut-idem-Kreuzes bleibt wirkungslos, da für diese Arzneimittel ein absolutes Substitutionsverbot für den Apotheker besteht. Es sollte keine Wirkstoff-(INN-)Verordnung ausgestellt werden. Da bei der Verordnung alleine der Arzt über das Arzneimittel entscheiden darf, ist eine INN-Verordnung (Verordnung unter Wirkstoffnamen) für die Arzneimittel der Substitutionsausschlussliste nicht sinnvoll. Um unklare Verordnungen zu vermeiden, sollte
 - unter dem jeweiligen Handelsnamen mit Angabe von Anzahl/Normgröße und Darreichungsform des gewünschten Fertigarzneimittels oder
 - unter Angabe von Wirkstoff, Wirkstärke, Anzahl/Normgröße, Darreichungsform und Zusatz des Herstellernamens verordnet werden.

Substitutionsausschluss

- Nur so ist die Belieferung des Rezeptes durch den Apotheker ohne (telefonische) Rückfragen möglich. Andernfalls muss der Apotheker nachfragen und die Verordnung entsprechend korrigieren.
- Bei Folgeverordnungen sollte der Verordner mit dem Patienten sprechen: in der Vergangenheit könnte der Patient ein anderes Arzneimittel als das verordnete in der Apotheke erhalten haben, wenn der Apotheker
 - einen Rabattvertrag bedient hat
 - mit einem kostengünstigen Arzneimittel substituiert hat.

Substitutionsausschluss

- Wir empfehlen, dass der Patient gefragt wird und dann über die Weiterverordnung entschieden wird. So können ungewollte Medikamentenwechsel für Patienten vermieden, da der Apotheker nicht mehr von sich aus das bisher abgegebene Arzneimittel liefern darf.
- Hinweis:
Bei allen anderen Arzneimitteln, die nicht in der Substitutionsausschlussliste genannt sind, gilt weiterhin: Setzen des Aut-idem-Kreuzes nur bei medizinischer Notwendigkeit! Mit Einführung der Substitutionsausschlussliste hat der G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie auch die Vorgaben für das Setzen des Aut-idem-Kreuzes durch den Arzt bei anderen Wirkstoffen präzisiert und die medizinische Notwendigkeit unterstrichen.

Die Substitutionsausschlussliste

- Die Kriterien für die Substitutionsausschlussliste sind im 4. Kapitel, 8. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA aufgeführt. Verkürzt gesprochen kann ein Arzneimittel dann für die Substitutionsausschlussliste bestimmt werden, wenn:
 - schon eine geringfügige Änderung der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z. B. im Plasma) zu klinisch relevanten Wirkungsveränderungen führt (enge therapeutische Breite),
 - infolge des Ersetzens durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können,
 - die Fachinformation Anforderungen zur Therapiekontrolle vorsieht, aus denen sich ableiten lässt, dass das Ersetzen durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Die Substitutionsausschlussliste

- Der G-BA hat mit Beschluss vom 18. September 2014 erstmals über Arzneimittel zur Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste beschlossen. Die Wirkstoffe und die dazugehörigen Darreichungsformen sind in der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VII Teil B aufgeführt.
- Grundsätzlich werden nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V überhaupt ersetzbar sind.

Weiterführende Informationen:

Arzneimittel-Richtlinie Anlage VII Austauschbarkeit von Darreichungsformen

<https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/3/>

§ 129 Abs. 1a SGB V – Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung

http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_129.html

Beispiel: Phenprocoumon

- Orale Antikoagulanzen wirken aufgrund ihrer Vitamin-K-antagonisierenden Eigenschaften indirekt gerinnungshemmend. Die Bildung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktoren VII, IX, X) wird gehemmt. Da die Synthese der Faktoren Zeit erfordert, setzt die Blutgerinnungshemmung verzögert ein und erreicht ihr Maximum nach circa zwei bis drei Tagen. Das Ausmaß der Gerinnungshemmung wird durch genetische sowie weitere endogene und exogene Faktoren beeinflusst. Aus diesen Gründen kann es zu starken inter- und intraindividuellen Schwankungen der Gerinnungshemmung kommen. Das bedeutet, dass orale Antikoagulanzen individuell dosiert werden müssen (übliche Erhaltungsdosis Phenprocoumon 1,5 bis 6 mg/Tag) und ein engmaschiges Monitoring der Gerinnungshemmung unerlässlich ist. Bei stabil eingestellten Patienten sollte etwa alle drei bis vier Wochen die International Normalized Ratio (INR) geprüft werden. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Änderung des INR-Wertes durch Umstellung auf ein rabattiertes Phenprocoumon-Präparat erhöht ist und Patienten nach der Umstellung engmaschiger gemonitort werden müssen. (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=33412>)

Beispiel: Phenprocoumon

Gefahr bei Wechsel von Phenprocoumon-Präparaten? Im NETZWERK DER GEGENSEITIGEN INFORMATION überblicken wir mehrere Berichte, in denen nach Wechsel vom Phenprocoumon-Original MARCUMAR auf ein Generikum schlechte Einstellbarkeit (NETZWERK-Berichte 16.503, 16.501, 15.988), Spontanhämatome und hoher INR-Wert (15.082) oder niedrige INR-Werte (16.550, 12.323, 10.343, 10.342) beschrieben werden. Hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität entsprachen die bislang beim Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) beanstandeten und untersuchten Phenprocoumon-Generika den allgemeinen Vorgaben des Arzneibuchs.¹ Obwohl Bioäquivalenz gegenüber dem Original Voraussetzung für die Zulassung der Generika ist, bietet die geprüfte Durchschnitts-Bioäquivalenz allerdings auch keine absolute Sicherheit dafür, dass beim einzelnen Patienten nicht größere Schwankungen ausgelöst werden (a-t 2013; 44: 44-5). Ein klinisch relevanter individueller Abfall oder Anstieg der INR aufgrund eines Präparatewechsels sollte bei den auf Basis der gleichen Bioäquivalenzstudie zugelassenen Phenprocoumon-Generika von AbZ Pharma, ratiopharm und Wörwag Pharma außer bei Einnahmefehlern (a-t 2009; 40: 99) jedoch nicht zu erwarten sein.²⁻⁵ Grundsätzlich empfiehlt es sich, das Phenprocoumon-Präparat eines eingestellten Patienten nicht zu wechseln. Erfolgt dies dennoch, etwa im Rahmen eines Rabattvertrags, halten wir vorsichtshalber zusätzliches Monitoring für angebracht. Apotheker können allerdings wegen pharmazeutischer Bedenken von einem Austausch absehen (a-t 2013; 44: 61).

1 ZL: Schreiben vom 24. Jan. 2014

2 AbZ Pharma: Fachinformation PHENPRO ABZ, Stand Jan. 2013

3 AbZ Pharma: Fachinformation MARCUPHEN-CF, Stand Juni 2013

4 ratiopharm: Fachinformation PHENPRO-RATIOPHARM, Stand Juli 2012

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm® GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten**

Für Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten wurde im Jahr 1993 eine Bioäquivalenzstudie an 24 Probanden durchgeführt.

Untersucher

Benedikt Kreuz Rehabilitationszentrum Bad Krozingen,
und
Pharmakin GmbH, Gesellschaft für Pharmakokinetik, Ulm

Studiendurchführung

Klinik: 05.10.1992 – 01.12.1992
Analytik: 10.11.1992 – 22.01.1993
HPLC mit UV-Detektion

Studiendesign

24 Probanden (alle männlich), mittleres Alter 28,9 Jahre (min. 18,4 Jahre, max. 42,2 Jahre), mittleres Körpergewicht 73,2 kg (min. 60,3 kg, max. 89,4 kg), mittlere Körpergröße 180 cm (min. 170 cm, max. 193 cm), randomisiert, single-dose; Messzeitraum 504 Stunden (entspr. ca. 3,2 terminalen Halbwertszeiten), 20 Messzeitpunkte.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat:

	Phenpro.- ratiopharm® 3 mg Tabletten (MW±SD)	Referenz- präparat (MW±SD)
C _{max} [ng/ml]	1219,41 ± 163,68	1084,62 ± 172,41
t _{max} [h]	1,52 ± 1,52	2,67 ± 1,23

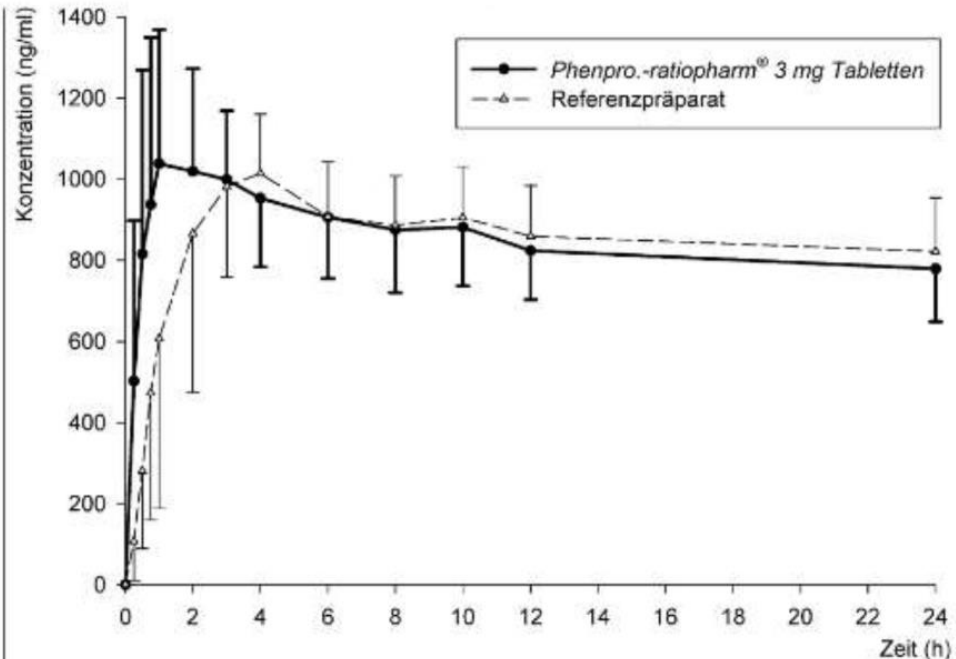
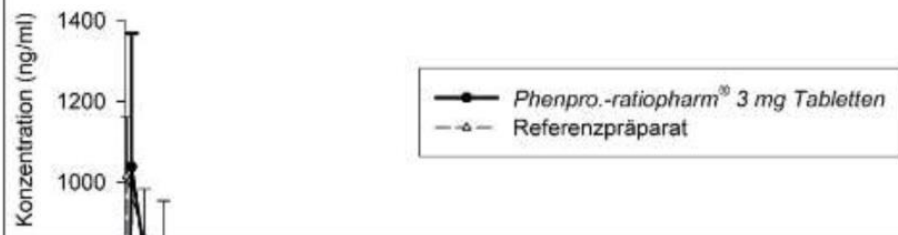


Abb. 1 (Messbereich 0–24 h): Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat.



	(MW±SD)	(MW±SD)
C_{max} [ng/ml]	1219,41 ± 163,68	1084,62 ± 172,41
t_{max} [h]	1,52±1,52	2,67±1,23
AUC [h × ng/ml]	187024,33 ± 39150,86	192457,25 ± 25784,07

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1 und 2

Statistische Bewertung

AUC
Punktschätzer: 0,96
90-%-Konfidenzintervall
(ANOVA, Lognormalverteilung): 0,86–1,08

C_{max}
Punktschätzer: 1,13
90-%-Konfidenzintervall
(ANOVA, Lognormalverteilung): 1,02–1,25

t_{max}
Mittelwert Testpräparat: 1,52 h
Mittelwert Referenzpräparat: 2,67 h
Differenz d. arithm. Mittel: –69 min

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Phenpro.-ratiopharm*[®] 3 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat: 97,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).
Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

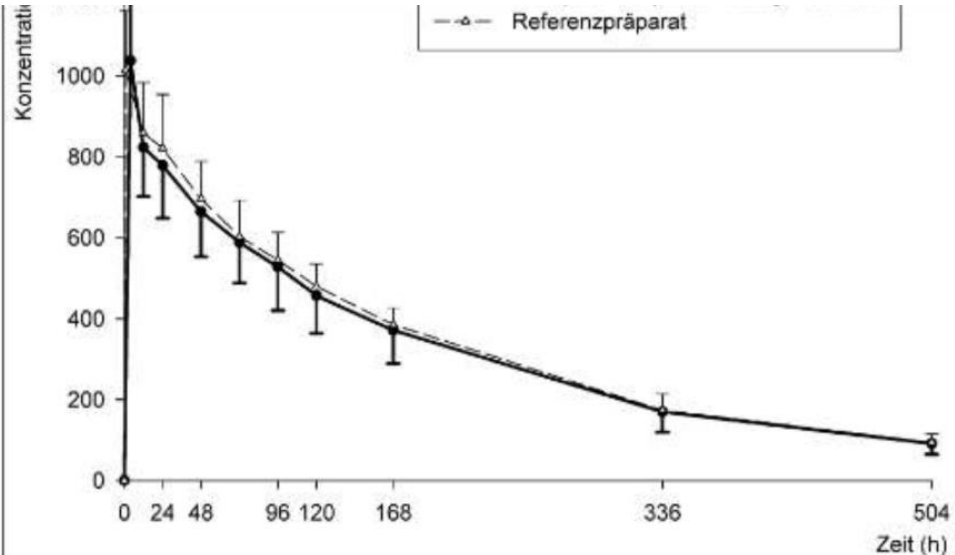


Abb. 2 (Messbereich 0–21 Tage): Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon nach Einmalgabe von 3 Tabletten *Phenpro.-ratiopharm*[®] 3 mg Tabletten bzw. 3 Tabletten Referenzpräparat.

Wie wird getestet?

Die Prüfung auf Bioäquivalenz wird mittels einer Pharmakokinetik-Studie an freiwilligen Probanden durchgeführt. Zwei Gruppen erhalten unter streng standardisierten Bedingungen eine gleiche Dosis des Testarzneimittels oder des Referenzproduktes. In bestimmten Zeitabständen werden Blutproben entnommen und auf die Arzneistoffkonzentration hin analysiert. Anhand mathematischer Kenngrößen wird dann ermittelt, ob die durchschnittlichen Werte für Testprodukt und Referenzprodukt innerhalb vorgegebener Abweichungsgrenzen vergleichbar sind.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Für eine persönliche Beratung stehe ich Ihnen
gern zur Verfügung.

Wir sind gerne für Sie da. Vor Ort.

friedrich-apotheke

Wera Döring



friedrich-apotheke

Friedrichstraße 14

Tel. 02842 5342

friedrichapotheke@gmx.de

47475 Kamp-Lintfort

Fax. 02842 559 666

www.apo-kamp-lintfort.de