

# pharmazie *im fokus*

01/2009

## VORSCHAU

- > Editorial S.01
- > Lactoseintoleranz und Arzneimittel S.02
- > Arzneimittelhaltige Pflaster S.03
- > Kurzmitteilung S.03
- > Wussten Sie schon...? S.04

## EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser, die Spitalleitung hat angekündigt, dass in diesem Jahr ein Entscheid fallen soll, ob und auf welches Qualitätsmanagementsystem (QMS) sich das Universitätsspital Basel verständigen will.

Beim Thema Qualitätsmanagement denkt man vielfach «ISO» oder «ISO-Zertifizierung» und setzt dies gleich mit QMS. Dabei steht die Abkürzung ISO für «International Organization for Standardization», einen Zusammenschluss der nationalen Standardisierungsbehörden von inzwischen 157 Ländern. Diese Organisation erarbeitet internationale Standards z.B. für Transporttechnik, Medizinprodukte u.v.m. Mit Qualitätsmanagementsystemen befasst sich von diesen Standards die ISO 9000-Reihe, besonders die ISO 9001:2008 «Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen».

Weiter gefasst sind Systeme zum «total quality management» (TQM) mit einer auf der Mitwirkung aller Mitglieder einer Organisation beruhenden Führungsmethode, die Qualität in den Mittelpunkt stellt und durch Zufriedenstellung der Kunden auf langfristigen

Geschäftserfolg, sowie auf Nutzen für die Mitglieder und die Gesellschaft zielen. Zu diesen TQM-Systemen zählt auch das Modell der EFQM «European Foundation for Quality Management», das sowohl von der Universität Basel, als auch vom Bereich Medizinische Querschnittsfunktionen des USB genutzt wird.

In der Spital-Pharmazie haben wir zudem ein Qualitätsmanagementsystem auf der Basis der GMP-Anforderungen (good manufacturing practice) etabliert, dessen Schwerpunkt auf der qualitativ hochwertigen Herstellung, Lagerung und Lieferung von Medikamenten liegt. Mit der neuen ICH Q10-Richtlinie beginnt nun die Zusammenführung von GMP-Belangen und Anforderungen des ISO 9001-QMS. Die Sicherstellung der Qualität unserer Leistungen bleibt unser erklärtes Ziel für die Versorgung mit Arzneimitteln.

Ich wünsche Ihnen im Namen der gesamten Spital-Pharmazie viel Spass beim Lesen der aktuellen Ausgabe mit interessanten Artikeln zur Lactoseintoleranz und zu Arzneimittelhaltigen Pflastern.

Stefanie Deuster

## Impressum

### HERAUSGEBER

Spital-Pharmazie,  
Universitätsspital Basel  
Spitalstrasse 26, CH-4031 Basel  
Telefon: +41 61 265 29 10  
Fax: +41 61 265 32 75  
e-mail : spitalpharmazie@uhbs.ch  
www.spitalpharmazie-basel.ch



### REDAKTION

Dr. Herbert Plagge  
Delia Bornand  
Manuela Kajszika  
Dr. Stefanie Deuster

### AUFLAGE

1000 Stück

Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit Genehmigung des Herausgebers.

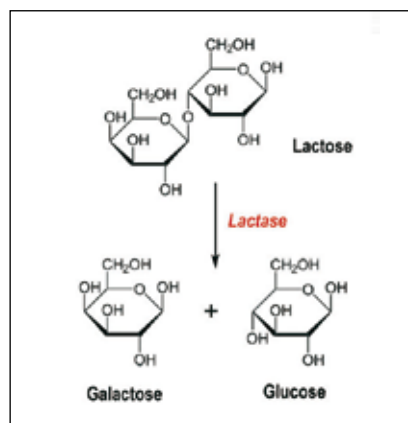
 **Universitätsspital  
Basel**

# LACTOSEINTOLERANZ UND ARZNEIMITTEL

H. PLAGGE

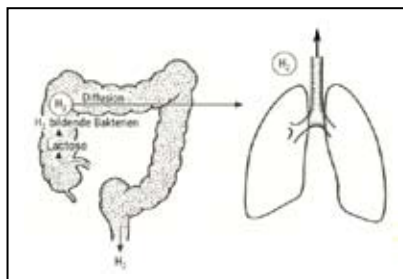
Lactose (Milchzucker) ist ein aus den Bestandteilen Glucose und Galactose bestehendes Disaccharid, welches in der Milch fast aller Säugetiere und somit auch in Milchprodukten wie Käse, Joghurt etc. enthalten ist. Aufgrund seiner Inertheit wird Lactose auch häufig als Hilfsstoff in der Arzneimittelherstellung eingesetzt.

Lactose kann nicht direkt im Dünndarm resorbiert und verwertet werden, sondern muss zuvor durch das spezifisch wirkende, in den Enterocyten des Bürstensaums lokalisierte Enzym Lactase in die Einzelkomponenten gespalten werden (Abb. 1).



**Abbildung 1:**  
Enzymatische Lactosespaltung

Eine verminderte oder fehlende Lactaseaktivität bewirkt durch Fermentation der Lactose im Dickdarm die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren und Gasen wie Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff. Zusätzlich führt die ungespaltene Lactose aufgrund der osmotischen Wirkung zum Wassereinstrom in das Darmlumen. In der Folge können gastrointestinale Symptome wie Flatulenz, Meteorismus, Krämpfe und Durchfall auftreten, die als Lactoseintoleranz bezeichnet werden. Die hierbei entstehenden Gase gelangen zum Teil über das Blut in die Lunge und werden mit der Atemluft ausgeschieden (Abb. 2).



**Abbildung 2:**  
Abbau von Lactose im Dickdarm

Die Messung des Wasserstoffanteils in der Atemluft ( $H_2$ -Atemtest) dient als Diagnose einer Lactosemalabsorption. Eine solche liegt definitionsgemäss vor, wenn nach oraler Belastung mit 50g Lactose ein Anstieg des Wasserstoffgehaltes in der Atemluft von mehr als 20ppm gegenüber dem Ausgangswert gemessen wird.

Bei den Gründen für einen Lactasemangel lassen sich drei Formen unterscheiden:

- Kongenitaler Lactasemangel
- Primärer Lactasemangel
- Sekundärer Lactasemangel

Ein kongenitaler Lactasemangel, also ein genetisch bedingtes vollständiges Fehlen des Enzyms, ist sehr selten. Am häufigsten ist der primäre Lactasemangel, der sich nach dem Kleinkindalter physiologisch entwickelt. Hierbei nimmt die maximale Lactaseaktivität schrittweise auf ein individuelles Niveau ab, allerdings in starker Abhängigkeit von genetischem und ethnischem Hintergrund. Bis zu 95% der Afrikaner und Asiaten sind von einem Enzymverlust betroffen, während Nordeuropäer nur zu rund 10% an einem Enzymmangel leiden. Ein sekundärer Lactasemangel kann als Folge von Darminfektionen oder -erkrankungen resultieren und ist oftmals reversibel.

Da in der Regel auch bei primärem Lactasemangel enzymatische Restaktivitäten von 5–10% vorhanden sind, werden kleinere Lactosemengen häufig vertragen. Literaturangaben schwanken

zwischen 6 und 12g Lactose (entspr. 120–240ml Milch), die ohne gravierende Symptome aufgenommen werden können. Untersuchungen zum Lactosegehalt in Arzneimitteln belegen, dass sich der Anteil meistens im Bereich von unter 100mg pro Tablette bewegt, so dass auch bei maximaler Tagesdosis selten mehr als 500mg Lactose aufgenommen werden. In einer Studie an 77 Patienten mit Lactosemalabsorption (Kriterium: Anstieg des  $H_2$  um mehr als 20ppm nach Belastung mit 20g Lactose) wurde untersucht, ob nach Einnahme einer Kapsel mit 400mg Lactose oder Placebo ein Anstieg des Wasserstoffgehalts oder klinische Symptome zu verzeichnen waren. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie, in der 30 Probanden, die sich selbst als lactoseintolerant bezeichneten, täglich entweder 240ml Milch oder lactosefreie Milch erhielten. Auch hier war zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der gastrointestinalen Symptome erkennbar.

Eine Lactosemalabsorption sollte daher nicht zwingend als Kontraindikation für die Einnahme lactosehaltiger Arzneimittel betrachtet werden. Die meisten Patienten dürften die in Arzneimitteln enthaltenen geringen Mengen an Lactose ohne Symptome vertragen. In Einzelfällen kann es aber durchaus nötig sein, auf eine lactosefreie Arzneiform auszuweichen. Fragen zum Lactosegehalt von Arzneimitteln können gerne an den Dienstapotheker der Klinikbetreuung gerichtet werden.

## Quellen

- Montalto M, Gallo A et al. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1003-12
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. NEJM 1995;333:1-4
- Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, et al. Postgrad Med J 2005;81:167-73.
- Frey OR. MMP 2002;25:22

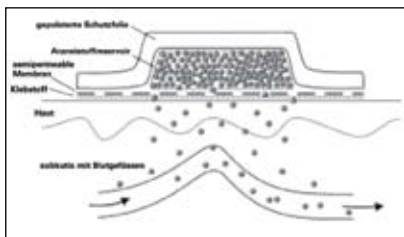
# ARZNEIMITTELHALTIGE PFLASTER

D. BORNAND

Auf dem Markt gibt es inzwischen verschiedenste Pflaster mit Arzneistoffen. Als wichtigste sind die Schmerzpflaster zu nennen, daneben gibt es Nitratpflaster, Estrogenhaltige Pflaster oder auch Pflaster mit Wirkstoffen gegen Alzheimer-Demenz (Exelon® Patch) oder Parkinson (Neupro®). Eine Übersicht über die im USB vorrätigen Pflaster liefert die Tabelle 1.

Um einen Wirkstoff in einem Pflaster auf den Markt bringen zu können, werden spezifische Substanzeigenschaften wie eine hohe Fettlöslichkeit benötigt, damit die Wirkstoffe auch in die Haut penetrieren können. Diese Eigenschaften sind nur bei einem geringen Anteil an Wirkstoffen vorhanden; Penetrationsverbesserer und weitere Zusatzstoffe helfen daher bei der Entwicklung neuer Pflaster.

Die transdermalen Pflaster haben den Vorteil, dass sie den Wirkstoff kontinuierlich abgeben und somit unerwünschte Blutspiegelspitzen verhindern und die Wirkdauer gegenüber Tabletten verlängern. Vom Aufbau werden die Pflaster in Membran- und Matrixpflaster unterteilt, wobei die zweite Gruppe mittlerweile weiter verbreitet ist.

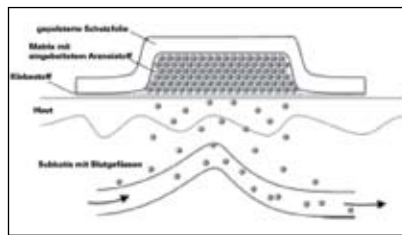


**Abbildung 3:**

Schematischer Aufbau des Membranpflasters

Das Membranpflaster lässt sich an einem gelartigen Reservoir erkennen, welches den Wirkstoff enthält (Abb. 3). Eine Membran an der Kleboberfläche sorgt für eine kontrollierte Abgabe des Wirkstoffes in Form von Permeation. Dies führt dazu, dass

ein kleines Wirkstoffdepot auch in den oberen Hautschichten aufgebaut wird, welches zusätzlich zum Wirkstoff aus dem Pflaster für eine kontinuierliche Abgabe sorgt. Wird die Membran mechanisch verletzt, kommt es zu einer schlagartigen Freisetzung des Wirkstoffes, so dass die Pflaster nicht zerschnitten werden dürfen. Als Beispiele dieser Membranpflaster ist das Nitroderm® TTS zu nennen.



**Abbildung 4:**

Schematischer Aufbau des Matrixpflasters

Die Matrixpflaster dagegen enthalten den Wirkstoff in einem Grundgerüst (Polymermatrix), in dem die Arzneistoffpartikel homogen verteilt sind (Abb. 4). Der Wirkstoff wird über einen definierten Anwendungszeitraum durch Diffusion mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt. Als Beispiele können die Schmerzpflaster wie Durogesic® oder Transtec® Matrixpflaster erwähnt werden. Auch wenn die Matrixpflaster theoretisch zerschnitten werden könnten, da der Wirkstoff homogen verteilt ist und er auch nicht als Flüssigkeit auslaufen könnte, sollte dennoch darauf verzichtet werden, da hierfür in der Regel keine Zulassung vorliegt und die Hersteller hiervon abraten. Die Dosierung von geteilten Pflastern könnte ungenau werden und die Lagerung der noch nicht verbrauchten Pflaster Teile ist problematisch.

Alle Pflaster müssen auf eine trockene, fettfreie und unbehaarte Stelle aufgeklebt werden, bevorzugt am Oberkörper, Oberarm oder an der oberen Rückenpartie.

## KURZMITTEILUNG

### COLISTIN®

Die Firma Grünenthal änderte einige Aspekte der Colistin® Ampullen und Verpackung, unter anderem aufgrund von Stabilitätsstudien. Neu sind Colistin® Ampullen nur noch 6 Stunden nach der Zubereitung bei Raumtemperatur und auch im Kühlschrank haltbar. Unverbrauchte Lösungen von angebrochenen Ampullen sind somit unverzüglich zu verwerfen, denn Colistin® wird zwei mal täglich in einer Dosierung von 0,5–2 Mega inhaliert.

### AMPHOTERICIN B

Auf dem Markt gibt es unterschiedliche Formulierungen von Amphotericin B, welche aufgrund der Eigenschaften unterschiedlich zu dosieren sind. Eine Überdosierung mit konventionellem Amphotericin B (Fungizone®) kann zu einer kardiopulmonalen Toxizität mit tödlichem Ausgang und Niereninsuffizienz führen. Fungizone® darf unter keinen Umständen höher als 1,5 mg/kg KG/d dosiert werden, empfohlen wird eine Dosierung von 0,5–1 mg/ml, normalerweise in einer Infusionskonzentration von 1 mg/ml.

Das liposomale Amphotericin (AmBisome®) dagegen kann bei einer Kryptokokken-Meningitis bis 6 mg/kg KG/d dosiert werden. Als Standard wird bei AmBisome® die Dosierung von 3–5 mg/kg KG/d angesehen, appliziert in einer Infusionskonzentration von 0,2–2 mg/ml in Glucose 5%.

Bei Bedarf werden die Haare mit einer Schere gekürzt aber nicht rasiert, um Hautirritationen zu vermeiden. Das Pflaster wird für 30 Sekunden vollflächig ange-drückt und hält dann für die vor-gesehene Anwendungsdauer. Bei Bedarf könnte das Pflaster aber auch mit einem dünnen Heftpflaster fixiert werden. Das transdermale Pflaster wird durch Baden oder Duschen nicht beschädigt, doch sollte eine exzessive Sonnenbestrahlung, ein Saunabesuch und eine direkte Anwendung von Heizkissen vermieden werden. Durch die zu starke Erwärmung kann es zu einer Erhöhung des peripheren Blutflusses kommen, welche zu einer erhöhten Plas-makonzentration des Wirkstoffes führen würden. Beim Wechsel wird das Pflaster auf eine andere Hautstelle geklebt; ein Abstand von mindestens der zweifachen Tragedauer ist bis zum erneuten Aufkleben auf die gleiche Haut-stelle einzuhalten (siehe Tab. 1).

Für die Einstellung von Schmerzpatienten von einer oralen Therapie auf transdermale Pflaster muss zuerst das äquianalgetische Dosisverhältnis ermittelt werden, wobei der Opiatrechner der Spital-Pharmazie dabei Unterstützung bietet. Mit dem Aufkleben des entsprechenden Pflasters erfolgt die letzte Dosis des oralen Opioids. Zur Überbrückung der Zeit bis zum Erreichen

der vollen Wirkung muss eine genügend hohe Schmerzreserve zur Verfügung gestellt werden.

Bei einer geringen Anzahl Patienten kann es vorkommen, dass die Schmerzpflaster weniger lang wirken als erwartet. Dieses Phänomen war bei den Membranpflastern vermehrt anzutreffen und liegt an der unterschiedlichen Beschaffenheit der Haut. Die Patienten erhalten entsprechend früher ein neues Pflaster. Auch bei hohem Fieber kann es zu einer Veränderung der Wirkstoffaufnahme kommen.

Die meisten Pflaster werden kontinuierlich auf die Haut aufgeklebt, doch gibt es dabei die Ausnahme der Nitroderm® Pflaster. Dieses wird meist morgens aufgeklebt und nach 12 Stunden entfernt, damit es nicht zu einer Toleranzentwicklung und somit zu einer Abschwächung des therapeutischen Effekts kommt.

Die therapeutischen Pflaster bieten viele Vorteile bezüglich Compliance des Patienten und verminderten Nebenwirkungen, welche den höheren Preis auf jeden Fall rechtfertigen.

#### Quellen

- Sturm C, Siffermann A, Frey O.R. Krankenhauspharmazie 2003,1:7-14
- Bertsche T. Bardenheuer H.J. Therapeutische Umschau 2006, 63, 6: 391-7
- WO/2007/140909, <http://www.wipo.int>

**Tabelle 1:**

Vergleich der in der Spital-Pharmazie zur Verfügung stehenden Pflaster

Präparat	Wirkstoff	Tragedauer	Wirkeintritt	Art des Pflasters
Durogesic®	Fentanyl	3 Tage	24-48 h	Matrix
Estradot®	Estradiol	4 Tage	sofort	Matrix
Exelon®	Rivastigmin	1 Tag	sofort	Matrix
Nicotinell®	Nicotin	1 Tag	sofort	Matrix
Nitroderm®	Nitroglycerin	12 Stunden	Bis 2 h	Membran
Transtec®	Buprenorphin	4 Tage	48-72 h	Matrix

Öffnungszeiten der Spital-Pharmazie

Montag - Freitag 07.00 - 12.00 13.00 - 16.30  
Samstag 07.00 - 12.00

Telefon Pharmazeut Klinikbetreuung: 061 328 79 13 oder intern 87913  
Telefon Pharmazeut Herstellung: 061 328 74 51 oder intern 87451

## WUSSTEN SIE SCHON, DASS.....

- ... die Schwarze Johannisbeere (Cassis) ein 1–2m hoher sommergrüner Strauch ist, der zur Familie der Stachelbeerengewächse gehört?
- ... Schwarze Johannisbeeren dreimal so viel Vitamin C wie Rote Johannisbeeren enthalten?
- ... Johannisbeersaft traditionell zur Vorbeugung gegen Erkältungskrankheiten getrunken wird?
- ... die Blätter der Schwarzen Johannisbeere als Tee zur Erhöhung der Harnmenge bei schmerzhaftem Harn-drang, Gicht und rheumatischen Beschwerden angewendet werden?
- ... die Samen der Schwarzen Johannisbeere essentielle Gamma-Linolensäure enthalten und bei Neurodermitis eingesetzt werden?
- ... Félix Kir als Bürgermeister von Dijon den nach ihm benannten Kir zum offiziellen Getränk der Region Côte d’Or erklärte?
- ... Kir aus trockenem Weisswein und einem Zehntel Crème de Cassis bereitet wird? Für Kir Royale wird anstelle des Weins Champagner verwendet.
- ... ein Streit um die Einfuhr von Cassis aus Frankreich nach Deutschland zu einer richtungsweisenden Entscheidung zur europäischen Warenverkehrsfreiheit geführt hat (sog. Cassis-de-Dijon-Entscheidung)?