

FORTBILDUNG aktuell



Apothekerkammer
Westfalen-Lippe

Körperschaft des öffentlichen Rechts

05 · 2016 [Das Journal]

Über flüssige Zubereitungen in der Rezeptur, die neuen Arzneimittel 2015 sowie Sucht und Drogen



Seite 5

Herstellung von flüssigen Zubereitungen

Seite 13

Die neuen Arzneimittel 2015

Seite 22

Sucht und Drogen – Ein Update



-  Store Check
-  Standort-Analyse
-  Offizin-Optimierung
-  Strategie-Entwicklung
-  QMS-Initialisierung
-  Individuelle Beratung

ADG 

Pharmacy Software

a PHOENIX company

ppc

hat Ihren Erfolg im Blick

Gemeinsam noch besser werden: personal pharmacy consulting, kurz ppc, ist die unabhängige, individuelle Erfolgsberatung der ADG für Ihre Apotheke. Weil hier gleich mehrere Experten zusammen mit Ihnen an einem Strang ziehen und Ihre Apotheke auf dem Weg zu mehr Umsatz begleiten.

Weniger Risiken, mehr Chancen – mit einem breitgefächerten Angebot steigert ppc das Gesamtpotenzial Ihrer Apotheke.

ADG. Wir machen das.

Sprechen Sie uns an:

Telefon 0621 8505-8059

E-Mail service@ppc-online.de

www.ppc-online.de

ppc
ERFOLGSBERATUNG
FÜR APOTHEKEN

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

vor Ihnen liegt die dritte und letzte Ausgabe unseres Fortbildungsjournals in diesem Jahr. Passend zu unserem pharmazeutischen Themenschwerpunkt in diesem Jahr, dem Programm RezepturFit, befasst sich der erste Beitrag mit dem Thema Rezeptur – im Speziellen mit flüssigen Zubereitungen. So geht Matthias Bauer in seinem Aufsatz „Herstellung von flüssigen Zubereitungen zur ophthalmologischen, nasalen und otologischen Anwendung“ auf die Besonderheiten dreier Darreichungsformen ein, die in der Praxis eher selten vorkommen. Doch auch wenn manche Rezepturen nicht oft vorkommen, müssen die Patienten mit qualitativ hochwertigen Individualrezepturen versorgt werden – von jeder Apotheke. Bauers Beitrag bietet eine hervorragende Möglichkeit, sich in einer ruhigen Stunde vielleicht tief vergrabenes Wissen wieder ins Gedächtnis zu rufen.

Einen spannenden pharmazeutischen Jahresrückblick bietet Dr. Henrik Müller in seinem Aufsatz „Die neuen Arzneimittel 2015“. Darin geht er mit Vedolizumab auf einen darmselektiven Antikörper ein und thematisiert mit dem Wirkstoff Evolocumab ein neues Wirkprinzip zur Cholesterinsenkung. Nicht fehlen darf natürlich Naloxegol als erster oraler Opioidrezeptorantagonist. Einen modernen Antikörper bei malignem Melanom stellt Pembrolizumab dar. Safinamid eröffnet Therapieoptionen bei Morbus Parkinson. Die Vorstellung von Cangrelor als gut steuerbarer Thrombozytenaggregationshemmer rundet seinen Aufsatz ab. Müller bleibt jedoch nicht bei der bloßen Aufzählung und Beschreibung: Kurz und bündig liefert er die zentralen Beratungshinweise für den Alltag in der Offizin.

„Dritte im Bunde“ sind Dr. Sylvia Prinz (Münster) und Dr. Constanze Schäfer (Düsseldorf) mit einem Update über legale und illegale Drogen. Suchtformen, Suchtprobleme in bestimmten Zielgruppen und Therapieansätze werden von den Autorinnen ebenso umfassend wie informativ thematisiert wie einigen Besonderheiten: angefangen bei Neuroenhancements oder bis hin zu Magic Mushrooms.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen, Lernen und Punkten!

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

Ihre Gabriele Regina Overwiening

René Graf



Gabriele Regina Overwiening
Präsidentin der Apothekerkammer Westfalen-Lippe



René Graf
Vizepräsident der Apothekerkammer Westfalen-Lippe

Impressum

„Fortbildung aktuell“ der Apothekerkammer Westfalen-Lippe, erscheint zweimal jährlich als „Fortbildung aktuell – Themen & Termine“ und dreimal pro Jahr als „Fortbildung aktuell – Das Journal“

Herausgeber:

Apothekerkammer Westfalen-Lippe
Bismarckallee 25 · 48151 Münster
Tel.: 0251 520050 · Fax: 0251 52005-69
E-Mail: info@akwl.de · Internet: www.akwl.de

Redaktion/ Grafiken: Dr. Sylvia Prinz

Layout: Sebastian Sokolowski

Autoren dieser Ausgabe: Matthias Bauer, Dr. Henrik Müller, Dr. Sylvia Prinz, Dr. Constanze Schäfer

Titelfoto: fotolia.com/Marco2811

Der Bezugspreis für „Fortbildung aktuell – Themen & Termine“ und „Fortbildung aktuell – Das Journal“ ist für die Mitglieder der Apothekerkammer Westfalen-Lippe im Kammerbeitrag enthalten.

Auflage: 7.600 Exemplare

Nachdruck – auch in Auszügen – nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers. Gedruckt auf Papier aus 100 Prozent recycelten Fasern. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.



Menschen haben individuelle Bedürfnisse, gerade wenn es um Medikamente geht. Wir wissen, worauf es dabei ankommt und fertigen Ihr Arzneimittel so an, dass es perfekt zu Ihnen passt.



WIR SIND ...

Mischverhältnisexperten.

*Ihre Apotheken
in Westfalen-Lippe*



Näher am Patienten.

Herstellung von flüssigen Zubereitungen zur ophthalmologischen, nasalen und otologischen Anwendung in der Rezeptur

Besonderheiten der Herstellung dreier seltener Darreichungsformen

Die Arzneiformen Augentropfen, Nasentropfen und Ohrentropfen spielen im Vergleich zu den halbfesten Arzneiformen, den Flüssigkeiten zur oralen Einnahme oder auch gegenüber den Kapseln zahlenmäßig eine nur geringe Rolle. Umfragen zeigen jedoch, dass Ophthalmica, Nasalia und Auricularia ebenfalls als freie oder standardisierte Rezepturen verordnet und abgegeben werden. Im folgenden Artikel soll auf die Besonderheiten ihrer Herstellung eingegangen werden.



Matthias Bauer

Matthias Bauer (Freudenberg) leitet seit 2008 die PTA-Fachschule Siegen.

Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2002 zeigt eine Aufschlüsselung frei komponierter Rezepturen aus 535 Apotheken des Jahres 2001 in Westfalen-Lippe nach Darreichungsformen¹ (s. Abb. 1). In dieser, wie in einer Befragung in Apotheken Thüringens², konnte gezeigt werden, dass die halbfesten Arzneiformen mit über 60 Prozent am häufigsten hergestellt wurden. Es folgten die oralen Liquida mit 11,5 bzw. 9 Prozent und an dritter Stelle in beiden Befragungen die Tees. Wie die Untersuchung

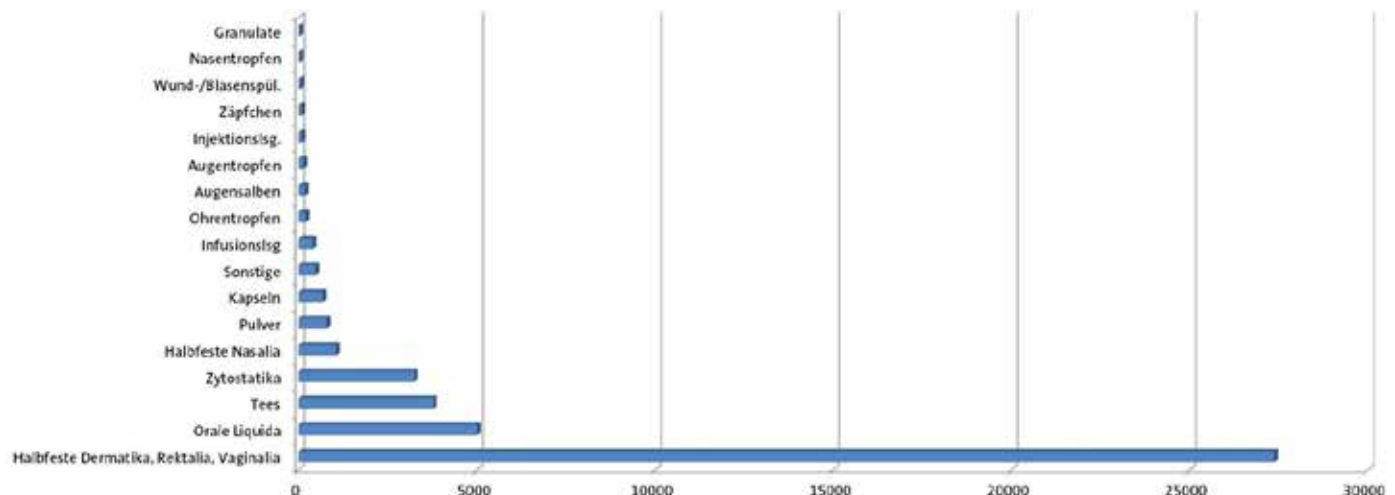
im Kammerbereich Westfalen-Lippe weiter zeigt, wurden Zubereitungen zur Anwendung am Auge, der Nase und am Ohr jeweils in einer Häufigkeit von weniger als einem Prozent hergestellt. Bei den Nasalia liegen die halbfesten Formen mit 2,4 Prozent noch vor den Tropfen.

Nicht nur die zusätzlichen Anforderungen, die sich aus der aktualisierten Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ergeben, sondern auch die Untersuchungen des Zentrallaboratoriums und die

Überprüfungen seitens der Apothekerkammer Westfalen-Lippe haben zu einer enormen Sensibilisierung für das Thema Rezepturqualität geführt. Dies zeigt sich an den großen Teilnehmerzahlen der Fortbildungsveranstaltungen zu dieser Thematik und auch dem Besucheransturm auf der Westfälisch-Lippischen Rezepturmesse in Münster in diesem Jahr.

Wenn es auch seit Juni 2012 in der ApBetrO keine Anlage mit verbindlichen Gerätschaften mehr gibt, heißt es dort im

ABBILDUNG 1: Rezepturfragen im Kammerbereich Westfalen-Lippe, 2001



§ 4 Abs. 7: „Die Apotheke muss so mit Geräten ausgestattet sein, dass Arzneimittel insbesondere in den Darreichungsformen 1. Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, ... ordnungsgemäß hergestellt werden können. Die Herstellung steriler Arzneimittel muss möglich sein, soweit es sich nicht um Arzneimittel zur parenteralen Anwendung handelt. ...“. Hinzuweisen ist hier auch auf den bestehenden Kontrahierungszwang (§ 17 Abs.4 ApBetrO).

Um sich einen Überblick zu verschaffen, welche Anforderungen an die Darreichungsformen Augen-, Nasen- und Ohrentropfen und deren Herstellung gestellt werden, ist der Blick in das Arzneibuch (AB) verpflichtend.

Zubereitungen zur Anwendung am Auge

Augentropfen (AT) sind neben Augenbädern, halbfesten Zubereitungen zur Anwendung am Auge, Augeninserten, Pulvern für AT und Augenbädern unter dem Titel „Zubereitungen zur Anwendung am Auge“ aufgeführt.³ In der allgemeinen Definition wird für alle Zubereitungen, die zur Anwendung auf den Augapfel und/oder zur Anwendung an der Bindehaut oder zum Einbringen in den Bindehautsack bestimmt sind, Sterilität gefordert. Bei Ophthalmica, die konserviert werden, ist in der Herstellungsdokumentation auf eine entsprechende Notwendigkeit und eine den Erfordernissen ausreichende Konservierung hinzuweisen. Eine entsprechende Prüfung findet sich im Abschnitt 5.1.3 „Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung“ des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur).

Es wird mit Verweis auf den Abschnitt 5.1.1. weiter eine Herstellung mit Materialien und Methoden gefordert, die eine Sterilität gewährleistet und eine Kontamination ausschließt. Die Größe dispergierter Teilchen muss im Hinblick auf die Anwendung geeignet sein und kontrolliert werden. Genauer hierzu findet sich im Abschnitt „Prüfungen“ des Kapitels AT.⁴ Im Falle des Herstellens von einzeldosierten Zubereitungen zur Anwendung am Auge muss das Nennvolumen jeweils zu entnehmen sein. Werden Applikatoren getrennt zur Verfügung gestellt, müssen diese, wie die Zubereitungen, der Prüfung auf Sterilität (s. Abschnitt 2.6.1) entsprechen. Der Hinweis des zugesetzten

Konservierungsmittels auf dem Etikett ergibt sich aus dem Abschnitt „Beschriftung“ der Monographie „Zubereitung zur Anwendung am Auge“.

Augentropfen und ihre Anforderungen

Sie sind nach dem AB definiert als sterile, wässrige oder ölige Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen eines oder mehrerer Wirkstoffe zur tropfenweisen Anwendung am Auge. Es sind Hilfsstoffe zur Verbesserung der Tonizität oder Viskosität, zur pH-Einstellung und Stabilisierung und Haltbarmachung erlaubt. Sie dürfen die arzneiliche Wirkung nicht beeinträchtigen und nicht unzulässig reizend auf das Auge wirken. Ist der Wirkstoff nicht selbst ausreichend antimikrobiell wirksam, muss ein geeignetes Konservierungsmittel enthalten sein. Ohne Konservierungsmittel wird eine Abfüllung in Einzeldosenbehältnisse bzw. Mehrdosenbehältnisse, die eine Kontamination des Inhalts ausschließen, verlangt. AT zum Einsatz bei chirurgischen Eingriffen dürfen nicht konserviert werden. Als Inprozess- bzw. Endproduktkontrolle wird bei AT, bei denen der Wirkstoff gelöst vorliegt verlangt, dass diese unter geeigneten visuellen Bedingungen ein klares Aussehen zeigen müssen. Es dürfen keine Teilchen mehr erkennbar sein. Bei Suspensionssystemen sind aufschüttelbare und leicht dispergierbare Sedimente erlaubt. Die aufgeschüttelte Suspension muss ausreichende Stabilität besitzen. Die zur mehrmaligen, tropfenweisen Anwendung vorgesehenen Behältnisse enthalten, von begründeten und zugelassenen Ausnahmen abgesehen, höchstens 10 ml Zubereitung.⁵

Die Aufbrauchsfrist darf nach dem AB, von begründeten Ausnahmefällen abgesehen, bei Mehrdosenbehältnissen maximal vier Wochen betragen.

Herstellung von Augentropfen

Die Herstellung einer sterilen Augenzubereitung in der Rezeptur ist aufwändig und erfordert hohe Sorgfalt. Viele Fertigarzneimittelalternativen haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass die rezepturmäßige Herstellung immer seltener wurde. Es gibt Augenerkrankungen, wie zum Beispiel schwerere Formen der Keratoconjunktivitis sicca, bei denen rezepturmäßig hergestellte Arzneimittel das Angebot ergänzen.

Ein Beispiel aus dem NRF für diese Indikation sind Ciclosporin-haltige AT (NRF 15.21). Der Wunsch nach Rezepturarzneimitteln ohne Konservierungsmittel oder Instabilitätsprobleme, die Unwirtschaftlichkeit sogenannter Nischenprodukte sind weitere Gründe. Teilweise existieren Ängste und Unsicherheiten hinsichtlich einer korrekten Herstellung von AT. Handelt es sich um eine frei komponierte Individualrezeptur ist die Herstellung wesentlich anspruchsvoller als bei einer standardisierten NRF-Rezeptur. Im DAC/NRF-Werk sind zurzeit 19 Rezepturvorschriften aufgeführt. Empfehlenswert ist die Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung der BAK „Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge“⁶ mit folgenden Teilschritten:

- Prüfung der Verordnung auf Plausibilität
- Formulierung einer Herstellungsvorschrift
- Bereitstellung der erforderlichen Materialien
- Vorbereitung des Arbeitsplatzes
- Herstellung der Rezeptur
- Durchführung eines geeigneten Sterilisationsverfahrens
- Durchführung von Inprozess- und Endproduktkontrollen
- Korrekte Etikettierung

Die Herstellungsvorschrift muss bereits alle Angaben zur Auswahl und Berechnung der erforderlichen Hilfsstoffe enthalten. Eine ganz besondere Voraussetzung für eine korrekte Herstellung ist die geforderte Sterilität. Bei wässrigen AT wird Wasser für Injektionszwecke (z. B. Ampuwa®) benötigt. Bei öligen AT kommen hitzesterilisierte Öle (Sterilisation bei trockener Hitze, 160 °C, 2 Stunden), wie mittelkettige Triglyceride oder raffiniertes Erdnussöl in Frage. Wegen der Sterilität sind entsprechende und besondere Hygieneanforderungen zu berücksichtigen. Zu beachten sind die

HILFREICHE ANLAGEN IM DAC/NRF, BAND 1:

- Anlage A: Arzneistoffe + passende Konservierungsmittel + isotonisierende Zusätze
- Anlage B: Gefrierpunktniedrigungen vieler Wirkstoffe

Aspekte Konservierung, Isotonie, ggf. die Anforderungen einer Euhydrie und evtl. notwendige viskositätserhöhende Zusätze. Eine gewisse Menge entsprechender steriler Einweghilfsmittel und bereits sterilisierte Primärpackmittel sollten in jeder Apotheke vorhanden sein.

Idealerweise geschieht die Herstellung in Bereichen, entsprechend der Reinraumklasse A, d. h. in einem Laminar-Air-Flow-Gerät. Insbesondere bei Herstellungen mit hohem Verkeimungsrisiko, wie bei wässrigen, unkonservierten Zubereitungen, ist die Herstellung unter den Laminar-Air-Flow-Bedingungen zwingend nötig.

In den meisten Apotheken sind jedoch solche Reinraumbedingungen nicht vorhanden und so kommt nur die ersatzweise Herstellung einzelner Rezepturen unter strengsten hygienischen Bedingungen in Frage. Die Abfüllung der Augentropfenlösung muss in einem weitgehend geschlossenen System erfolgen.⁷ Der Her-

ABBILDUNG 2: Herstellung von Augentropfen am Rezepturarbeitsplatz



stellungsablauf wird in der Abbildung 2 ersichtlich.

Mit der aktualisierten ApBetrO kam eine konsequentere Umsetzung der Hygienepläne in die Apotheken und besonders in die Rezeptur. Hiermit sind die allgemeinen hygienischen Anforderungen an das Personal, wie an den Arbeitsplatz gemeint und zusätzliche Anforderungen (z. B. sterile Handschuhe und Mundschutz). Auf keinen Fall darf der Herstellungsvorgang unterbrochen werden. Es wird empfohlen, im Rahmen des Hygienemanagements nach § 4a ApBetrO eine eigene

Arbeitsanweisung für die Herstellung von Augenarzneimitteln zu erstellen.

Als Konservierungsmittel werden neben Benzalkoniumchlorid 0,01 Prozent in Kombination mit Natriumedetat und Thiomersal, sowie weitere Quecksilberverbindungen in 0,002 prozentiger Konzentration verwendet. Chlorhexidindiacetat (0,01 Prozent) scheidet meist wegen Unverträglichkeiten aus. Aufgrund der geringen Mengen sollten von diesen Konservierungsstoffen bevorzugt 10 prozentige Stammlösungen verwendet werden.

Manche Wirkstoffe sind ausreichend antimikrobiell wirksam, wie das Beispiel Polyvidon-Iod-AT (NRF 15.13) zeigt. AT für chirurgische Zwecke dürfen nicht konserviert werden.

Hilfsstoffe zur Isotonisierung dienen bei hypotonen Lösungen dazu, den osmotischen Druck auf Tonizitätswerte zwischen 250 und 300 mosmol·kg⁻¹ anzuheben. Eine isotonische NaCl-Lösung (0,9 Prozent m/V) besitzt eine Osmolalität von 286 mosmol·kg⁻¹. Eine Berechnung der erforderlichen Menge eines isotonisierenden Zusatzes von Natriumchlorid, Borsäure oder Natriumtetraborat kann im Wesentlichen nach zwei Methoden (über die Gefrierpunktserniedrigung oder mit Hilfe des E-Wertes) erfolgen.

Völlig schmerzfrei bei der üblichen tropfenweisen Applikation sind ungepufferte Lösungen mit einem pH-Wert von 7,3 - 9,7. pH-Bereiche von 5,5 - 11,4 gelten noch als akzeptabel.⁸ Ein Hilfsstoff zur Viskositätserhöhung auf etwa 10 mPa s, entsprechend der Viskosität der Tränenflüssigkeit zur Verlängerung der Verweilzeit am Auge und zur besseren Benetzung ist z. B. Hydroxyethylcellulose 400 zu 0,5 Prozent.

Inprozesskontrollen

Bei der Herstellungsplanung und -durchführung:

- Bei Herstellung auf Farbe und Klarheit der Zubereitung achten
- Vor der Membranfiltration ggf. pH messen
- Kontrolle des Prüfzertifikates
- Prüfung des Sterilbeutels auf Unversehrtheit, Dichtigkeit der Schweißnähte und mögliche Perforationen der Kunststoffolie

- Bubble-Point-Test

Gerade, weil die Prüfung auf Sterilität, wie im AB beschrieben, hier nicht durchgeführt werden kann, ist der Blasendruck- oder Bubble-Point-Test unbedingt durchzuführen. Geprüft wird hier, ob der bei der Filtration verwendete Filter die nominelle Porenweite von 0,22 µm und keine Beschädigungen oder Lecks aufweist. Diese Inprozessprüfung wird im NRF⁹ unter (1.8.3, S. 9) beschrieben.

Durchführung: Nach der Sterilfiltration wird die Spritze von der Membranfiltereinheit mit Kanüle getrennt, bis zur 10 ml Markierung mit Luft befüllt und wieder mit der Filtereinheit verbunden. Der Filter muss bei diesem Test ausreichend befeuchtet sein, dann wird die Kanülenspitze in ein Glasgefäß mit Wasser getaucht und der Kolben der Spritze soweit kräftig heruntergedrückt, bis Luftblasen am Kanülenende auftauchen. Dies ist der „Bubble-Point“ oder Blasenpunkt. Allgemein kann gesagt werden, dass der Membranfilter intakt ist, wenn die in der Spritze befindliche Luftmenge bis auf etwa ein Fünftel komprimiert werden kann. Sollten bei bereits deutlich geringeren Drücken Blasen im Wasser erscheinen, würde dies auf eine Beschädigung des Filters hinweisen. Bei Augentropfenlösungen, die grenzflächenaktive Stoffe enthalten, kann die Blasenbildung ebenfalls zu früh einsetzen, da die grenzflächenaktiven Stoffe die Oberflächenspannung der Flüssigkeit, mit der der Filter benetzt ist, herabsetzen. Der Filter muss deshalb vor dem Test mit reinem Wasser gespült werden. Sollen Membranfilter, die für die Filtration von öligen Zubereitungen eingesetzt wurden, auf Intaktheit geprüft werden, ist zu beachten, dass die Oberflächenspannung von Ölen nur etwa die Hälfte derer von wässrigen Zubereitungen ist (frühere Blasenbildung). Bei öligen Lösungen ist nur eine Kompression auf etwa 3 ml oder ein Viertel des Ausgangsvolumens notwendig. Die Filtration durch einen hydrophilen oder hydrophoben Filter hat den Vorteil des geringen Zeitbedarfs und ist nicht nur wegen der Entkeimung zwingend notwendig, sondern auch um etwaige Schwebstoffe zu entfernen. Sie ist bei temperaturempfindlichen Wirk- und Hilfsstoffen einsetzbar. Bei den Membranfiltern gibt es vorsterilisierte Filter

für wässrige Lösungen mit Membranen aus hydrophilen Polymermaterialien oder Filter für ölige Flüssigkeiten mit hydrophoben Membranen aus Polytetrafluorethylen. Zur Unterscheidung der Porenweiten und Materialien sind die Filter verschiedenfarbig (grün = hydrophil, weiß = hydrophob). Da bei Inprozessprüfungen und der Sterilfiltration Verluste auftreten, sollte zu der Ansatzmenge ein Überschuss von 10-20 Prozent hinzugerechnet werden.

Packmittel

Für Augenarzneimittel sind besondere Primärpackmittel vorgesehen. Die Sterilität der Zubereitungen muss bis zum Anbruch gewährleistet sein. Die Mehrdosenbehältnisse müssen einen Originalitätsverschluss (Ph. Eur.) besitzen, um ein Entnehmen der Zubereitung ohne Aufbrechen des Verschlusses zu verhindern. Zu beachten ist, dass Konservierungsmittel aus den Zubereitungen an Verschlussmaterialien und Tropfer aus Elastomermaterialien absorbiert werden können und so der Zubereitung entzogen werden. Üblicherweise finden Braunglasflaschen (s. Abb. 3) oder Polyethylenflaschen (s. Abb. 4) ersichtlich, Verwendung, die mit Verschluss bzw. der Tropfmontur steril und einzeln verpackt über den Fachhandel zu beziehen sind. Meistens werden die AT in Mehrdosenbehältnisse von 10 ml abgefüllt. Die Gummitropfer können aus dem

Material Chlorbutyl (Retro®) oder Brombutyl (Aponorm®) bestehen. Da bei längerem Kontakt der Lösung mit dem Gummimaterial des Tropfers ein Sorptionsverlust nicht ausgeschlossen werden kann, wird in der Vorschrift NRF 15.10. die aufrechte Lagerung des Behältnisses ausdrücklich empfohlen. Außerdem ist eine Sterilfiltration unkonservierter Tropfen in sterile 1 ml Einzeldosispritzen mit Verschlusskonus möglich oder in partikelarme, aber nicht sterile Einzeldosisbehältnisse mit 0,5 ml aus PP (Redipac®). Mit einem speziellen Gerät werden diese nach dem Befüllen verschweißt und bei 121 °C autoklaviert. Die vorgeschriebene Endproduktkontrolle ist bei diesen Ophthalmika nicht durchführbar, da die Behältnisse nicht wieder geöffnet werden können und eine Prüfung auf Sterilität nach AB zeitaufwändig wäre. Die visuelle Prüfung auf Schwebeteilchen kann in Anlehnung an die DAC-Probe 5 „Visuelle Prüfung auf Schwebeteilchen in Parenteralia“ erfolgen. Zu empfehlen sind ebenfalls stichprobenweise externe Überprüfungen, z. B. im Rahmen der ZL-Ringversuche.

Zubereitungen zur Anwendung am Ohr

Diese Darreichungsform ist im Ph. Eur. unter der Monographie „Zubereitungen zur Anwendungen am Ohr“ zu finden. Zur allgemeinen Anwendung am Ohr können flüssige, halb feste oder feste

Zubereitungen kommen, die eingeträufelt, verstäubt, eingeblasen oder anders angewendet werden (auch Ohrenspülungen). Die sogenannten Auricularia können wie die AT Hilfsstoffe enthalten, die die Tonizität, Viskosität oder den pH-Wert beeinflussen, die Wirkstofflöslichkeit verbessern und entsprechend haltbar machen. Es sind die gleichen Anforderungen an die Hilfsstoffe wie bei den Ophthalmika zu stellen. Bei einem Applikator ist darauf zu achten, dass dieser so beschaffen sein soll, dass eine Kontamination vermieden wird. Wenn die Inhaltsstoffe nicht selbst ausreichend konservierend wirken, ist für die Mehrdosenbehältnisse



BEI OTOLOGIKA ABKLÄREN:

- Anwendung am oder im äußeren Gehörgang?
- Anwendung bei perforiertem oder möglicherweise perforiertem Trommelfell?
- Sterile oder nicht sterile Zubereitung?
- Üben Flüssigkeiten Druck auf das Trommelfell aus?
- Bei Trommelfellperforationen und vor Op's steril, konservierungsmittelfrei und in ED verpackt!
- Bei Verdacht eines verletzten Trommelfells keine öligen Zubereitungen!

ABBILDUNG 3: Abbildung 3: aponorm® Augentropfen-Flasche, steril, Brombutyl-tropfer in blau



ABBILDUNG 4: aponorm® Augentropfenflasche nach NRF, Flasche aus Polyethylen steril



ein Konservierungsmittel vorgesehen (dokumentieren).¹⁰

Auch bei nichtsterilen Zubereitungen ist eine entsprechende mikrobiologische Qualität zu erbringen. Entsprechende Empfehlungen finden sich im Kapitel 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ (siehe auch Abschnitt „Allgemeine Hinweise“ 1.2.7. im DAC/NRF¹¹). Die Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen sind in Kapitel 5.1.1 zu finden. Für Zubereitungen, die in Einzeldosisbehältnisse abgefüllt sind, schreibt das AB ebenfalls verschiedene Prüfungen vor. Bei der Kennzeichnung ist das zugesetzte Konservierungsmittel aufzuführen, wenn zutreffend, der Hinweis auf Sterilität und als Ablauffrist sind auch in dieser Monographie vier Wochen genannt.

Ohrentropfen und ihre Anforderungen

Mögliche disperse Systeme sind bei den Ohrentropfen Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen mit einem oder mehreren Wirkstoffen in Flüssigkeiten, die für den Gehörgang geeignet sind, wie zum Beispiel Wasser, Glycole oder Öle. Etwaige Phasentrennungen bei Emulsionen und Suspensionen müssen sich durch Schütteln aufheben lassen. Ohrentropfen können in Mehrdosenbehältnisse aus Glas oder Kunststoff abgefüllt werden. Die Tropfer dürfen integriert sein oder aufgeschraubt mit Kunststoff- oder Gummispitze.

Das Ph. Eur. versteht unter flüssigen Auricularia Ohrentropfen und Ohrenspülungen, die in der Regel lokale Wirkungen aufweisen sollen. Sie werden am und in den äußeren Gehörgang eingetropft oder als flüssigkeitsgetränkter Tampon verwendet. Zur Reinigung des Gehörgangs kommen wässrige Lösungen mit physiologischem pH-Wert infrage. Zu den Auricularia im engeren Sinne zählen nicht die Zubereitungen, die im Bereich des Mittelohrs wirken sollen und als Instillationen oder intratympanale Injektionen appliziert werden. Neben Wasser werden häufig für Ohrentropfen und -spülungen auch Glycerol oder fette Öle als Grundlage verwendet. Wird der Gehörgang durch eine Tamponade verschlossen, kann es bei wässrigen Zubereitungen zu einer Mazeration der Haut kommen und so das

Risiko eines Bakterien- und Pilzwachstums erhöht werden. Ist das Trommelfell nicht verletzt, werden aus diesem Grund Glycerol, Propylenglykol, niedermolekulare Macrogole und Alkohole verwendet. Vorteile sind ihre zusätzlich entquellende und osmotische Wirkung. Zum Teil liegt deshalb auch eine antimikrobielle Wirksamkeit vor. Im Vergleich zur Nasenschleimhaut ist der Gehörgang weniger empfindlich gegenüber Abweichungen von Isotonie und Isohydrie. Hypotone Lösungen können das Trommelfell passieren.

Die nach dem AB durchzuführenden Prüfungen entsprechen den der flüssigen Nasalia. Zur Behandlung der Erkrankungen des äußeren Gehörgangs und der Ohrmuschel werden in der Regel nicht-sterile Ohrentropfen und Ohrensalben verwendet. Vorsicht ist geboten bei Anwendungen am Trommelfell, denn ototoxische Stoffe, wie z. B. Chlorhexidin-Salze sind hier kontraindiziert. Wässrige Ohrentropfen in Mehrdosenbehältnissen sind zu konservieren, wenn die Zubereitung nicht selbst antimikrobielle Eigenschaften besitzt. Konservierungsmittel der Wahl ist Benzalkoniumchlorid mit dem Zusatz Natriumedetat. Eine entsprechende Stammlösung, siehe S. 18, ist im NRF aufgeführt. Geeignet sind auch PHB-Ester (siehe S. 6 im NRF) und Propylenglykol. Zu beachten ist, dass entgegen früherer Empfehlungen, Arzneimittel zur Anwendung im Mittelohr zu konservieren, laut der AB-Monographie der konservierende Zusatz und die Abfüllung in Mehrdosenbehältnisse bereits verboten sind, wenn die Arzneistofflösung ins Mittelohr gelangen könnte.

Wässrige Ohrentropfen sind auf dem Epithel des äußeren Gehörgangs und Trommelfells gut verträglich. Da Wasser, wie erwähnt, das Bakterien- und Pilzwachstum begünstigen kann, soll dieses Dispersionsmittel nur bei stark geschädigter Haut eingesetzt werden. Vorsicht ist auch hier wieder geboten bei möglicherweise nicht intaktem Trommelfell oder bei Mittelohrbeteiligung, wenn eine antimykotische Behandlung nötig ist. Auf keinen Fall dürfen hierfür die Produkte angewendet werden, die zur Anwendung am äußeren Gehörgang bestimmt sind. Wasser als Grundlage ist auch oft nicht geeignet, da viele Arzneistoffe, wie topische Glucocorticoide oder Antibiotika, schlecht wasserlöslich sind. Die entsprechenden

wasserlöslichen Salze sind aufgrund schlechter Penetration meist unwirksam. Ein geringeres mikrobiologisches Risiko besitzen fast wasserfreie hydrophile Ohrentropfen, die zum überwiegenden Teil Glycerol, Propylenglykol, flüssige Macrogole oder andere Alkohole enthalten und gute Lösungsmittleigenschaften für infrage kommende Antimykotika, Glucocorticoide und Antibiotika besitzen. Kontraindikationen für diese Flüssigkeiten sind Trommelfeldefekte bzw. der Verdacht oder eingelegte Paukenröhrchen.

Packmittel

Wässrige und weitgehend wasserfreie hydrophile Ohrentropfen werden in Flaschen mit Pipettenverschlüssen, Kunststoffquetschflaschen oder Glasflaschen mit Tropfermontur abgefüllt. Inkompatibilitäten zwischen alkoholischen Lösungen und dem Gummimaterial des Pipettensaugers sind beschrieben. Unverträglich ist auch das Elastomermaterial des Pipettensaugers mit vielen fetten Ölen und Paraffinkohlenwasserstoffen. Für die tropfenweise Dosierung ölicher Flüssigkeiten eignen sich gut Tropfer für mittelviskose Flüssigkeiten. Im Bezugsquellenverzeichnis III.3 des DAC/NRF, Bd. 1 sind entsprechende Produkte aufgelistet. Die für AT erhältlichen Quetschflaschen mit Tropfolive können eine Alternative für solche Flüssigkeiten darstellen. Das aktuelle NRF listet fünf Rezepturvorschriften für Otologika auf. Ohrentropfen und besonders Ohrenspülungen sind grundsätzlich körperwarm zu applizieren.

Zubereitungen zur nasalen Anwendung

Die auch als Nasalia bezeichnete Gruppe enthält neben den flüssigen auch halbfeste und feste Zubereitungen. Erlaubt sind ein oder mehrere Wirkstoffe mit einer lokalen oder systemischen Wirkung. Die Zubereitungen dürfen keine unerwünschten Wirkungen auf die Nasenschleimhaut haben. Entsprechende wässrige Zubereitungen sollen isotonisch sein. Hilfsstoffe zur Viskositätsverbesserung, zur Einstellung und Stabilisierung des pH-Werts sind ebenso erlaubt, wie Substanzen zur Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffs oder zur Haltbarmachung. Es besteht die Möglichkeit, Nasalia in Ein- oder

Mehrdosenbehältnissen in den Verkehr zu bringen. Werden die Behältnisse mit einem Applikator versehen, muss dieser so beschaffen sein, dass eine Kontamination der Zubereitung vermieden wird.¹² Von begründeten Ausnahmefällen abgesehen, werden wässrige Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen zur nasalen Anwendung ausreichend konserviert. Zu den Anforderungen an die Behältnisse gibt das Ph. Eur. Erläuterungen in Abschnitt 3.1. und folgende. Neben den NT und Nasensprays kennt das AB Nasenpulver, halb feste Zubereitungen zur nasalen Anwendung, Nasenspülungen und Nasenstifte. Zur Herstellung von Zubereitungen zur nasalen Anwendung werden die Hinweise genannt, wie sie schon bei Herstellung von Ohrentropfen hinsichtlich der Konservierung, der mikrobiologischen Qualität nicht steriler und steriler Zubereitungen und den Hinweisen zur Teilchengröße beschrieben wurden. Im Abschnitt „Beschriftung“ wird bei den Nasalia keine Verwendbarkeitsfrist genannt. Im AB werden die üblichen Prüfungen auf Gleichförmigkeit beschrieben.

ZU BEACHTEN:

- Wirk- und Hilfsstoffe dürfen Zilienfunktion nicht beeinträchtigen!
- Citratpuffer und Borsäure sind verboten.
- Wässrige Zubereitungen müssen isotonisch sein und nicht hypotonisch.
- Lipophile Nasentropfen mit flüssigen Paraffinen und fetten Ölen können aspiriert werden! Deshalb Anwendung nur in Ausnahmefällen.
- Bei Kindern ist die Aspirationsgefahr erhöht!

können in Behältnissen mit Sprühvorrichtung oder in Druckbehältnissen (eigene Monographie) in den Verkehr gebracht werden. Der Sprühkopf kann mit oder ohne Dosierventil ausgestattet sein. Die Größe der versprühten Teilchen soll so sein, dass eine lokale Ablagerung in den Nasenhöhlen erfolgen kann. Im Abschnitt Dosier-Nasensprays wird neben den allgemeinen Gleichförmigkeitsprüfungen beschrieben, wie eine „Prüfung auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis“ zu erfolgen hat.¹⁴

Es wird eine annähernde Isotonie gefordert. Zum Isotonisieren gut geeignet sind Natriumchlorid, Glucose, Mannitol und Glycerol. Eine Hyperosmolarität kann therapeutisch erwünscht sein. Die Nasenschleimhaut besitzt nur geringe Kompensationsmöglichkeiten, deshalb dürfen NT und Nasensprays nur schwach auf einen euhydrischen Bereich von pH 6,8 bis 8,3 mit beispielsweise Phosphaten oder Trometamol gepuffert werden, vor allem dann, wenn der pH sehr vom physiologischen Wert abweicht. Wenn nötig, ist deshalb der pH-Wert nur einzustellen und nicht zu puffern. Viskositätserhöhende Stoffe sind erlaubt. Zu bedenken sind auch Wechselwirkungen zwischen diesen lipophilen Komponenten und Kunststoffmaterialien der Behältnisse. In der Regel sind Nasalia zur lokalen Anwendung bestimmt, nur selten ist eine systemische Wirkung beabsichtigt. Für die Herstellung dieser Arzneimittel wird üblicherweise Gereinigtes Wasser verwendet. Bei sterilen oder sehr keimarm herzustellenden Zubereitungen kann Wasser für Injektionszwecke verlangt sein. Zur Konservierung kommt meistens Benzalkoniumchlorid 0,01-prozentig zum Einsatz, bevorzugt unter Verwendung der entsprechenden Stammlösung S. 18. Zu beachten ist, dass Benzalkoniumchlorid besonders in saurer Lösung die Funktion des Flimmerepithels beeinträchtigt. Durch

Natriumedetat liegt ohne Korrektur ein pH-Wert unter 5 vor.

Nicht konservierte, wässrige NT besitzen eine Aufbrauchfrist von 24 Stunden. Bei Suspensionen zur nasalen Anwendung sollen die Teilchen kleiner 90 µm sein und keine scharfen Kanten besitzen. Bei den flüssigen Zubereitungen zur nasalen Anwendung handelt es sich meist um Lösungen zum Eintropfen oder Einsprühen und nur selten um Suspensionen oder Emulsionen. Letztere sind besonders wegen der notwendigen Emulgatoren meistens schlecht verträglich. Als Lösungsmittel wird bevorzugt Wasser eingesetzt, da dieses sich im Gegensatz zu vielen anderen Lösungsmitteln nicht negativ auf die Zilien-tätigkeit auswirkt. Ein Nachteil öliger NT und Nasensprays ist die Tatsache, dass sie sich schlecht mit dem hydrophilen Nasensekret vermischen. Sie werden deshalb schneller abtransportiert und der Kontakt mit der Nasenschleimhaut ist schlechter. Von Nachteil sind ölige Zubereitungen mit suspendierten Wirkstoffen. Diese können in den niedrigviskosen Ölen schnell sedimentieren, lassen sich jedoch unter Umständen schlecht aufschütteln. Alternativ könnten hier niedrigviskose hydrophobe Nasensalben oder -cremes empfohlen werden. Das galenische Problem und das Anwendungsproblem wären deutlich vermindert und auch die Aspirationsgefahr reduziert. Wie bei der Anwendung am Auge sind hydrophile Cremes zur nasalen Anwendung nicht geeignet.

Bei den flüssigen Zubereitungen zur nasalen Anwendung sind die für die möglichen dispersen Systeme üblichen Prüfungen schon bei anderen Zubereitungen genannt worden. Zu den üblichen Inprozessprüfungen kann eine Prüfung des pH-Wertes hinzukommen. Näheres hierzu ist in der DAC-Probe 12 im ersten Band des NRF beschrieben.

Nasentropfen und ihre Anforderungen

Nasentropfen (NT) und flüssige Nasensprays sind folgendermaßen definiert: „... sind Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, die zum Eintropfen oder Einsprühen in die Nasenhöhlen bestimmt sind.“¹³ Die Anforderungen an Emulsionen und Suspensionen wurden bereits bei den Anforderungen der Ohrentropfen und Ohrensprays genannt. In der Regel werden NT in Mehrdosenbehältnisse mit geeigneten Applikator abgefüllt. Flüssige Nasensprays

ZU BEACHTEN:

- Eine anhaltend verstopfte Nase kann durch längere Anwendung von Benzalkoniumchlorid verursacht sein.
- Ein Warnhinweis ist auf dem Etikett anzubringen.

Packmittel

Im NRF werden Glasflaschen aus Braunglas genannt. Mögliche Applikationshilfen sind: Zerstäuberpumpe, Typ „Nasenspray“, (siehe Abb. 5) Tropfpipetten und Kolbenpipetten. Wegen eines erhöhten Hygienisikos sollten Pipettensauger und Quetschflaschen aus Polyethylen (PE) zum Sprühen nicht verwendet werden. Deshalb unterscheiden sich auch die

Aufbrauchsfristen abhängig vom Packmittel in der NRF-Tab. I.4.-2. deutlich. Bei den meistens verwendeten Mehrdosenbehältnissen für Nasalia sind 10 g bzw. 10 ml üblich. Bei Nasensprays, die einen Wirkstoff zur systemischen Wirkung enthalten, muss die Dosis pro Hub des Pumpzerstäubers standardisiert und auf dem Etikett angegeben werden. Ein Beispiel eines solchen Sprays ist das Neostigminbromid-Dosiernasenspray 5 mg (NRF 22.6). Firmen, die solche Pumpaufsätze liefern, sind im Bezugsquellenverzeichnis III.3 des NRF aufgeführt. Bei den Packmitteln zur Abfüllung und Applikation öliger Zubereitungen dürfen als Verschluss und Applikationshilfe für Glasflaschen nur Pi-

ABBILDUNG 5: Zerstäuberpumpe



ABBILDUNG 6: Pipettenmonturen (ölfest), rote Gummisaughütchen aus Nitrilkautschuk



pettenmonturen aus ölresistentem Nitrilkautschuk (siehe Abb.6) verwendet werden.

REFERENZEN & LITERATUR

- 1 Groppe S. Maßgeschneiderte Arzneimittel aus der Apotheke. Umfrage zu Rezeptur und Defektur. Pharmazeutische Zeitung 2002, 39: 3706-3712.
- 2 Neidel D. Perspektive Rezeptur in Thüringer Apotheke. Deutsche Apotheker Zeitung 2003, 37: 66.
- 3 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur Anwendung am Auge. 8. Ausgabe (2014), 1210-1213.
- 4 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur Anwendung am Auge. 8. Ausgabe (2014), 1211
- 5 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur Anwendung am Auge. 8. Ausgabe (2014), 1211
- 6 Arbeitshilfen zur Qualitätssicherung: Herstellung der Zubereitungen zur Anwendung am Auge. Anwendungsbeispiel zu der Leitlinie Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel (Entwurf zur Revision 2009), 4-5.
- 7 Daniels R. Herstellung von Ophthalmika in der Apotheke. Besondere Sorgfalt ist geboten!. Pharm. In unserer Zeit 2010, 39: 306.
- 8 Fahr A. Voigt Pharmazeutische Technologie. 12. Völlig Neubearb. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag 2015: 495.
- 9 Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezepturformularium (NRF), Govi Verlag Eschborn (2016)
- 10 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur Anwendung am Ohr. 8. Ausgabe (2014), 1213.
- 11 Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezepturformularium (NRF), Govi Verlag Eschborn (2014/2)
- 12 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur nasalen Anwendung. 8. Ausgabe (2014), 1230
- 13 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur nasalen Anwendung. 8. Ausgabe (2014), 1231
- 14 Pharmacopoea Europoea: Monographie Zubereitungen zur nasalen Anwendung. 8. Ausgabe (2014), 1232



Die wichtigsten Themen auf dem Programm. Und die besten Referenten auf der Bühne.

Hier kommt das Beste zusammen.
„Pharmakotherapie der Atemwegs- und HNO-Erkrankungen“
auf dem pharmacon Schladming, 15. – 20. Januar 2017.
Alles zu Ihrer Teilnahme unter www.pharmacon.de.



Gibt es ein Rezept für die eigene Apotheke?

Antworten auf Ihre Fragen.
Das apoPur-Gespräch.

Jetzt Termin vereinbaren unter
www.apobank.de/apopur

Weil uns mehr verbindet.




Die neuen Arzneimittel 2015 – ein pharmazeutischer Jahresrückblick

Für viele Patientinnen und Patienten war das Jahr 2015 ein positives Jahr, da eine Vielzahl neuer Arzneimittel die Chancen auf Heilung ihrer Erkrankung bzw. Verbesserung ihres Gesundheitszustandes erhöht hat. Insgesamt wurden 36 neue Arzneistoffe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen. Der Schwerpunkt lag erneut auf der Behandlung von Krebserkrankungen (s. Abb. 1). Allerdings standen auch andere Indikationsgebiete, wie z. B. die Hypercholesterinämie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Parkinson oder die Obstipation im Fokus. Orphan Drugs, die für Menschen mit seltenen Leiden entwickelt wurden, machten 2015 ein Drittel aller Neueinführungen aus. Im Gegensatz zu den Arzneimitteln, die für gängige Indikationsgebiete eine Zulassung beantragen, müssen Orphan Drugs die frühe Nutzenbewertung nicht durchlaufen.

Vedolizumab (Entyvio®) – Darmselektiver Antikörper.

Entyvio® steht für die mittelschweren bis schweren Formen der beiden häufigsten



Dr. Henrik Müller (Haan) ist Director Packaging Operations by Aesia Pharmaceuticals.

Dr. Henrik Müller

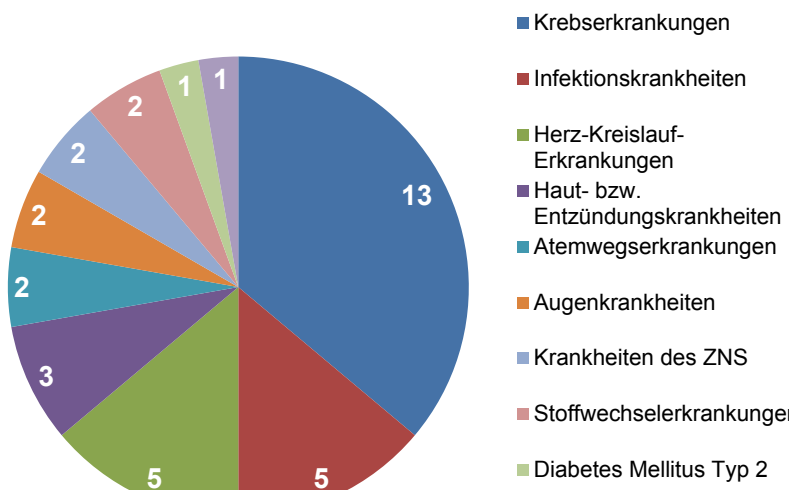
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zur Verfügung. Patienten, die auf konventionelle Therapien oder TNF α -Antagonisten wie Infliximab (Remicade®) oder Adalimumab (Humira®) unzureichend oder nicht mehr ansprechen oder Unverträglichkeiten gegen diese aufweisen, können von dem neuen Antikörper profitieren.

Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) sind die zwei häufigsten CED. Schätzungen zufolge leiden in Deutschland rund 530.000 Patienten an einer CED. Die Tendenz ist steigend. CU und MC können in jedem Lebensalter auftreten, jedoch erkranken insbesondere junge

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG GEMÄSS AMNOG:

Der Preis für Arzneimittelinnovationen ist seit Inkrafttreten des AMNOG nicht mehr frei kalkulierbar, sondern unterliegt einem Bewertungsverfahren und richtet sich in indirekter Form nach dem Ausmaß des Zusatznutzens. Ist der Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“, „fehlt“ oder ist „geringer“ als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt diese Einschätzung dazu, dass das neue Arzneimittel auf Basis der eingereichten Daten keinerlei Mehrwert für die Therapie des Patienten beinhaltet und damit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchfällt. Neue Arzneimittel mit fehlendem Zusatznutzen werden in eine bestehende Festbetragsgruppe einsortiert.

ABBILDUNG 1: Indikationsgebiete der Arzneimittelinnovationen 2015 nach VfA (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.)



Erwachsene im Alter von 15 bis 35 Jahren daran. Während bei MC der gesamte Gastrointestinaltrakt von der chronischen Entzündung betroffen ist (Durchfälle ohne Blut), manifestiert sich eine CU im Bereich des Dickdarms (blutig-schleimige Durchfälle). Der Dünndarm ist hier nicht betroffen. Der Lebensalltag bei CU und MC wird neben häufigen Durchfällen durch Beschwerden, wie beispielsweise krampfartigen Schmerzen im Unterbauch,

Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Gewichtsabnahme stark beeinträchtigt.

Die Therapieansätze sind bei der Behandlung von CU und MC sehr ähnlich. Ziel der akuten Therapie ist die Remission, also das Nachlassen der Krankheits-symptome. In der Langzeittherapie gilt es, eine bereits erreichte Remission oder Besserung zu erhalten. Bei milden Schüben kann ein Therapieversuch mit dem entzündungshemmenden Mesalazin (Salofalk®, Claversal®) oder seinem Prodrug Sulfasalazin (Azulfidine®, Colo Pleon®) erfolgen. Schwere Schübe erfordern in der Regel eine Therapie mit Glucocorticoiden. Mit Budesonid p.o. kann eine vorwiegend lokale Wirkung im Darm erreicht werden, da es einem hohen First-Pass-Effekt unterliegt. Bei Erfolglosigkeit werden systemisch wirksame Präparate eingenommen, wie z. B. Prednisolon. Ist der Schub dennoch nicht zu durchbrechen, kommen Zytostatika wie Azathioprin und Methotrexat zum Einsatz. Vor allem bei jüngeren, steroidsensiblen Crohn-Patienten kommt eine Therapie mit TNF- α -Blockern in Betracht. Dabei handelt es sich um monoklonale Antikörper wie z. B. Infliximab (Remicade®) oder Adalimumab (Humira®).

Der Antikörper Vedolizumab (Entyvio®) blockiert spezifisch ein zelluläres Adhäsionsmolekül, das $\alpha 4\beta 7$ Integrin. Dieses wird bevorzugt auf einer speziellen Untergruppe der T-Lymphozyten exprimiert, die in den Magen-Darm-Trakt eindringen und dort die chronische Entzündung verursachen. Diese T-Zellen werden durch Vedolizumab daran gehindert, an das mukosale

Adressin-Zelladhäsionsmolekül 1 (MAd-CAM1) auf Darmendothelzellen zu binden. Die Einwanderung dieser T-Lymphozyten in den Magen-Darm-Trakt wird unterbunden. Somit wirkt Entyvio® spezifisch im Darm.

Fazit:

Für die Patienten steht mit Vedolizumab (Entyvio®) eine völlig neue Option zur Verfügung, deren Besonderheit in der nichtsystemischen, selektiven Wirkung im Darm besteht. Placebokontrollierte Studien belegen das klinische Ansprechen und die Remission durch Entyvio®. Allerdings fehlen direkte Vergleiche zu anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt werden wie den TNF- α -Antagonisten. Zu beachten sind ebenfalls das erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen sowie eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen. Die Kosten bewegen sich auf ein Jahr betrachtet zwischen ca. 26.000 Euro und 53.000 Euro. Der G-BA bescheinigt Entyvio® keinen Zusatznutzen, da der Hersteller mit einer placebokontrollierten Studie keine geeigneten Daten vorlegte. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Zulassungsstudien, welche die Grundlage für die Nutzenbewertung bilden, lange vor dem AMNOG im Zeitraum 2006 bis 2008 in den USA geplant wurden.^{1,2}

Evolocumab (Repatha®)- Neues Wirkprinzip zur Cholesterinsenkung

Repatha® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei der neben zu hohen Cholesterinspiegeln auch erhöhte Triglyceridwerte zu verzeichnen sind. Bei vorliegender Statin-Kontraindikation kann Repatha® auch als Monotherapeutikum eingesetzt werden, in allen anderen Fällen erfolgt eine kombinierte Gabe mit anderen Lipidsenkern.

WICHTIG:

Man unterscheidet zwischen homozygoter und heterozygoter Hypercholesterinämie:

- **Homozygote Hypercholesterinämie:** sehr stark erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen (oft > 800 mg/dl), koronare Morbidität und Mortalität bereits in der Kindheit (Häufigkeit 1/1 Mio.; sehr hohes Arteriosklerose-Risiko)
- **Heterozygote Hypercholesterinämie:** mit klinisch manifester KHK ist oft spätestens in der vierten Lebensdekade zu rechnen (Häufigkeit 1/500, extrem hohes Arteriosklerose-Risiko)

Myokardinfarkt und Schlaganfall gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Dabei spielen Fettstoffwechselstörungen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen. 60 bis 70 Prozent des Gesamtcholesterins gehören unter normalen Bedingungen zum LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin macht typischerweise 20 bis 30 Prozent des Gesamtcholesterins aus. Die Höhe des LDL-Cholesterins ist unabhängig von allen anderen Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Zielwert < 100 mg/dl; bei akutem Koronarsyndrom auch < 80mg/dl). Für HDL-Cholesterin werden hingegen protektive Mechanismen im Rahmen der Pathogenese der Arteriosklerose diskutiert, wie z. B. antiinflammatorische, antioxidative oder antithrombotische Effekte (Zielwert \geq 40 mg/dl).

Primäre Hyperlipoproteinämien sind durch genetisch bedingte Defekte oder

BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU VEDOLIZUMAB (ENTYVIO®):

- Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg als halbstündige intravenöse Infusion zu Beginn der Behandlung. Wiederholungen folgen nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen.
- Bei nachlassender Wirkung kann das Intervall der Erhaltungstherapie auf vier Wochen verkürzt werden.
- Aufgrund seiner darmselektiven Wirkung hat Vedolizumab zwar keine direkte systemische immunsuppressive Wirkung, jedoch kann unter der Therapie das Risiko für opportunistische Infektionen steigen.
 - opportunistische Infektionen: Erreger (Bakterien, Pilze o. ä.) machen es sich zunutze, dass das Immunsystem durch eine andere Primärerkrankung bereits geschwächt ist.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raums, Gelenk- und Kopfschmerzen, Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, Müdigkeit und Husten. 4 Prozent der Patienten berichteten von infusionsbedingten Reaktionen.

Mutationen von Apoproteinen, Enzymen, Rezeptoren oder Transportproteinen gekennzeichnet. Ein Schlüsselkriterium bei der klinischen Diagnose primärer Hyperlipoproteinämien ist eine familiäre Manifestation. LDL-Rezeptormutationen bedingen eine verminderte zelluläre Aufnahme von LDL aus dem Plasma und führen zu einer erhöhten Cholesterinsynthese in der Zelle.

Angriffspunkt der Arzneimittelinovation Evolocumab (Repatha®) ist das Enzym PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease). Diese Serinprotease reguliert die Dichte des LDL-Rezeptors durch Bindung und Vermittlung des Abbaus. Das Recycling des LDL-Rezeptors bleibt PCSK9-vermittelt aus (s. Abb. 2a). Somit wird die LDL-Rezeptordichte auf der Oberfläche der Leberzellen reduziert und auf diesem Weg die LDL-Clearance vermindert. Der Einsatz

von PCSK9-Inhibitoren wie Evolocumab reduziert den LDL-Rezeptor-Abbau und steigert das Recycling des LDL-Rezeptors an die Zelloberfläche. Somit steigt die LDL-Clearance und die LDL-Konzentration im Serum nimmt ab (s. Abb. 2b).

Bisher haben die etablierten Therapien den Ansatzpunkt die LDL-Konzentration zu senken bzw. die HDL-Konzentration zu erhöhen und die Triglyceridkonzentration ebenfalls zu verringern. Im Vergleich zu Statinen hat die neue Wirkstoffgruppe der PCSK9-Inhibitoren einen selektiven Effekt auf LDL.

Fazit:

Die PCSK9-Inhibition stellt seit über zehn Jahren ein neues, vielversprechendes Wirkprinzip zur effektiven Cholesterinsenkung dar. Kurzzeitstudien über einen Zeitraum von 12 Wochen belegen eine

ABBILDUNG 2a: Zusammenspiel von PCSK9 und LDL sowie dem LDL-Rezeptor, mit freundlicher Unterstützung der Firma Amgen.

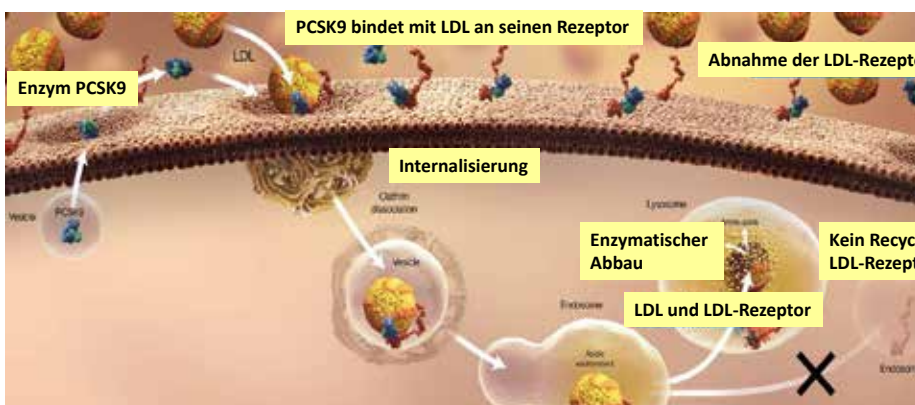


ABBILDUNG 2b: Wirkung des PCSK9-Inhibitors Evolocumab: Durch das Recycling von LDL-Rezeptoren an die Oberfläche wird die LDL-Konzentration wirkungsvoll herabgesetzt, indem mehr LDL-Rezeptoren zur Verfügung gestellt werden, mit freundlicher Unterstützung der Firma Amgen.



BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU EVOLOCUMAB (REPATHA®):

- 1x alle 2 Wochen 140 mg s.c. oder 1x pro Monat 420 mg s.c., beide Dosen sind dabei klinisch gleichwertig.
- Repatha® wird s.c. abwechselnd in den Bauch, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert.
- Die 420 mg Dosis erfolgt durch drei Fertigspritzen, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.
- Die klare, farblose Lösung sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreicht haben.
- Die Lagerung erfolgt im Kühlschrank. Nach Entnahme muss Repatha® innerhalb einer Woche verwendet werden.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raums (5,9 Prozent versus 4,8 Prozent Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (3,2 Prozent versus 2,7 Prozent), Rückenschmerzen (3,0 Prozent versus 2,7 Prozent) und Übelkeit (2,1 Prozent versus 1,8 Prozent).

Reduktion des mittleren LDL-Ausgangswertes im Vergleich zu Placebo um 60 Prozent bis 70 Prozent und im Vergleich zu Ezetimib um 40 Prozent. Beide Evolocumabdosierungen (1x alle 2 Wochen 140 mg vs. 1x pro Monat 420 mg) erzielten dabei ähnliche LDL-Reduktionen. Unter der zweiwöchentlichen Dosis fiel die LDL-Reduktion jedoch gleichmäßiger aus. Allerdings fehlen bis heute aussagekräftige Langzeitdaten zu Nutzen und Sicherheit ebenso wie Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen. Mit Jahreskosten von ca. 9.500 Euro (140 mg) bzw. 13.000 Euro (420 mg) verteuert Evolocumab die Therapie der Hypercholesterinämie im Vergleich zum Therapiestandard Simvastatin um das 110- bis 160-Fache. Dem G-BA liegen zur Nutzenbewertung lediglich die Daten aus zwölfwöchigen Studien vor. Die geforderte Mindeststudien-dauer von einem Jahr wurde somit nicht

WICHTIG:

Alirocumab (Praluent®) ist weltweit der erste PCSK9-Inhibitor, da er bereits vor der Markteinführung von Evolocumab in den USA verfügbar war.

Praluent® ist ebenfalls zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Kombination mit anderen Lipidsenkern indiziert.

eingehalten. Ein Zusatznutzen gilt damit als nicht belegt.^{3,4}

Naloxegol (Moventig®) – erster oraler Opioidrezeptorantagonist

Moventig® ist indiziert zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation (OIC). Die Arzneimittelinnovation kann bei Erwachsenen mit OIC eingesetzt werden, die unzureichend auf Laxantien angesprochen haben.

Opiode haben einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie starker Schmerzen und kommen bei chronischen Schmerzen auch häufig längerfristig zum Einsatz. Neben der gewünschten Analgesie, die über μ -Opioidrezeptoren im Gehirn vermittelt wird, führen Opiode gleichzeitig durch Aktivierung peripherer μ -Opioidrezeptoren im enterischen Nervensystem zu verschiedenen gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie beispielsweise:

- einer veränderten Motilität des Gastrointestinaltraktes, die zur Unterbrechung der Peristaltik und zu Spasmen führen kann.
- einer erhöhten Flüssigkeitsresorption, die den Stuhl eindicken lässt.
- einem niedrigeren Druck am Ösophagussphinkter und einem erhöhten Druck am Anussphinkter, was den Stuhlgang erschwert.

Die Opioid-induzierte Obstipation stellt ein führendes Problem bei der Therapie mit Opioiden dar, welche nicht nur die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und Therapieabbrüche fördert, sondern auch Komplikationen verursachen kann. Bei unzureichendem Effekt oder

schlechter Verträglichkeit gängiger Therapieoptionen stellen die neuen, peripher aktiven μ -Opioidrezeptorantagonisten Reservepräparate dar.

Das oral verfügbare Naloxegol (Moventig®) wirkt durch Blockade der Bindung von Opioiden an μ -Rezeptoren im GI-Trakt und wirkt so den Ursachen der OIC entgegen. Dabei zeigt Naloxegol als μ -Opioidrezeptor-Antagonist vergleichbare Eigenschaften wie Naloxon. Allerdings ist seine Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, reduziert. Das Vorliegen der PEG-Kette in Naloxegol erhöht seine Hydrophilie und reduziert somit seine passive Permeabilität im Vergleich zu Naloxon (s. Abb. 3). Außerdem ist Naloxegol ein Substrat des P-gp-Transporters, was nicht nur eine Rolle bei der Begrenzung des ZNS-Zugangs von Naloxegol spielt, sondern auch bei seiner Disposition. Auf diese Weise gelangt Naloxegol nur in minimaler Konzentration ins ZNS, um dort die analgetische Wirkung der Opiode beeinflussen zu können.

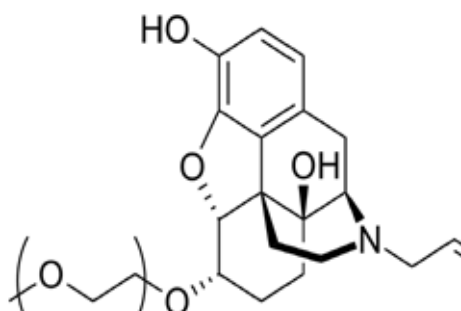
EMPFOHLENES STUFENSHEMA DER AKTUELLEN S2K-LEITLINIE CHRONISCHE OBSTIPATION (STAND 2/2013):

1. Versuch der Stuhlregulierung mit Ballaststoffen
2. Laxantien (1. Wahl: Macrogol, Bisacodyl oder Natriumpicosulfat)
3. 5-HT₄-Agonist Prucaloprid (Resolor®)
4. μ -Opioidrezeptorantagonist Methylnaltrexon (Relistor®) s.c, **NEU: Naloxegol (Moventig®) oral**

Fazit:

Man kann Naloxegol als gewisse Weiterentwicklung von Naloxon

ABBILDUNG 3: Naloxegol ist ein pegylierter Abkömmling von Naloxon



BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU NALOXEGOL (MOVENTIG®):

- 1x 25 mg täglich morgens 30 Minuten vor oder zwei Stunden nach der Mahlzeit einnehmen, um eine Darmentleerung in der Nacht zu vermeiden.
- Eine fettreiche Mahlzeit erhöht die Resorptionsrate.
- Die Einnahme von Laxantien soll unterbrochen werden, bis die Naloxegolwirkung bestimmt werden kann.
- Starke abdominale Schmerzen und Durchfälle können typischerweise kurz nach Beginn der Therapie auftreten. Diese sind unverzüglich dem Arzt zu melden.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin) sind kontraindiziert, bei moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil) beträgt die Startdosis 12,5 mg, bei schwachen Inhibitoren ist keine Maßnahme erforderlich.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Bauchschmerzen (21 Prozent versus 7 Prozent Placebo), Durchfall (9 Prozent versus 5 Prozent), Übelkeit (8 Prozent versus 5 Prozent), Blähungen (6 Prozent versus 3 Prozent). Hinweise auf einen Opioidentzug finden sich häufiger als unter Placebo (3 Prozent versus 0,2 Prozent).

ansetzen. Positiv ist die Tatsache, dass dieser μ -Opioidrezeptorantagonist im Vergleich zu Methylnaltrexon oral eingesetzt werden kann. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Naloxegol wurden in den zwei zwölfwöchigen, placebokontrollierten Doppelblind-Studien nachgewiesen. Die Studien zeigen, dass Naloxegol die Darmmotilität schnell und effektiv verbessert. Die untersuchten OIC-Patienten verzeichneten den ersten Stuhlgang im Durchschnitt bereits innerhalb des ersten Tages (7,6 Stunden) nach der ersten Einnahme von Naloxegol im Vergleich zu 41,1 Stunden unter Placebo. Da die Wirksamkeit bisher allerdings nur in placebokontrollierten Studien untersucht und nachgewiesen wurde, ist ein direkter Vorteil gegenüber

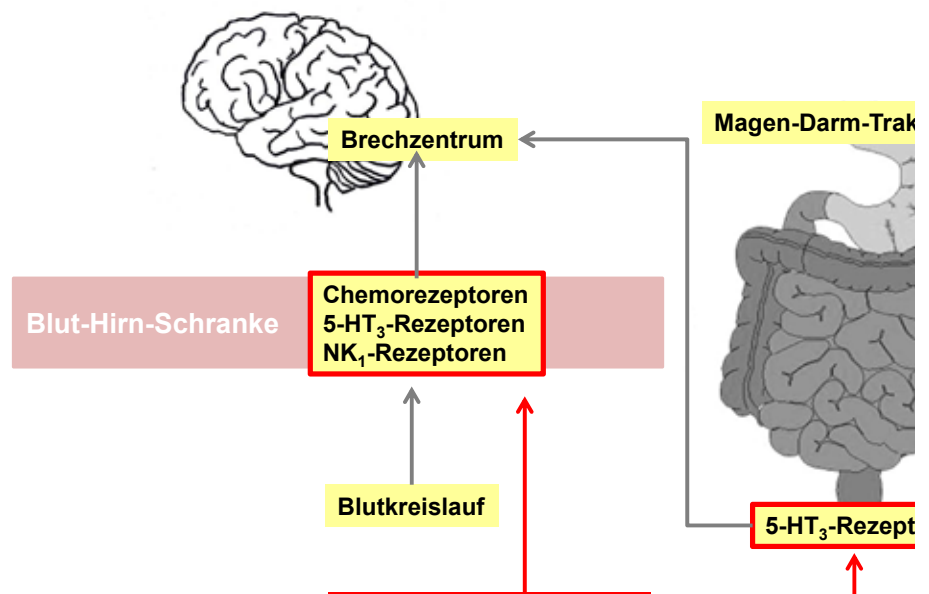
einer konventionellen, kostengünstigeren Laxantientherapie nicht belegt. Die postulierte spezifische pharmakologische Wirkung mit dem Ziel der Stuhlentleerung wird ebenfalls durch den, in Studien beobachteten Opioidentzug in Frage gestellt. Die Kosten betragen bei einer Dosis von 25 mg täglich 125 Euro für einen Monat. Damit liegt Moventig® bei 1/5 des Preises von Relistor® (Methylnaltrexon s.c.), kostet aber mindestens mehr als sechsmal so viel wie Macrogol. Eine Nutzenbewertung des G-BA liegt derzeit nicht vor.⁵

Netupitant/Palonosetron (Akynto®) - Partner für die antiemetische Therapie

Das Kombinationspräparat Akynto® ist zugelassen als Antiemetikum im Rahmen einer Chemotherapie bei hoch emetogener Cisplatin-basierter und moderat emetogener Chemotherapie. Akynto® enthält den bekannten 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron (0,5 mg). Kombiniert ist er in einer Kapsel mit dem neuen selektiven NK1-Rezeptor-Antagonist Netupitant (300 mg).

Trotz relevanter Fortschritte in den letzten Jahren sind Übelkeit und Erbrechen, die akut (bis 24 Stunden) und verzögert (bis 120 Stunden nach Chemotherapie) auftreten können, belastende Nebenwirkungen vieler onkologischer Therapien. An der Entstehung der Chemotherapie-induzierten Emesis sind vor allem die Neurotransmitter Serotonin und Substanz P beteiligt. Angriffspunkte der antiemetischen Therapie sind daher sowohl Serotonin Rezeptoren (v. a. 5-HT₃-Rezeptoren) und Neurokinin-Rezeptoren. Bislang sind drei verschiedene Neurokinin-Rezeptoren beschrieben (NK1 - NK3), wobei Substanz P eine hohe Präferenz für den NK1-Rezeptor zeigt. 5-HT₃-Antagonisten wie die Setrone blockieren Rezeptoren, die für das akute Erbrechen verantwortlich sind. Verzögert auftretende Emesis wird mit der Aktivierung von NK1-Rezeptoren durch Substanz P in Zusammenhang gebracht. Gemeinsam hemmen der NK1-Rezeptor-Antagonist Netupitant und der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist Palonosetron die wichtigsten Schritte des zytostatikainduzierten Erbrechens (s. Abb. 4).

ABBILDUNG 4: Netupitant und Palonosetron hemmen die wichtigsten Schritte des zytostatikainduzierten Erbrechens.



BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU NETUPITANT / PALONOSETRON (AKYNZEO®):

- Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel etwa eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus. Sie ist im Ganzen zu schlucken. Patienten können sie zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon einnehmen.
- Netupitant ist ein Substrat von CYP3A4. Als mäßiger CYP3A4-Inhibitor kann er die Exposition gegenüber Chemotherapeutika erhöhen, die CYP3A4-Substrate sind beispielsweise Docetaxel. Daher sollten die Patienten daraufhin überwacht werden, ob es vermehrt zu toxischen Wirkungen kommt.
- Die zeitgleiche Einnahme mit CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Makrolid-Antibiotika) kann zu erhöhten Netupitant-Konzentrationen führen, während unter CYP-3A4-Induktoren (z. B. Johanniskraut) Wirkverlust droht.
- Da Akynto® ein Setron enthält, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, Vorsicht geboten.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Kopfschmerzen (3,6 Prozent), Obstipation (3,0 Prozent) und Ermüdung (1,2 Prozent)

Fazit:

Akynto® kann als vorteilhafte Kombination eingestuft werden, da sowohl die frühe als auch die verzögerte Phase von Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie kontrollierbar sind. Die lange HWZ von Netupitant ermöglicht eine einmalige Gabe pro Behandlungszyklus. Eine randomisierte Doppelblindstudie belegte die Wirksamkeit der Einmalgabe von Akynto® bei Krebspatienten, die eine Cisplatin-Therapie erhalten haben. 90 Prozent der Patienten der Akynto®-Gruppe zeigten keine Emesis-Episoden innerhalb von 120 Stunden nach Beginn dieser stark

emetogenen Chemotherapie. Unter Palonosetron alleine waren lediglich 77 Prozent der Patienten beschwerdefrei. Eine zweite randomisierte Doppelblindstudie, die die Wirksamkeit bei einer mäßig emetogenen Chemotherapie untersuchte, zeigte ebenfalls eine Überlegenheit der Akynto®-Gruppe, die allerdings moderater ausfiel (77 Prozent versus 70 Prozent). Jedoch fehlt bisher ein direkter Vergleich zu den beiden NK1-Antagonisten Aprepitant (Emend®) und Fosaprepitant (Ivemend®). Das hohe Interaktionspotential von Netupitant muss ebenfalls berücksichtigt werden. Die Kosten liegen bei ca. 170 Euro pro Behandlungszyklus. Der GBA

bemängelt, dass keine leitliniengerechte antiemetische Therapie im Vergleichsarm der klinischen Studien eingesetzt wurde und spricht der Arzneimittelinnovation einen Zusatznutzen ab.^{6,7}

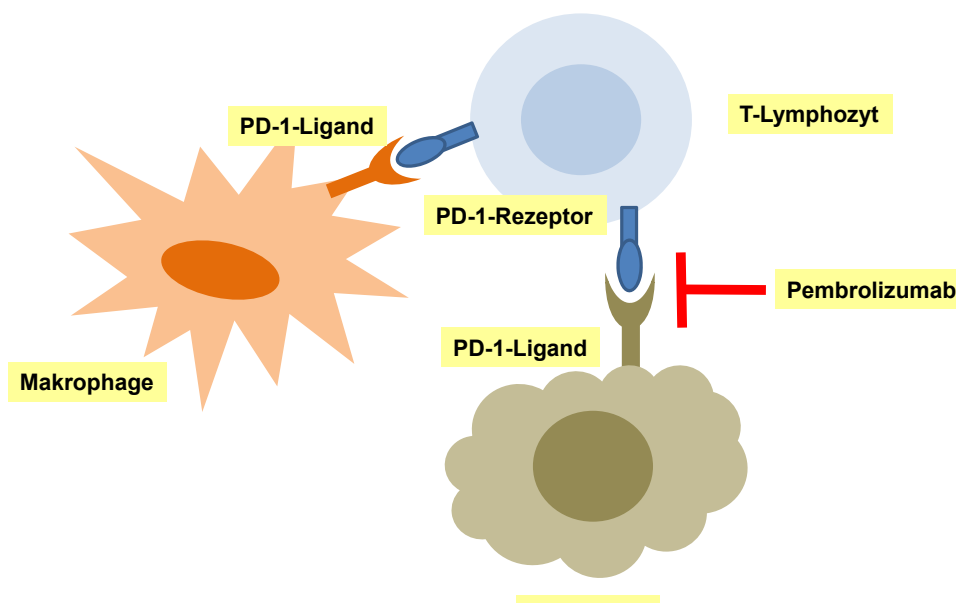
Pembrolizumab (Keytruda®) - moderner Antikörper bei malignem Melanom

Keytruda® ist als Monotherapie zur Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms indiziert. Fast 18.000 Menschen, etwa zu gleichen Teilen Männer und Frauen, erkrankten 2008 an einem malignen Melanom der Haut. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt mit 60 Jahren vergleichsweise niedrig. Männer erkranken im Mittel sechs Jahre später. Seit den 1980er-Jahren haben sich die altersstandardisierten Erkrankungs-raten von Frauen und Männern mehr als verdreifacht.

Das maligne Melanom (MM) ist eines der aggressivsten Malignome im fortgeschrittenen Stadium. Die Therapiemöglichkeiten waren in diesem Stadium bisher unbefriedigend und limitiert. Die Kombination aus Strahlen-, Chemo- oder Immuntherapie bei Metastasierung zeigt lediglich Ansprechraten von 5 bis 15 Prozent und führt zu einem Gesamtüberleben von sechs bis neun Monaten. Das Alkylans Dacarbazin ist das am häufigsten eingesetzte Zytostatikum beim metastasierten MM. Alternative Substanzen sind das oral applizierbare Alkylans Temozolomid und auch das Mitosegift Paclitaxel. Seit einiger Zeit schürt ein neuer Therapieansatz Hoffnung. Während die alten Zytostatika sich in ihrer Wirkung direkt gegen den Tumor richten, aktivieren die neuen Therapieansätze die körpereigene Immunabwehr. Ipilimumab (Yervoy®) war der erste Antikörper dieser Art. Die Arzneimittelinnovation Pembrolizumab (Keytruda®) reiht sich in diese Riege ein.

Der Antikörper Pembrolizumab blockiert den Programmed Death 1 (PD-1) Rezeptor. Dieser Rezeptor stellt einen von mehreren Immunkontrollpunkten, so genannten Checkpoints dar, deren Aufgabe es ist, die Immunantwort des Körpers zu regulieren. Über den PD-1-Rezeptor kann das Immunsystem unter physiologischen Bedingungen gezielt T-Zellen ausschalten, um z. B. zu verhindern, dass übereifrige T-Lymphozyten eine Autoimmunerkrankung

ABBILDUNG 5: Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab reaktiviert die körpereigene Immunabwehr gegenüber Tumorzellen durch Blockade des PD-1-Rezeptors (vereinfachte Darstellung).



auslösen. Dies geschieht über Liganden, die am PD-1-Rezeptor binden und kann dadurch eine Selbsterstörung der T-Zelle erzwingen. Allerdings sind auch einige Tumorzellen in der Lage Substanzen

freizusetzen, die als Liganden den PD-1-Rezeptor (PD-L1) fungieren. Die Tumore schalten auf diese Weise die körpereigene Krebsabwehr aus. Mittels PD-1-Inhibitoren, auch Checkpoint-Inhibitoren genannt, wird die Immuntoleranz gegenüber dem Tumor durchbrochen und die T-Zell-Aktivität gegen die malignen Zellen reaktiviert (s. Abb. 5). Das Immunsystem wird so wieder in die Lage versetzt, den Tumor selbst zu attackieren.

BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®):

- 2 mg Pembrolizumab/kg KG 1x/3 Wochen
- Die zubereitete Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden, die Stabilität ist für maximal 24 Stunden nachgewiesen.
- Die Lösung wird über 30 Minuten infundiert und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
- Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen sind reversibel und durch Therapieabbruch, Gabe von Glucocorticoiden und/oder andere unterstützende Maßnahmen beherrschbar.
- Die Häufigkeit von ausgeprägten bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen lag unter Pembrolizumab zwischen 10,1 Prozent und 13,3 Prozent, unter Ipilimumab bei 19,9 Prozent.

Fazit:

Pembrolizumab führt zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie gegenüber Ipilimumab (Yervoy®), der einen anderen Immunkontrollpunkt inhibiert. Die Überlegenheit äußert sich in einem besseren Gesamtüberleben (68 Prozent versus 58 Prozent), längeren progressionsfreien Intervall (4,1 Monate versus 2,8 Monate) und weniger lebensbedrohlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Endergebnisse der randomisierten Phase II und III-Studien liegen allerdings noch nicht vor (Zulassung erfolgte auf Basis von Zwischenanalysen). Die Gesamtjahrrestherapiekosten belaufen sich auf über 100.000 Euro. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab

die geeignete Therapie darstellt, durch den GBA festgestellt.^{8,9,10}

Safinamid (Xadago®) - neue Therapieoption bei Morbus Parkinson

Xadago® ist indiziert bei Morbus Parkinson als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa bei Patienten im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von 100 bis 200/100.000 Einwohnern zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65-Jährigen liegt die Prävalenz bei 1800/100.000. Parkinson manifestiert sich durch das Vorliegen einer Bewegungsarmut (Akinese) und der Verlangsamung von Bewegungen (Bradykinesie) sowie durch mindestens eines der folgenden Symptome:

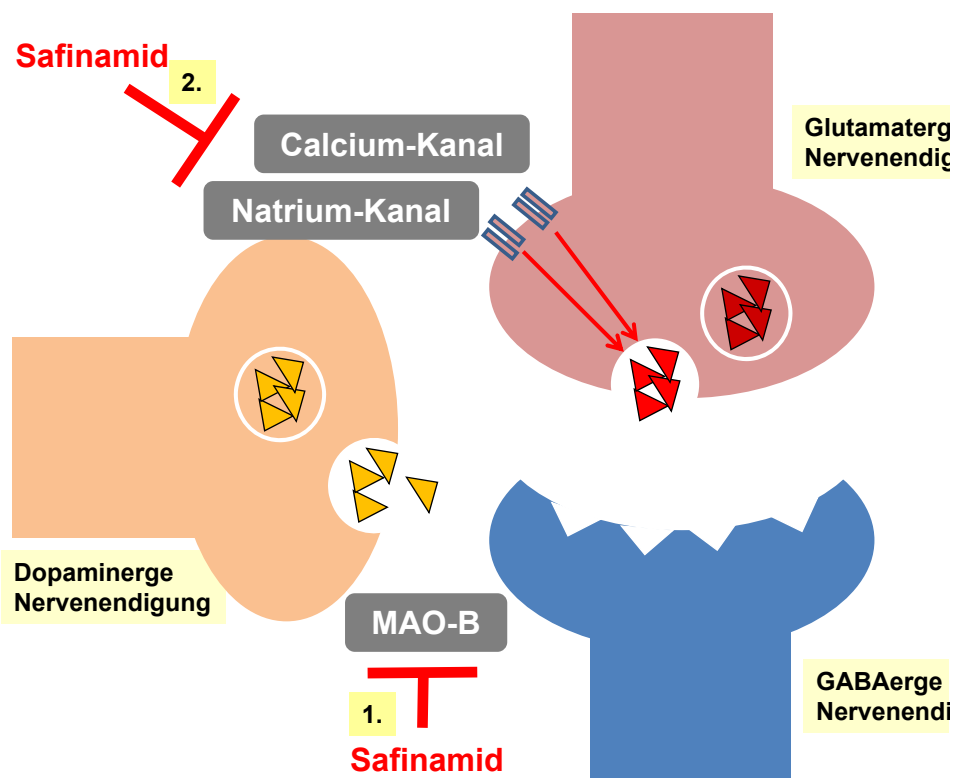
- gesteigerte Grundspannung der Skelettmuskulatur (muskulärer Rigor),
- Ruhetremor, der bei Bewegung abnimmt,
- Störung der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität).

Begleitsymptome sind Schmerzen, Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion sowie sexuellen Funktionen, psychische Symptome und kognitive Symptome bis hin zur Demenz. Als Ursache für die Parkinson-Symptome wird ein Mangel an Dopamin als Folge eines fortschreitenden Verlusts an Dopamin-haltigen Nervenzellen in der Substantia nigra angenommen. Neben dem nigrostriatalen dopaminergen System sind auch zahlreiche nicht-dopaminerge Neurotransmittersysteme am Krankheitsgeschehen beteiligt. Durch den Dopaminmangel gerät das Gleichgewicht mit anderen Neurotransmittern, wie Acetylcholin und Glutamat aus den Fugen. Dieses Ungleichgewicht führt zu Störungen, unter anderem in der Bewegungsausführung.

Nach wie vor stellt die Therapie des Parkinson-Syndroms eine symptomatische Behandlung dar, eine Heilung ist derzeit nicht möglich. Die medikamentöse Therapie von Morbus Parkinson stützt sich auf mehrere Säulen:

1. Levodopa in Kombination mit einem peripher wirkenden

ABBILDUNG 6: Safinamid (Xadago®) zeichnet sich durch einen dualen Wirkmechanismus aus



2. Decarboxylase-Inhibitor, z. B. Madopar®,
3. Hemmung der Methylierung von Dopamin und Levodopa durch Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase (COMT-Inhibitoren, z. B. Entacapon),
4. Verhinderung des Dopamin-Abbaus durch Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer, z. B. Rasagilin),
5. Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren (direkte dopaminerge Agonisten, z. B. Pramipexol),
6. Blockade striataler NMDA-Rezeptoren (z. B. Amantadin) sowie
7. Hemmung muscarinischer Rezeptoren mit zentral wirksamen Anticholinergika (m-Cholinozeptor-Antagonisten, z. B. Biperiden).

Trotz dieser Möglichkeiten treten immer wieder motorische Komplikationen auf. Es kommt zu sogenannten On-off-Phänomenen bei denen Patienten, vor allem zum Ende einer Dosis, plötzlich erstarren, als wenn ein Schalter umgelegt würde. Mit Safinamid (Xadago®) wurde eine weitere Therapieoption eingeführt, um dieses Phänomen anzugehen. Safinamid vereint das bekannte Prinzip einer Hemmung der

BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU SAFINAMID (XADAGO®):

- Safinamid wird als Begleittherapie zu Levodopa eingesetzt.
- Die Dosis wird mit 50 mg/Tag begonnen und kann bei Bedarf auf 100 mg/Tag gesteigert werden.
- Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis am folgenden Tag zur gewohnten Uhrzeit eingenommen werden.
- Die Einnahme sollte mit Wasser und kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.
- Da es sich um einen reversiblen MAO-B-Hemmer handelt, muss der Patient keine Tyramin-arme Diät einhalten.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen entsprechen denen eines MAO-B-Hemmers: Dyskinesien, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Angst, gastrointestinale Störungen, kardiovaskuläre Effekte.

MAO-B mit einer neuartigen Hemmung der Freisetzung von Glutamat (s. Abb. 6). Dabei verringert Safinamid die Glutamatfreisetzung durch Inhibition von Natrium- und Calcium-Kanälen.

Fazit:

Safinamid (Xadago®) stellt seit über zehn Jahren die erste Innovation für die Behandlung von Morbus Parkinson dar. Für die klinische Relevanz der zusätzlichen Hemmung der glutaminergen Überstimulation existieren allerdings keine überzeugenden Belege, so dass der Innovationscharakter dieser Substanz gegenüber z. B. Rasagilin fehlt. Der Preis für Safinamid liegt 40 Prozent über dem Preis des MAO-B-Hemmers Rasagilin. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erkennt der G-BA aufgrund des vom Hersteller eingereichten Dossiers keinen Zusatznutzen an und bemängelt, dass relevante Studien zur Bewertung des neuen Arzneimittels nicht eingeschlossen wurden.^{11,12}

Cangrelor (Kengrexal®) - gut steuerbarer Thrombozytenaggregationshemmer

Kengrexal® ist zugelassen als Thrombozytenaggregationshemmer. In Kombination mit ASS verabreicht, ist Cangrelor indiziert zur Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen. Kengrexal® eignet sich für Patienten, bei denen eine orale Therapie mit anderen P2Y₁₂-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist. Bei PCI werden verengte Koronargefäße mithilfe eines Katheters erweitert. Dies kann durch Implantation von Stents, Ballondilatation oder sogenanntem „Abfräsen“ erfolgen. Das Ziel dieser Interventionen ist es die Durchblutung des Herzmuskelgewebes wieder herzustellen. Die PCI gilt als sehr effektives Verfahren, allerdings können während des Eingriffs thrombotische Komplikationen auftreten. Um diese zu verhindern, werden Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Problematisch ist allerdings, dass die Wirkung von z. B. Clopidogrel verzögert eintritt, und seine Bindung an den P2Y₁₂-Rezeptor irreversibel ist. Auch schwankt die Bioverfügbarkeit des oral applizierten

Clopidogrels, so dass sein Wirkbeginn nicht genau vorhersehbar ist.

MÖGLICHKEITEN DER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMUNG:

- GPIIb/IIIa- Inhibitoren wie Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid
- COX-1-Hemmer Acetylsalicylsäure (ASS) und
- Hemmstoffe des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ wie Prasugrel, Clopidogrel, Ticlopidin und Ticagrelor

Cangrelor bindet wie Ticagrelor selektiv und reversibel an den P2Y₁₂-Rezeptor, um eine weitere Signalgebung und Plättchenaktivierung zu verhindern (s. Abb. 7).

Dabei ist Cangrelor gekennzeichnet durch die besondere chemische Nähe zu Adenosindiphosphat (ADP). Im Unterschied zu anderen P2Y₁₂-Antagonisten ist es kein Prodrug. Deshalb zeichnet sich Cangrelor durch einen schnellen Wirkungseintritt aus. Die HWZ beträgt drei bis sechs Minuten. Somit ist Cangrelor sehr gut steuerbar.

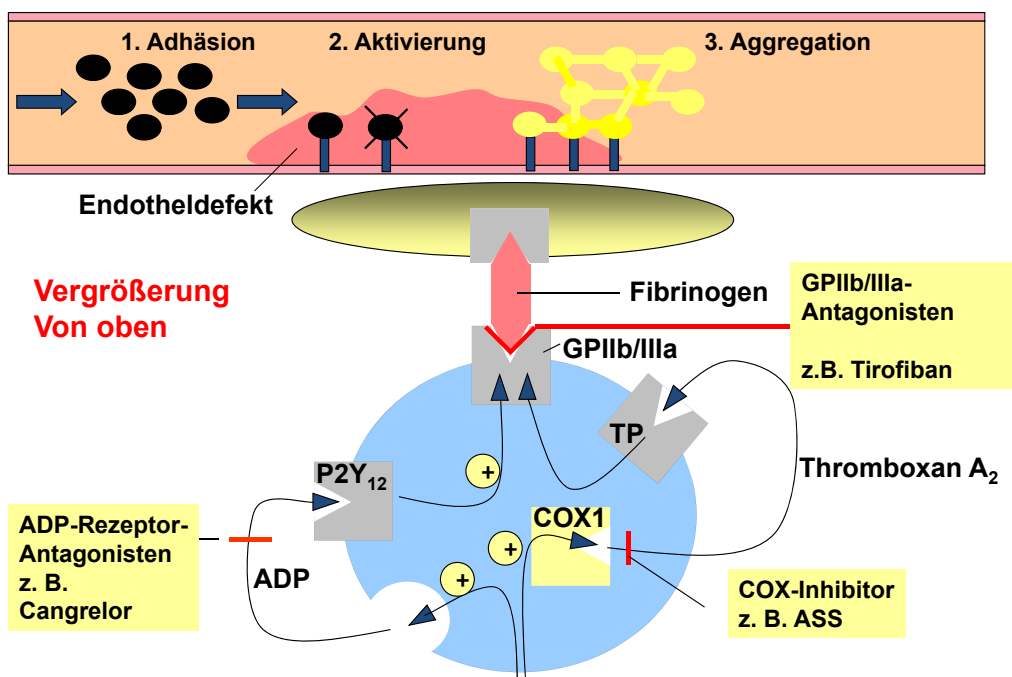
Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Cangrelor stellte der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) fest, dass die

BERATUNGSRELEVANTE HINWEISE ZU CANGRELOR (KENGREXAL®)

- Die Behandlung wird mit einer intravenösen Injektion in einer Dosis von 30 µg pro Kilogramm Körpergewicht eingeleitet, die innerhalb von maximal einer Minute abgeschlossen sein sollte. Daran schließen sich im Minutenabstand weitere Infusionen von jeweils 4 µg/kg Körpergewicht unmittelbar an.
- Diese Behandlungsabfolge sollte mindestens zwei Stunden lang vor der PCI erfolgen oder für die Dauer der PCI fortgesetzt werden.
- Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind leichte und mäßige Blutungen sowie Dyspnoe. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen ernsthafte und lebensbedrohliche Blutungen sowie allergische Reaktionen.

Inzidenz von Blutungen bei Cangrelor zwar höher ausfiel als bei Clopidogrel, dies aber in Anbetracht der besseren Wirksamkeit von Cangrelor zu erwarten war und durch die Tatsache, dass die Aktivität des neuen Wirkstoffs nach Ende der Infusion rasch abklingt, ausgeglichen werde.

ABBILDUNG 7: Angriffspunkte der Blutgerinnungshemmung



Fazit:

Cangrelor zeichnet sich durch einen schnellen Wirkeintritt aus. Die Steuerbarkeit ist im Vergleich zu Clopidogrel besser. Eine Anwendung kommt auch bei einer Clopidogrelresistenz in Frage. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie reduziert Cangrelor verglichen mit Clopidogrel nach 48 Stunden die Gesamtsterblichkeit und Ereignisse wie Myokardinfarkt, ischämiebedingter Revaskularisation und Stentthrombose signifikant. Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Blutungen und Atemnot. Es fehlt allerdings der Vergleich von Cangrelor mit den neueren, potenten Thrombozytenaggregationshemmern Ticagrelor oder Prasugrel, die beide Clopidogrel überlegen sind. Die Versorgung läuft nur über Krankenhaus-versorgende Apotheken. Eine Nutzenbewertung des G-BA liegt nicht vor.¹³

REFERENZEN & LITERATUR

- 1 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/125/#tab/beschluesse>
- 2 <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>
- 3 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/#tab/beschluesse>
- 4 arznei-telegramm 2015, Jg. 46, Nr. 11
- 5 arznei-telegramm 2015, Jg. 46, Nr. 11
- 6 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/#tab/beschluesse>
- 7 DAZ, Neue Arzneimittel 2015, Jg. 62, Nr. 11
- 8 <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201505-Keytruda.pdf>
- 9 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/#tab/beschluesse>
- 10 DAZ, Neue Arzneimittel 2015, Jg. 62, Nr. 12
- 11 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/#tab/beschluesse>
- 12 arznei-telegramm 2015, Jg. 46, Nr. 7
- 13 DAZ, Neue Arzneimittel 2015, Jg. 62, Nr. 10



Spezialist für Apotheken
in der ARZ Haan AG

ARZ
SERVICE

„Mit FlexZahlung erhalte ich mehr Freiraum bei der Finanzplanung.“

Frank Klesz /// Sonnen-Apotheke, Bergkamen ///
Apotheker und Kunde der ARZ Service GmbH

Überzeugen Sie sich selbst:

Wir errechnen kostenlos Ihren wirtschaftlichen Vorteil, den Sie beim Einsatz von FlexZahlung erzielen können.

Telefon: 02129 / 55 63-390

oder unter

www.arz-service.de/flexzahlung



/// VORGEZOGENE ZAHLUNGEN

Als Ihr zuverlässiger Partner der Rezeptabrechnung bieten wir Ihnen mit **FlexZahlung** ein effektives Liquiditätsmanagement und früheren Schutz vor Retaxationen. Rufen Sie jederzeit Ihre Abschlags- und Restzahlung bei uns ab – individuell, dann wenn Sie sie brauchen. Ein Mausklick genügt! Sichern Sie sich Ihre Flexibilität und optimieren dadurch beispielsweise die Einkaufskonditionen bei Ihren Lieferanten.

Sucht und Drogen – Ein Update

Im Jahr 2015 startet in Nordrhein-Westfalen der Aktionsplan Sucht als Nachfolge des Landeskonzepts gegen Sucht. Anlass genug, sich wieder einmal genauer mit dem Thema Sucht und Abhängigkeit auseinanderzusetzen. Der nachfolgende Artikel gibt Ihnen die Möglichkeit, sich über verschiedene Suchtformen, Suchtprobleme in bestimmten Zielgruppen, Therapieansätze, aber auch einige Besonderheiten wie Neuroenhancement oder Magic Mushrooms zu informieren.

Sucht ist nach Definition der WHO ein Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung, der schädlich für den Einzelnen und/oder die Gesellschaft ist und der durch den wiederholten Genuss einer natürlichen oder synthetischen Substanz hervorgerufen wird.¹

Man unterscheidet zwischen physischer und psychischer Abhängigkeit (zu den Symptomen vgl. Tabelle 1); oft treten aber beide Formen der Abhängigkeit in Erscheinung.

Fast alle suchterregenden Substanzen beeinflussen das Belohnungszentrum im Gehirn in der VTA-Region (ventral tegmental area) und dem Mandelkern (Nucleus accumbens). In diesen Gehirnarealen sitzt das Verarbeitungszentrum für Hunger, Durst und Sexualität. Durch eine Erhöhung der Konzentration von Dopamin

im neuronalen Spalt in dieser Region, durch verstärkte Ausschüttung oder verlangsamte Wiederaufnahme, vermitteln Drogen ein Glücksgefühl und damit das Wohlbefinden. Ecstasy, Kokain und Crack blockieren beispielsweise die Recyclingpumpe. Fast alle Suchtauslöser führen zu einer dauerhaften und mit geeigneten diagnostischen Methoden auch sichtbaren Veränderungen dieser Hirnstrukturen, so dass sich ein unüberwindbarer Zwang entwickelt, weiterhin das Suchtmittel zu konsumieren. Diesen Prozess des „Suchtlernens“ bezeichnen Experten als Craving. Das so aufgebaute Suchtgedächtnis muss im Rahmen einer Therapie beim Entzug überwunden, eine Entkopplung der Verknüpfung zwischen Droge, Belohnung und Wohlfühl erreicht werden – eine komplexe und langwierige Aufgabe,

weshalb es häufig zu Rückfällen kommt. Deshalb wird in Fällen der Opiatabhängigkeit häufig mit Substitutionsmitteln wie Methadon, L-Polamidon oder Buprenorphin gearbeitet.

Die Zahl der Rauschgifttodesfälle ist seit 2009 deutlich rückläufig, so starben an den direkten Folgen des Rauschgiftkonsums 2012 noch 944 Menschen, während im Jahr 2009 insgesamt 1.331 Drogentote zu beklagen waren.²

Doch nicht nur illegale Drogen, sondern auch Tabak, Alkohol und Arzneimittel bergen gesundheitliche Risiken und steigern das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Aktuelle Daten zu Substanzmissbrauch und -Abhängigkeit liefert die Deutsche Hauptstelle Sucht (DHS). Es wird bei substanzgebundenen Süchten zwischen Alkohol, Tabak, Medikamenten und illegalen Drogen unterschieden. Außerdem veröffentlicht die Deutsche Hauptstelle Sucht auch Daten zu Essstörungen und Glücksspielsucht. In Tabelle 2 sind einige aktuelle Zahlen zu substanzgebundenen Süchten zusammengestellt.

Arzneimittelmissbrauch

In der Apotheke spielt insbesondere das Thema Arzneimittelmissbrauch eine wichtige Rolle. Nach Apothekenbetriebsordnung hat das pharmazeutische Personal einem Arzneimittelmissbrauch entgegenzutreten. Zu den Substanzen, die eine erhöhte Sensibilität




Dr. Sylvia Prinz (Münster) leitet die Abteilung Weiterbildung der Apothekerkammer Westfalen-Lippe.

Dr. Constanze Schäfer (Düsseldorf) ist Leiterin der Abteilung Aus- und Fortbildung der Apothekerkammer Nordrhein.

TABELLE 1: Kriterien physischer bzw. psychischer Abhängigkeit

Physische Abhängigkeit	Psychische Abhängigkeit
<ul style="list-style-type: none"> • Leben dreht sich nur noch um Substanzgebrauch • Dosis des Suchtmittels muss ständig gesteigert werden (Kontrollverlust) • Toleranzentwicklung • Körperlicher Entzug beim Absetzen: <ul style="list-style-type: none"> • Schweißausbrüche • Zittern • Unruhe • Durchfall • Durst • Starke Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Innerer Zwang der Wiederholung • Kaum körperliche Entzugssymptome beim Absetzen • Symptome beim Absetzen häufig psychosomatischer Natur

TABELLE 2: Aktuelle Zahlen zu substanzgebundenen Süchten

		Männeranteil an Gesamtbevölkerung 18 bis 64 Jahre	Frauenanteil an Gesamtbevölkerung 18 bis 64 Jahre	Gesamtzahl
Prävalenz alkoholbezogener Störungen nach DSM-IV bei Erwachsenen von 18 bis 64 Jahren ⁴	Missbrauch	4,7 % Männer	1,5 % Frauen	Gesamtzahl: 1,6 Mio.
	Abhängigkeit	4,8 % Männer	2,0 % Frauen	Gesamtzahl 1,8 Mio.
Prävalenz der Tabakabhängigkeit nach DSM-IV bei Erwachsenen von 18 bis 64 Jahren ⁴	Abhängigkeit	12,5 % Männer	9,0 % Frauen	Gesamtzahl 5,6 Mio.
Prävalenz der Medikamentenabhängigkeit ^{5,6}	Abhängigkeit			Gesamtzahl 1,4 bis 1,5 Mio.
Abhängigkeit im Zusammenhang mit dem Konsum der illegalen Drogen Cannabis, Kokain oder Amphetamine im Alter von 18 bis 64 Jahren ⁴	Missbrauch			238.000
	Abhängigkeit			319.000

der Apothekenmitarbeiter für eventuelle Missbrauchsrisiken erfordern, zählen stark wirksame Schmerzmittel, Sedativa und Hypnotika, Tranquilizer, Stimulanzien (hier auch an Anorektika denken) oder Substanzen, die Halluzinationen auslösen können, entweder allein oder auch in Kombination mit anderen Substanzen. Dazu gehören eine Reihe nicht verschreibungspflichtiger Wirkstoffe wie Dextromethorphan, Loperamid oder Antihistaminika.

Besonders schwierig ist die Situation bezüglich der Benzodiazepine und der Z-Substanzen. Hier sind vor allem Frauen betroffen. Im Regelfall beginnt der Einstieg in die Abhängigkeit im mittleren Lebensalter. Typische Auslöser für die Erstverordnung von Benzodiazepinen sind Schlafstörungen ausgelöst durch das Leere-Nest-Syndrom, hohe Belastungen durch die Pflege kranker Angehöriger oder hormonelle Auswirkungen der Wechseljahre. Die Einnahme von Schlafmitteln ist gesellschaftlich weitgehend akzeptiert – dies belegt u. a. auch der Song „Das Leichteste der Welt“ von Silbermond⁷ – und durch die ärztliche Verordnung sogar legitimiert. Es ist eine unauffällige Sucht, die lange unentdeckt bleibt. Wenn es sich in der Regel auch um eine Niedrigdosisabhängigkeit handelt, die im therapeutischen

Rahmen liegt, handelt es sich dennoch um eine Sucht, die mit zahlreichen Problemen und Risiken behaftet ist, wie ein erhöhtes Sturzrisiko vor allem im Alter wegen Sedierung und Muskelrelaxation oder demenziellen Nebenwirkungssymptomen. Entzugssymptome beim Absetzen sind auch bei Low-dose-Patienten zu beobachten – vor allem der sogenannte Reboundeffekt, also ein verstärktes Auftreten der durch die Behandlung reduzierten Angst- und Schlafstörungssymptome. Außerdem steigert ein Teil der Patienten beim Auftreten zusätzlicher weiterer psychiatrischer Komorbiditäten eigenmächtig die Dosis und es kommt dann zur Hochdosisabhängigkeit. Betroffene Patienten zeigen dabei häufig Persönlichkeitsveränderungen und deutliche Symptome einer sowohl physischen als auch psychischen Abhängigkeit. Ebenso besteht für die Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon) ein Abhängigkeitsrisiko. Benzodiazepine und Z-Substanzen sollen zulassungsgemäß nur über einen kurzfristigen Zeitraum eingenommen werden, um eine Suchtentstehung möglichst von vornherein auszuschließen. Deshalb sollte bei der Erstverordnung auf die begrenzte Einnahmedauer, bei der wiederholten Vorlage entsprechender Rezepte in der Apotheke der Patient auf das

Suchtrisiko angesprochen werden. Falls Patienten ihren Arzneimittelmisbrauch verschleiern möchten, versuchen sie das Präparat von verschiedenen Ärzten verordnet zu bekommen, allerdings besuchen sie häufig weiterhin ihre Stammapotheke. Fällt in der Apotheke solch ein Verhalten auf, sollte Rücksprache mit dem bzw. den verordnenden Ärzten gehalten werden. Gelegentlich fälschen Patienten sogar die Rezepte.

Dextromethorphan (DMX) hat vor allem in Kombination mit CYP-2D6-Inhibitoren oder rezeptfrei erhältliche Antihistaminika eine euphorisierende und halluzinogene Wirkung. Dies wird auch im Internet in einschlägigen Foren³ diskutiert. Da vor allem Jugendliche diese Kombinationen von DMX und z. B. dem inzwischen verschreibungspflichtigen Chinin oder Cimetidin nutzen, ist hier besondere Aufmerksamkeit geboten. Gleiches gilt auch für Loperamid, das inhaliert oder sublingual in Kombination mit Chinin oder Verapamil eingenommen wird – hier könnte z. B. von einem Familienmitglied eine Tablette in die Hand von Jugendlichen gelangen, wie ein Opiat wirkt. Häufig werden NSAR oder andere nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel missbräuchlich eingesetzt. Folgen können der medikamenteninduzierte Kopfschmerz, aber auch Nieren- und Leberschäden sein. Ebenfalls nicht unkritisch zu sehen ist die Abhängigkeit von lokalen α -Sympathomimetika in Nasensprays, die zum einen Reboundeffekt auslösen können und zugleich das Epithel schädigen.

In der Apotheke sollte bei der Empfehlung und Beratung zur Selbstmedikation die sogenannte 4-K-Regelung beachtet werden:⁸

- klare Indikation
- kleinste mögliche Dosis
- kurze Anwendung
- kein abruptes Absetzen.

Hierbei, aber auch bei der Ansprache und Betreuung von Patienten zum Arzneimittelmisbrauch ist eine offene und ehrliche Kommunikation wichtig. Ohne eine vertrauensvolle Gesprächsbasis wird sich kaum ein Erfolg einstellen. Wichtig dabei ist, dass keine Schuldzuweisungen erfolgen oder persönliche Ansichten des Beraters einfließen. Fühlt sich der Patient

DIE MOTIVATIONALE KURZ-INTERVENTION BESTEHT AUS FOLGENDEN SCHRITTEN⁹:

- Rückmeldung geben
- Alternativen zeigen
- Hinweise und Information anbieten
- Mitgefühl entgegenbringen
- Eigenverantwortung deutlich machen
- Neues Selbstvertrauen geben

angegriffen, wird er sich dem Gespräch verweigern. Als eine Methode hat sich bei dieser Patientengruppe deshalb die motivationale Kurzintervention oder die motivierende Gesprächsführung bewährt. Zum einen hat man so die Möglichkeit herauszufinden, in welchem Stadium der Patienten sich gerade befindet, zum anderen wird der Patient zur Eigeninitiative angeregt.

Sucht im Alter

Auch wenn in der Suchtstatistik Menschen ab 65 Jahre nicht mehr berücksichtigt werden, existiert das Thema Sucht auch in höherem Alter. Die Zahl Suchterkrankter im Rentenalter, die mit illegalen Drogen Erfahrung haben, ist vermutlich verschwindend gering. Man schätzt jedoch, dass rund zwei Drittel der medikamentenabhängigen Menschen in Deutschland über 65 Jahre sind.¹⁰ Rund 1,1 bis 1,2 Mio. Menschen sind allein von den oben bereits erwähnten Benzodiazepinderivaten und Z-Substanzen abhängig.¹¹ Das Thema Suchterkrankungen im Alter wird deshalb auch im Projekt „Gesund älter werden“ (2012)¹² berücksichtigt. Im Ziel 10 „Die psychische Gesundheit älterer Menschen ist erhalten, gestärkt bzw. wiederhergestellt“ wird auf das Thema ausführlich eingegangen. Während im Pflegebereich bislang Arzneimittelabhängigkeit nicht weiter thematisiert wird, obgleich viele ältere Menschen Benzodiazepin- oder Z-Substanzen-abhängig sind, werden Alkohol und Tabak – selbst gelegentlicher Genuss – selten bis gar nicht toleriert. Insbesondere Menschen mit einer Drogenkarriere, die ja zumeist polytoxikoman verläuft und parallel auch zahlreiche (soziale) Lebensbrüche mit sich bringt, haben

ABBILDUNG 1: Schwangere sollten während der gesamten Schwangerschaft auf Alkohol verzichten. Foto: Marco2811/Fotolia.com



Foto: Marco2811/Fotolia.com

große Schwierigkeiten im Fall einer Pflegebedürftigkeit einen geeigneten Heimplatz zu finden. Vereinzelt starten erste Projekte, die speziell auf die Bedürfnisse dieser Zielgruppe ausgerichtet sind.¹³

Arzneimittelmissbrauch und Sucht in Schwangerschaft bzw. Stillzeit

Eine weitere, sehr sensible Gruppe sind Schwangere und Stillende, da viele Arzneistoffe und Suchtmittel die Plazenta passieren und in die Muttermilch übertreten. Einige Substanzen können das Kind schädigen, andere haben in umfangreichen

Studien (bisher) keine fruchtschädigende Wirkung gezeigt. Im Folgenden werden die Auswirkungen in Schwangerschaft und Stillzeit von ausgewählten, häufig konsumierten Suchtmitteln behandelt.

Alkohol

Etwa 15 bis 30 Prozent aller Frauen in Europa trinken trotz einer bestehenden Schwangerschaft wiederholt Alkohol. Allein in Deutschland werden schätzungsweise 2.000 bis 4.000 Neugeborene mit einer Alkoholspektrumsstörung (FASD) geboren.¹⁴ Alkohol fördert Fehlbildungen

TABELLE 3: Die häufigsten Symptome der Alkoholembryo bzw. -fetopathie¹⁴

Symptome	Häufigkeit bei Syndromträgern
Prä- und postnataler Minderwuchs	98 %
Kraniofasziale Dysmorphie: fließende, schmale Stirn, tiefer Haaransatz	95 %
Statomotorische und geistige Retardierung	89 %
Mikrozephalie	84 %
verlängertes, konvexes Philtrum	80 – 90 %
Dysproportionierte Verminderung des Fettgewebes	80 %
Kiefer: Mikrogenie, Retrogenie	74 %
Hyperaktivität	68 %

und Hirnschädigungen beim Fetus. Hierbei steigt das Fehlbildungsrisiko mit der Dauer und der Stärke des Alkoholkonsums der Mutter. Das Fetale Alkoholsyndrom (FAS) ist die schwerwiegendste Form der alkoholbedingten Schädigung. Sie äußert sich in Wachstumsstörungen, körperlichen Missbildungen und geistigen sowie seelischen Behinderungen. Die häufigsten Symptome einer Alkoholembryo bzw. -fetopathie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Da bereits geringe Mengen an Alkohol das Kind gesundheitlich beeinträchtigen können, muss während der gesamten Schwangerschaft auf Alkohol verzichtet werden. Ein Schwellenwert existiert nicht. Aber: Frauen, die aufgrund ihres Alkoholkonsums ein Kind mit einem fetalen Alkoholsyndrom geboren haben, können bei Alkoholabstinenz in einer erneuten Schwangerschaft ein gesundes Kind bekommen.

Nikotin

Etwa 30 bis 35 Prozent aller Frauen im gebärfähigen Alter und ca. 25 Prozent aller Schwangeren rauchen. Im Tabakrauch befinden sich eine Vielzahl an Schadstoffen, wie beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe und Alkaloide. Nikotin passiert die Plazenta und wirkt dabei vasokonstriktorisch. Dies führt zu Durchblutungsstörungen der Plazenta und der Fetus ist während der gesamten pränatalen Entwicklung gefährdet.

Das Rauchen in der Schwangerschaft kann je nach Umfang des Konsums zu verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen führen, wie z. B. Erhöhung des Spontanabort- und des Frühgeburtsrisikos, niedriges Geburtsgewicht und Erhöhung der perinatalen Mortalität.^{14,15} Wenn Raucherinnen in der Frühschwangerschaft das Rauchen aufgeben, können sie normalgewichtige Kinder zur Welt bringen.

Drogen

Der Drogenmarkt ist komplex und dynamisch. Neben pflanzlichen Drogen drängen immer mehr synthetische Stoffe auf den Markt. Werden derartige psychoaktive Substanzen von Schwangeren konsumiert, können diese auf das ungeborene Kind mit unterschiedlichen Folgen einwirken. Das Neugeborene kann unter Entzug bzw. an einer Intoxikation leiden oder es

TABELLE 4: Folgen des Drogenkonsums von Schwangeren für das Kind¹⁵

Symptome	Häufigkeit bei Syndromträgern
Amphetamine	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrozephalie • Intrauterine Wachstumsverzögerung • Hirninfarkt • Entzugserscheinungen
Cannabis (Haschisch, Marihuana)	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Einfluss auf Dauer der Schwangerschaft, Geburt und Geburtsgewicht • Keine embryo- bzw. fetotoxische Reaktion
Cocain	<ul style="list-style-type: none"> • Vasokonstriktorische Wirkung • Durchblutungsstörungen der Plazenta und Minderdurchblutung der fetalen Organe • Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit, Totgeburt, Wachstumsrückstand, Mikrozephalie, Verhaltensstörung, Urogenitalfehlbildung
Coffein	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der motorischen Aktivität des Feten • Steigerung der Herzfrequenz • Erhöhte Gefahr der Abortneigung ab einer Menge von über 600 mg pro Tag, der intrauterinen Wachstumsretardierung des Fetus und für eine Frühgeburt • Keine embryotoxische Coffein-Schädigungen
Heroin	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Risiko einer Frühgeburt und der perinatalen Mortalität, durch Infektionen der Mutter; Häufige Begleiterkrankungen während der Schwangerschaft: Venerische und parasitäre Erkrankungen, Abszesse, Thrombophlebitiden, Hepatitiden, HIV-Infektionen, Gestosen • Hemmung des intrauterinen Wachstums des Feten • Teratogenität wird unter Heroin nicht beobachtet • Problem unter der Geburt: mütterliche und kindliche Entzugserscheinungen
Lysergsäurediethylamid (LSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Eine spezifische embryotoxische Wirkung ist nicht bekannt

kann zu zell- und organotoxischen Wirkungen kommen, die zu Missbildungen und Entwicklungsstörungen führen. In Tabelle 4 sind mögliche Folgen der Drogeneinnahme während der Schwangerschaft für eine Auswahl an gängigen Drogen aufgelistet.

Drogenentzug in der Schwangerschaft

Die Drogenabhängigkeit von Schwangeren birgt mehrere Probleme. Einerseits stellt der Drogenkonsum eine Gefahr für die Gesundheit von Mutter und Kind dar. Andererseits ist der Entzug eine besondere körperliche und psychische Belastung für die werdende Mutter, die auch Auswirkungen auf das Ungeborene hat. Ein Drogenentzug während der Schwangerschaft muss daher immer unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden.

Der Entzug von Drogen wie Amphetamin, Crack, Ecstasy und Cocain kann sofort ohne starke körperliche Entzugserscheinungen durchgeführt werden. Dennoch sollte wegen der psychischen

Abhängigkeit professionelle Hilfe in Anspruch genommen werden. Ein langsames Absetzen ist bei Opiaten, wie Heroin, Opium und Morphin erforderlich. Bei einer Opiatabhängigkeit wird meist eine Substitutionsmedikation mit Methadon oder Buprenorphin unter medizinischer Begleitung empfohlen.¹⁴ Unter Substitutionsmedikation kann im Übrigen gestillt werden, wenn keine anderen Faktoren wie Erkrankung oder massive psychische Probleme der Mutter, die das Säuglingswohl gefährden, bestehen.

Sucht und Arbeitsplatz

Psychische Belastungen am Arbeitsplatz können eine Sucht begünstigen, vor allem immer dann, wenn Mobbing, unklare Arbeitsstrukturen oder prekäre Arbeitsverhältnisse Stress und Überforderung auslösen. Im Zusammenspiel mit der persönlichen Lebenswelt des Einzelnen – Kindererziehung, Versorgen von

Pflegebedürftigen, Lebenskrisen wie Tod des Partners, Trennung oder ähnlichem – können die beruflichen Belastungen nicht mehr abgefedert werden. Die Folge können zum Beispiel Schlafmangel, Herzrasen oder Nervosität sein. Der Griff zum Glas Alkohol um „Runterzukommen“, der Griff zur Tablette um „endlich mal wieder schlafen zu können“ werden in solchen Situationen als helfend oder befreiend empfunden. Geschieht dies regelmäßig, so gewöhnt sich der Körper an „sein Entspannungsmittel“, im Gehirn verändern sich bestimmte Strukturen und der erste Schritt in die Abhängigkeit ist gegangen.

Auch wenn bereits ein riskanter Konsum von Alkohol oder der übermäßige Gebrauch von Arzneimitteln meist einen negativen Einfluss auf die Arbeitsleistung des Menschen haben, ist dies selten ein Grund für eine sofortige Kündigung. Zwar hat der Arbeitgeber darauf zu achten, dass durch den Betroffenen andere Mitarbeiter des Betriebs nicht gefährdet werden, aber er hat zugleich auch eine Fürsorgepflicht gegenüber dem Betroffenen selbst. So schreibt das Arbeitsschutzgesetz in § 5 vor, dass der Arbeitgeber „durch eine Beurteilung der für die Beschäftigten mit ihrer Arbeit verbundenen Gefährdung zu ermitteln“ und dabei auch, so Abs. 6, die „psychischen Belastungen bei der Arbeit“ zu berücksichtigen hat.¹⁶ Gleichzeitig gehört es zu den Arbeitgeberpflichten präventiv zur Gesunderhaltung seiner Mitarbeiter beizutragen. Der Arbeitgeber sollte bei einem Verdacht auf Sucht oder Missbrauch auf jeden Fall intervenieren. Dazu sind – unter Umständen auch mehrfach – Gespräche des Vorgesetzten bzw. eines Personalverantwortlichen mit dem Betroffenen über den vermuteten Missbrauch und der damit verbundenen Pflichtverletzung durch den Arbeitnehmer zu führen. Kommt es zu weiteren Auffälligkeiten oder werden Hilfeangebote nicht genutzt, kann es schließlich zur Kündigung kommen.

Neuroenhancement

Ebenfalls ein Thema mit deutlichem Bezug zur Arbeitswelt ist Hirndoping oder Neuroenhancement. Damit bezeichnet man den Gebrauch von (verschreibungspflichtigen) Substanzen zum Zweck der Steigerung der geistigen Fähigkeit wie

ABBILDUNG 2: Stress und Überforderung am Arbeitsplatz können eine Sucht begünstigen.



Foto: Marco2811/Fotolia.com

Konzentration oder Wachheit durch einen Gesunden. In einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)¹⁷ aus dem Jahr 2009 ist folgendes zu lesen: „Von der Wirkung von Medikamenten auf Patienten mit spezifischen Krankheiten auf die Wirkung bei Gesunden im Sinne des Neuroenhancements zu schließen, ist fahrlässig und wissenschaftlich nicht zu vertreten.“ Zur Steigerung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder vor und in Prüfungsphasen greifen Menschen jedoch zu entsprechenden Präparaten. Im DAK-Gesundheitsreport 2009¹⁸ wurde eine Umfrage veröffentlicht, wonach bereits jeder 20. Arbeitnehmer derartige Mittel zur Leistungssteigerung eingenommen hat. Aber auch im Sport werden solche Substanzen durch Athleten angewandt. Bei Leistungssportlern fallen die Wirkstoffe unter das Dopingrecht, im Breitensport handelt es sich „lediglich“ um einen Arzneimittelmisbrauch. Durchweg problematisch ist in allen Fällen, dass es sich um eine Anwendung entsprechender Präparate ohne Zulassung für diese Indikation, also einen Off-Label-Use handelt, auf wenn ein Arzt die Präparate verordnet. Allerdings sind die Wirkstoffe auch auf dem Schwarzmarkt erhältlich. Typische Substanzen sind Amphetamine, Modafinil (Vigil®), Methylphenidat (Ritalin®) und Substanzen, die zur Behandlung

von Alzheimer-Demenzen eingesetzt werden wie Piracetam oder Donepezil.

Amphetamine machen „high“ und sorgen für erhöhte Wachsamkeit und Konzentration, eine Kombination ideal für das Militär. In der US-Armee wurden diese Tabletten als „go-pills“ bezeichnet, wie zahlreichen Zeitungsartikeln der amerikanischen Presse zu entnehmen ist (z. B.¹⁹). Während des Zweiten Weltkriegs litten nach Einnahme der Amphetamine amerikanische Soldaten unter massiven Schlafstörungen, die in der Regel nur durch die Gabe von Schlafmitteln reguliert werden konnten, sowie unter Psychosen und Halluzinationen. Diese Folgen sind unter Modafinil, das gegen Narkolepsie zugelassen ist, weniger ausgeprägt und auch der Effekt des „high“-Seins fällt weg. Amphetamine und Modafinil steigern als Stimulanzien die Konzentration der Neurotransmitter Dopamin und Nordrenalin im synaptischen Spalt, was die Steigerung von Wachheit und Motivation bewirkt; wer motiviert ist, lernt schneller und ist leistungsfähiger. Es gibt Untersuchungen, wonach die Wirkung des Coffeins in einer Tasse Kaffee der Wirkung einer Dosis Modafinil vergleichbar ist.²⁰

Mit Methylphenidat erhoffen die Anwender den Antrieb zu steigern, wacher zu sein und schneller und besser Informationen aufnehmen zu können. Dabei reduziert sich der Appetit und es kommt

meist zur Gewichtsabnahme. Bei Methylphenidat handelt es sich um ein indirektes Sympathomimetikum mit einer hohen Blut-Hirnschrankengängigkeit. Im Rahmen der ADHS-Therapie wird jedoch auch bei längerfristiger Anwendung keine Suchtgefahr beobachtet. Methylphenidat hemmt die Transporter für Dopamin und Noradrenalin. Deshalb verbleiben die Transmitter länger im Spalt und können dort Rezeptoren besetzen. Ein erhöhter Dopaminspiegel im synaptischen Spalt sorgt für eine bessere Kurzzeitspeicherung von Informationen und beschleunigt die Überführung in das Langzeitgedächtnis. Gleichzeitig steigert sich durch die geringere Dopaminkonzentration in der Zelle die Konzentrationsfähigkeit. Methylphenidat bindet zudem an Serotoninrezeptoren als Agonist am 5-HT_{1A} (bei Stimulation: Angstregulation, Blutdrucksenkung, Regulation von Schlaf- und Nahrungsbedürfnis) und 5-HT_{2B} (bei Stimulation:

Vasodilatation). Ob jedoch tatsächlich die Gedächtnisleistung durch die Einnahme dieser Wirkstoffe gesteigert wird, ist bislang nicht eindeutig nachweisbar.²¹

Auch Antidepressiva, hier sehr häufig Fluoxetin, werden wegen der Verringerung des Schlafbedürfnisses und der stimungsaufhellenden Wirkung als Neuroenhancer eingesetzt. Zusätzlich steigert dieser Wirkstoff die Aggressivität. Ganz ruhig hingegen müssen insbesondere die Streicher im Orchestergraben sein. Gut ein Drittel der Musiker nehmen deshalb Propanolol oder Metoprolol ein. Selbst in medizinischen Lernforen wird unter Studenten der Humanmedizin offen über Beta-blocker zur Bekämpfung der Prüfungsangst diskutiert.²² Da kaum Studien oder Erfahrungen zum Einsatz der Substanzen als Neuroenhancer bekannt sind, ist auch eine Beurteilung der möglicherweise damit verbundenen Risiken schwierig. Im Gegensatz zu einer indikationsgerechten

Anwendung der Wirkstoffe, bei der der Arzt zwischen der gewünschten Wirkung und den damit verbundenen Risiken abwägen kann, ist dies beim Einsatz als Lifestyle-Droge nicht möglich. Das Abhängigkeitsrisiko nimmt von Antidepressiva über Antidementiva, Modafinil, Methylphenidat bis hin zu den Amphetaminen zu.

Da sich insgesamt eine stärkere Medikalisierung der Gesellschaft zeigt, ist es eine Public-Health-Aufgabe dem Neuroenhancement entgegen zu treten. Neben der Aufklärung über die möglichen Risiken, müssen aber auch Work-Life-Balance, Leistungsdruck, Chancengleichheit und Zugang zu Bildung als Präventionsansätze durch Politik und Gesellschaft verfolgt werden. Aber auch für die Apotheke ergibt sich aufgrund der Apothekenbetriebsordnung ein Handlungsbedarf, da es sich um einen Arzneimittelmisbrauch handelt. Für die Anwender besteht schließlich ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsrisiko,

TABELLE 5: Beispiele für Naturdrogen und ihre Inhaltsstoffe (neben pharmazeutischer Fachliteratur nach^{3,24})

Drogengruppe	Beispiele	Hauptinhaltsstoffe	Wirkung	Sonstiges
Nachtschattengewächse	Engelstropfpete Toloache Bilsenkraut Glockenbilsenkraut Duboisia	Tropanalkaloide Atropin Scopolamin Hyoscyamin	Halluzinationsmuster: „Hexenflug“; verstärkte sensorische Wahrnehmung	Hohes Vergiftungsrisiko, tiefer Schlaf, oft „Kater“
Kakteen	Peyote (Button, Mescalinknopf) San Pedro Echinocereus Mamillaria	Mescaline	Optische Halluzinationen, ähnlich LSD Entrückung besondere Farberlebnisse	„Kater vor dem Rausch“, z. T. Flashbackpsychosen
Muskatnussgewächse	Muskatnuss	Myristicin Elemicin Safrol	Halluzinationen Myristicin → Methylenedioxyamphetamin (MDA) Elemicin → Trimethoxyamphetamin (TMA) Safrol → Methylenedioxyamphetamin (MDMA = Ecstasy)	Safrol ist lebertoxisch
Cannabis	Cannabis = Blattdroge Marihuana = getrocknete, zerkleinerte Blüten- oder fruchttragende Triebspitzen Haschisch = unverändertes Harz	Cannabinoide	Relativ milde Halluzinogen Euphorie, Wahrnehmungsveränderungen Gesteigertes Wohlbefinden Verändertes Zeiterleben	Depersonalisierung Flashback-Psychosen möglich
Lysergsäureamid	z. B. in Spice	Lysergsäurehydroxyethylamid (Indolalalkaloide)	psychotrope Wirkung; ähnlich wie Cannabis, erst euphorisierend und enthemmend, dann sedierend	
Pilze	Fliegenpilz Spitzkegeliger Kahlkopf Andere Psilocybe-Arten, sog. „Magic Mushrooms“	Muscarin, Ibotensäure, Muscimol (Fliegenpilz)	Traumsequenzen (Fliegenpilz) Mildere Halluzinationen als LSD (Spitzkegeliger Kahlkopf, Magic Mushrooms)	Fliegenpilz-Vergiftungen möglich (tödliche Dosis liegt um 100 g Frischpilz)
Tierische Halluzinogene	Krötensekret von Aga-Kröte (Bufo marinus), Erd-Kröte (Bufo bufo), Wechselkröte (Bufo viridis), Kreuzkröte (Bufo calamita)	Dimethyltryptamin 5-Methoxy-DMT	optische Halluzinationen	Lecken und rauchen

vielleicht sogar bislang nicht abschätzbare gesundheitliche Folgen durch die medizinisch unbegründete Einnahme der für schwerwiegende Erkrankungen zugelassenen Arzneimittel.

Naturdrogen

Neben der bekanntesten Naturdroge Cannabis werden zahlreiche andere Kräuter, Pilze oder auch Krötensekrete zur Bewusstseinerweiterung geraucht oder oral aufgenommen. Nach einer Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung aus dem Jahr 2004 haben etwa ein Viertel der 12- bis 25-jährigen schon einmal Cannabis konsumiert und etwa vier Prozent Erfahrungen mit anderen Naturdrogen gesammelt. Das Internet bietet reichlich Informationen zum Naturdrogengebrauch, die von einem „sicheren“ Genuss bis hin zu ausführlichen Darstellungen der individuell sehr unterschiedlich empfundenen Wirkungen berichten. Von den Konsumenten werden sie meist als relativ ungefährlich eingestuft. Da aber der Gehalt der Inhaltsstoffe stark schwanken kann, besteht nicht selten das Risiko einer Überdosierung, denn zu den konsumierten Naturdrogen gehören die Häute von Fliegenpilzen genauso wie Atropa Belladonna. Eine Auswahl von Naturdrogen und ihren Inhaltsstoffen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

REFERENZEN & LITERATUR

- 1 www.gbe-bund.de/gbe10/f?f=Definition_Abhaengigkeit_8554D (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 2 Stempel K. Rauschgiftlage 2011. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). Jahrbuch Sucht 2014. Lengerich 2014
- 3 www.land-der-traeume.de (Berichte von Anwendern, User-Plattform) (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 4 Pabst A et al. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. In: Sucht, 59(6)/2013, 321-331
- 5 Soyka M et al. Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? In: Der Nervenarzt. 76 (1)/2005, 72-77
- 6 Glaeske G. Medikamente – Psychotrope und andere Arzneimittel. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). Jahrbuch Sucht 2013. Lengerich 2013
- 7 Silbermond. Song „Das Leichteste der Welt“,

AKTUELLE INFORMATIONEN IM INTERNET



- Sucht und Arbeitsplatz:
- www.sucht-am-arbeitsplatz.de
- Sucht im Alter:
- www.unabhaengig-im-Alter.de
 - www.alter-sucht-pflege.de
- Magic Mushrooms und andere Naturdrogen:
- www.drugcom.de Drogenportal der BZgA
 - www.jugend-hilft-jugend.de Hamburger Fortbildungsinstitut für Drogen und AIDS
 - www.drug-infopool.de Pflanzen- und Pilzabbildungen von gängigen Drogen
 - www.land-der-traeume.de Berichte von Anwendern, User-Plattform
- Neuroenhancement:
- <http://de.drogen.wikia.com/wiki/Kategorie:Nootropikum>

2016

- 8 BAK (Hrsg). Leitfaden der Bundesapothekerkammer (BAK): Medikamente: Abhängigkeit und Missbrauch. Ein Leitfaden für die apothekerliche Praxis. 2011. Download unter: <https://www.abda.de/service/termine/terminarchiv/symposium-2008-medikamente-abhaengigkeit-und-missbrauch/> -> Download aufrufen (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 9 Marzinzik K, Fiedler A. MOVE – motivierende Kurzintervention bei konsumierenden Jugendlichen. BZgA, Köln 2005
- 10 DHS (Hrsg). Medikamentenabhängigkeit – suchtmedizinische Reihe Band 5. Köln 2013, 27
- 11 Glaeske G. Medikamente – Psychotrope und andere Arzneimittel. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). Jahrbuch Sucht 2013. Lengerich 2013
- 12 http://gesundheitsziele.de/cgi-bin/render.cgi?__cms_page=nationale_gz/gesund_aelter (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 13 www.alter-sucht-pflege.de (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 14 Schaefer C et al. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 8. Auflage, 2012
- 15 Friese K et al. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 8. Auflage, 2016
- 16 Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz - ArbSchG); Stand 31.8.2015. Download unter www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/arbschg/gesamt.pdf (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 17 DGGPN (Hrsg). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGGPN) zum Gebrauch von Neuroenhancement. Stellungnahme 13/24.11.2009
- 18 DAK Gesundheitsreport 2009. Analyse der Arbeitsfähigkeitsdaten. Schwerpunktthema Doping am Arbeitsplatz. https://www.dak.de/dak/download/Gesundheitsreport_2009-1117016.pdf (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 19 Bonné J. Go pills – A war on drugs? Download unter: http://www.nbcnews.com/id/3071789/ns/us_news-only/t/go-pills-war-drugs/#.VImS-HeAhnU (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 20 Wesensten NJ et al. Performance an alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. J. Sleep Res. 2005, 255-266
- 21 Quednow BB. Neurophysiologie des Neuro-Enhancements: Möglichkeiten und Grenzen; Suchtmagazin 2/2010, 19-26
- 22 <http://www.medi-learn.de/foren/archive/index.php/t-36433.html> (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 23 www.drugcom.de (Drogenportal der BZgA) (letzter Aufruf 13.10.2016)
- 24 www.drug-infopool.de (Pflanzen- und Pilzabbildungen von gängigen Drogen) (letzter Aufruf 13.10.2016)