

Stellungnahme

Risikominimierung durch rationalen Einsatz nicht-opioider Analgetika in der Selbstmedikation

AMK, DPhG / AMK und DPhG unterstützen eine Regelung zur Harmonisierung der rezeptfreien Packungsgrößen nicht-opioider Analgetika und die Verschreibungspflicht für größere Packungen. Die Festlegung maximaler Packungsgrößen kann einem unkritischen Einsatz dieser Arzneistoffe und den damit verbundenen Gefahren vorbeugen: eine gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG).

Als zum April 2009 Paracetamol zur oralen Anwendung in Packungen mit mehr als 10 g der Verschreibungspflicht unterstellt wurde, erhob sich die berechtigte Forderung, auch die rezeptfrei erhältlichen Packungsgrößen anderer Analgetika zu vereinheitlichen. Für Diclofenac und Naproxen gelten nämlich bereits seit Jahren recht kompliziert formulierte Ausnahmen (Indikationen, Dosierung, Behandlungsdauer und damit maximale Packungsgrößen) von der Verschreibungspflicht, die keinen einheitlichen Kriterien folgen. Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfahl daher im Januar 2010, die rezeptfreien Packungsgrößen zu harmonisieren. Danach sollen Packungen verschreibungspflichtig werden, die mehr als die folgenden Mengen enthalten (1, 2):

- 10 g Acetylsalicylsäure (zum Beispiel 20 mal 500 mg)
- 500 mg Diclofenac (zum Beispiel 20 mal 25 mg)
- 8 g Ibuprofen (zum Beispiel 20 mal 400 mg)
- 10 g Phenazon (zum Beispiel 20 mal 500 mg)
- 10 g Propyphenazon (zum Beispiel 20 mal 500 mg).

Die Umsetzung dieser Empfehlung durch das Bundesministerium für Gesundheit in einen Verordnungsentwurf steht allerdings noch aus.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) unterstützen die Empfehlung des Sachverständigenausschusses als wichtige Maßnahme im Sinne der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und damit des Verbraucherschutzes vor folgendem Hintergrund: Die Festlegung maximaler Packungsgrößen für nicht verschreibungspflichtige Analgetika/Antipyretika kann einem unkritischen und zu häufigen Einsatz dieser Arzneistoffe vorbeugen. Prinzipiell sollen verschreibungsfrei erhältliche Analgetika nicht länger als drei bis vier Tage und nicht an mehr als zehn Tagen pro Monat ohne ärztliche Beratung eingenommen werden. Auf diese Zeiträume beziehen sich die bislang publizierten klinischen Studien, die den in der Selbstmedikation eingesetzten nicht-opioiden Analgetika bei Beachtung der Kontraindikationen eine relativ gute Verträglichkeit bescheinigen. Die Zulassungen der Arzneimittel sind entsprechend formuliert.

Da pro Schmerzperiode drei bis sechs Tabletten eingenommen werden, könnten bei Umsetzung der empfohlenen Packungs-

größenbegrenzung mit einer verschreibungsfreien Packung drei bis sechs Schmerzepisoden ausreichend behandelt werden. Eine höher angelegte Packungsgrößenbegrenzung hingegen würde das Ziel, wiederholten und zu häufigen Gebrauch von Analgetika zu vermindern, verfehlen und den Patienten weiterhin ein falsches Sicherheitssignal vermitteln. Darüber hinaus basiert die Empfehlung des Sachverständigenausschusses bereits auf der maximalen Tagesdosis, die in der Regel nur von wenigen Patienten benötigt wird (beispielsweise 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag).

AMK und DPhG weisen ausdrücklich darauf hin, dass ein Überschreiten der zugelassenen Dosierungen von Analgetika und der Dauer der Selbstbehandlung mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Im Vordergrund stehen dabei die durch klassische, nichtselektive Cyclooxygenase (COX)-Hemmer (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen) ausgelösten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Gastrointestinaltrakt, die sich mit einem Risiko von 1 bis 2 Prozent als schwerwiegende Ereignisse wie Blutungen, Ulzera und Perforationen manifestieren. So wurden im Jahre 1999 bis zu 2150 Todesfälle in Deutschland registriert, die durch gastrointestinale Komplikationen im Zusammenhang mit der Anwendung von COX-Hemmern hervorgerufen wurden (3). Gastrointestinale Läsionen lassen sich zudem bereits durch kurzfristige Gabe von Acetylsalicylsäure in Selbstmedikationsdosen registrieren. Auch die erst in den letzten Jahren belegte kardio- und zerebrovaskuläre Toxizität von COX-Hemmern wird durch eine langfristige Einnahme höherer Dosen begünstigt (4, 5).

Zur Minimierung des kardiovaskulären Risikos wird daher seit Längerem die Verwendung der niedrigst möglichen wirksamen Dosis von COX-Hemmern über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum gefordert (6). Somit ist es mehr als gerechtfertigt, das Risikobewusstsein des Patienten im Umgang mit diesen Arzneimitteln durch die Festlegung maximaler verschreibungsfreier Packungs-



Schmerzmittel in der Selbstmedikation: AMK und DPhG unterstützen eine Regelung zur Harmonisierung der rezeptfreien Packungsgrößen nicht-opioider Analgetika und die Verschreibungspflicht für größere Packungen.

Foto: PZ/Müller

größen zu schärfen. Die Selbstmedikation mit nicht-opioiden Analgetika bedarf selbstverständlich weiterhin der intensiven Begleitung durch die pharmazeutischen MitarbeiterInnen der Apotheken.

Auch Paracetamol birgt größere Risiken als lange Zeit angenommen. Wenngleich der Arzneistoff bei bestimmungsgemäßer Kurzzeitgabe (bis maximal 4 g pro Tag über maximal drei bis vier Tage) nur eine geringe Rate an UAW aufweist und in der Pädiatrie, bei Schwangeren sowie bei Patienten mit gastrointestinalen Ulzerationen in der Anamnese eingesetzt werden kann, liegt ein bedeutender Nachteil in der geringen therapeutischen Breite: Schon ab einer dauerhaften Einnahme von 7,5 g täglich können sich bei Erwachsenen Leberzellnekrosen entwickeln (7, 8). Ähnlich wirken einmalige Dosen ab 10 bis 12 g (7, 8). Bei vorgeschädigter Leber, Einnahme weiterer hepatotoxischer Substanzen oder Induktoren des Cytochrom-P-450-Systems muss zudem mit niedrigeren Schwellendosen gerechnet werden. Wird nicht rechtzeitig das Antidot Acetylcystein gegeben, entwickelt sich ein Coma hepaticum, das unbehandelt zum Tod führt.

Das Risiko eines unsachgemäßen Einsatzes von Paracetamol wird durch die 4184 Giftoberatungsfälle deutlich, die im Jahre 2006 in den deutschen Giftinformationszentren zu diesem Analgetikum registriert wurden. Hierbei handelte es sich zu 63 Prozent um Suizidversuche (9). Neben beabsichtigten spielen aber auch akzidentelle Intoxikationen eine Rolle, zum Beispiel als Folge der zeitgleichen Anwendung mehrerer Paracetamol-haltiger Fertigarzneimittel wie Tabletten, Suppositorien und (Kombinations-) Arzneimitteln für die Behandlung von Erkältungskrankheiten (unter anderem sogenannte Heißgetränke). Da hierbei nicht selten suprathérapeutische Dosen wiederholt über mehrere Tage eingenommen werden, kann es schon bei tieferen Dosen als bei der akuten einmaligen Überdosierung zu einer Leberschädigung kommen. In den USA sterben jährlich 500 Patienten an den Folgen einer Überdosierung mit diesem Analgetikum/Antipyretikum (10). Für Deutschland sind hierzu keine genauen Zahlen bekannt.

Auf weitere Risiken von Paracetamol bei Langzeittherapie weisen neuere Untersu-

chungen hin: Da Paracetamol die COX-2 hemmt (11), wird zunehmend eine kritische Analyse seines kardiovaskulären Risikopotenzials durch randomisierte klinische Studien gefordert (4, 5). Erste prospektive Kohortenstudien weisen der langfristigen und häufigen Einnahme von Paracetamol eine den nicht steroidal Antiphlogistika vergleichbare Blutdruckerhöhung und Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse zu (12, 13). Zudem scheint epidemiologischen Studien zufolge die langfristige kombinierte Gabe von nicht steroidal Antiphlogistika und Paracetamol das Risiko gastrointestinaler UAW überadditiv zu erhöhen (14, 15).

Zusammenfassend unterstreichen die zu nicht-opioiden Analgetika vorliegenden Daten die Notwendigkeit eines rationalen Einsatzes dieser Substanzen in der Selbstmedikation im Sinne einer Risikominimierung. Nach der inzwischen vollzogenen, uneingeschränkt zu befürwortenden Unterstellung von Paracetamol unter die Verschreibungspflicht in Packungen mit mehr als 10 g sollten adäquate Maßnahmen auch für weitere nicht-opioide Analgetika umgesetzt werden. Dadurch sollen die bestehenden, aber nicht

Bereits
120 Teilnehmer

Mehr Profil für Ihre Apotheke

Neues Positionierungskonzept mit Schwerpunkt Naturarznei

Informieren und anmelden auf www.mgda-coaching.de

- Akkreditierte Online-Schulung (21 Punkte) für das Apotheken-Team
- Regelmäßige Aufbau-Schulungen (1-3 Punkte)
- Tür-/Fensteraufkleber mit dem „Competence Center Natur-Arznei“-Logo
- Werbemittelpaket mit Mega-Poster, Polo-Shirts, Flyern, Postern u.v.m.
- Neue Apotheken Illustrierte (6x pro Jahr) mit Schwerpunkt Naturarznei
- In Zusammenarbeit mit dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH) und Pharmaunternehmen
- Nur 59,- EUR monatlich, ab dem zweiten Jahr nur 39,- EUR monatlich zzgl. MwSt.

• Bitte senden Sie mir weitere Informationen

**APOTHEKEN
COMPETENCE
CENTER**
für **NATUR-ARZNEI**

Fax 06196/928603

Name / Apothekenstempel

MGDA

Marketing-Gesellschaft Deutscher Apotheker mbH

Carl-Mannich-Str. 26 • 65760 Eschborn/Ts. • Tel. 061 96/ 928 602 Fax 928 603

gerechtfertigten Unterschiede bei den verschreibungsfreien Packungsgrößen von Paracetamol, Diclofenac, Naproxen Ibuprofen und Acetylsalicylsäure nivelliert werden. Insofern verdient die kürzlich getroffene Empfehlung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht beim BfArM zur Festlegung maximaler Packungsgrößen für weitere nicht verschreibungspflichtige Analgetika/Antipyretika die volle Unterstützung von AMK und DPhG. /

Professor Dr. Burkhard Hinz

Dr. Petra Zagermann-Muncke

Dr. Sonja Frölich

Dr. Nina Griese

Professor Dr. Manfred Schubert-Zsilavec

Professor Dr. Martin Schulz

Literatur

- (1) Ergebnisprotokoll der 64. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht vom 12.01.2010 (www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/gremien/Verschreibungspflicht/64Sitzung/Protokoll.pdf?__blob=publicationFile) (last accessed 24.10.2010).
- (2) AMK-Nachricht: Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht. Pharm Ztg. 2010; 155: 105.
- (3) Bolten WW, Lang B, Wagner AV, Krobot KL. Konsequenzen und Kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland. Akt Rheumatol. 1999; 24: 127-134.
- (4) Hinz B, Brune K. Can drug removals involving cyclooxygenase-2 inhibitors be avoided? A plea for human pharmacology. Trends Pharmacol Sci. 2008; 29: 391-397.
- (5) Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. Trends Pharmacol Sci. 2009; 30: 503-508.
- (6) European Medicines Agency Press Release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. London, 27 June 2005, Doc. Ref. EMEA/207766/2005.
- (7) Fachinformation Ben-u-ron®. Bene-Arzneimittel GmbH, 2009.
- (8) Voten des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 AMG, 60. Sitzung, 15.01.2008 (www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/gremien/Verschreibungspflicht/60Sitzung/anlage.pdf?__blob=publicationFile).
- (9) Paracetamol-Vergiftungen in Deutschland. Mitteilung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie (GfKT) und der deutschen Giftinformationszentren (GIZ) vom 20.03.2008 (<http://www.kliniotox.de/264.o.html>).
- (10) Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesab B. Acetaminophen: old drug, new warnings. Cleve Clin J Med. 2010; 77: 19-27.
- (11) Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J. 2008; 22: 383-390.
- (12) Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension 2005; 46: 500-507.
- (13) Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. Circulation 2006; 113: 1578-1587.
- (14) García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001; 12: 570-576.
- (15) Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. Am J Gastroenterol. 2008; 103: 872-882.

Orale Antidiabetika

Gestern, heute, morgen

Von Sven Siebenand, Berlin / Für die Therapie von Typ-2-Diabetes spielt Bewegung nicht nur eine wichtige Rolle. Auch seine Therapie ist in Bewegung. Ein Überblick über die Wirkstoffe, die derzeit zum Einsatz kommen und über diejenigen, die nicht mehr oder noch nicht verfügbar sind.

»Metformin und die Sulfonylharnstoffe haben zusammen einen Marktanteil von mehr als 75 Prozent bei den oralen Antidiabetika«, informierte Professor Dr. Helmut Schatz, Bochum, auf der Herbsttagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Anfang November in Berlin. Der klare Marktführer mit mehr als 50 Prozent sei das Biguanid Metformin. In Anbetracht neuer positiver Untersuchungsergebnisse, zum Beispiel in Sachen Krebsrisiko- und Herzschwächereduktion, bezeichnete Schatz Metformin als »Tausendsassa«. Ein kleines Problem, was aber bei der Behandlung mit Metformin häufig übersehen werde, sei ein durch den Wirkstoff hervorgerufener Vitamin-B₁₂-Mangel. Um die gastrointestinalen Nebenwirkungen des Biguanids zu reduzieren, empfahl der Mediziner, die Dosis des Wirkstoffs, der in einigen Ländern auch in Pulverform zur Verfügung steht, nur langsam zu steigern.

Unterzuckerung und Gewichtszunahme: Trotzdem werden sich auch die Sulfonylharnstoffe noch lange halten, so die Einschätzung



Foto: Fotolia/Mark Poprocki

des Referenten. Schatz verwies darauf, dass es hinsichtlich der Hypoglykämie-Gefahr innerhalb der Wirkstoffklasse Unterschiede gebe. So sei das Risiko dafür bei Gliclazid zum Beispiel deutlich geringer als bei Glibenclamid. Grund dafür seien unterschiedliche Bindungsaffinitäten zum und Bindungsdauern am Rezeptor.

Große Erwartungen, so Schatz, waren auch mit der Einführung der Glitazone ver-

bunden. Rosiglitazon konnte diese jedoch nicht erfüllen und ist Anfang des Monats vom Markt verschwunden. Pioglitazon bleibt als einziger Vertreter der Insulinsensitizer erhalten. Schatz hält das für richtig, weil es bestimmte Typ-2-Diabetiker gebe, die sehr von einer Glitazon-Therapie profitieren.

Besonderes Interesse gilt momentan den inkretinbasierten Therapien, also den GLP-1-Analoga sowie den Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Hemmer), die den Abbau von endogenem GLP-1 verzögern. Schatz informierte, dass sich mittlerweile auch orale GLP-1-Formulierungen in der klinischen Entwicklung befinden. Zudem würden Substanzen getestet, die das körpereigene GLP-1 stimulieren. Auch orales und inhalatives Insulin sowie ultralang- und ultraschnell-wirksame Insuline befänden sich in der Erprobung.

Relativ bald rechnet Schatz mit der Zulassung der sogenannten SGLT2-Hemmer. Diese erzeugen einen renalen Diabetes, sorgen also für die Ausscheidung von Zucker über den Urin. Die Substanzen Dapagliflozin und Canagliflozin befänden sich bereits in Phase-III-Studien. Der Mediziner könnte sich vorstellen, dass die Substanzklasse aufgrund ihrer Neigung zu Exsikkose und Genitalinfekten eventuell für ältere Frauen nicht infrage kommen wird. Neben den SGLT2-Hemmern befinde sich auch ein monatlich zu injizierendes Antisense-Präparat in der Entwicklung. Dieses soll die körpereigene Produktion des SGLT2-Rezeptors unterdrücken. /