



pharmazie *im fokus*

03/2011

VORSCHAU

- > Editorial S.01
- > Rezepturherstellung für die Pädiatrie S.02
- > Ausgewählte aktuelle Publikationen aus der Spital-Pharmazie S.03
- > Kurzmitteilung
 - Seresta forte Tabletten
 - Rimifon Tabletten
 - Nutriflex Omega plus
 - Vibravenös Ampullen S.03
- > Änderungen in der Arzneimittelliste S.04
- > Wussten Sie schon...? S.04

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. Katja Suter
Dr. Herbert Plagge
Delia Bornand
Dr. Stefanie Deuster

AUFLAGE

1000 Stück
Im Internet abrufbar unter www.spital-pharmazie-basel.ch/mitteilungen

Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit Genehmigung des Herausgebers.



EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

die Anwendung von Arzneimitteln an Kindern bereitet immer wieder Kopfzerbrechen. Grund dafür ist die Tatsache, dass längst nicht alle Arzneimittel, die an Kindern eingesetzt werden, auch tatsächlich in kontrollierten Studien an Kindern getestet wurden. Ein solcher ‚off-label‘-Gebrauch von offiziell an Kindern nicht zugelassenen Arzneimitteln stellt für alle Beteiligten eine unerfreuliche Situation dar. Das Problem wurde mittlerweile erkannt; die EU unternimmt Anstrengungen, dass neue Medikamente, die potenziell auch bei Kindern zum Einsatz gelangen könnten, auch an Kindern getestet werden müssen, was in der Praxis aber oft gar nicht so einfach ist.

Nebst Fertigarzneimitteln werden in der Pädiatrie aber auch immer wieder individuell gefertigte Rezepturen eingesetzt. Auch unsere Abteilung ‚Herstellung‘ stellt zahlreiche Rezepturen für das UKBB her und verfügt deshalb über eine ganze Reihe solcher Rezepturvorschriften. Wir stellten fest, dass andere grössere Spitäler, die wie wir auch selber Arzneimittel herstellen, manchmal



leicht unterschiedliche Rezepturvorschriften für das letztendlich selbe Produkt verwenden, was oftmals eher historisch als rational zu begründen ist.

Die meisten Apothekerinnen und Apotheker der Spital-Pharmazie sind auch in der Ausbildung von Pharmazie-Studierenden involviert. Im ersten Halbjahr 2011 haben wir dieses Jahr wieder 8 Masterarbeiten betreut. Eine Studentin befasste sich dabei mit der Optimierung und Harmonisierung von pädiatrischen Rezepturen in der Schweiz, was in dieser Ausgabe –nebst andern Themen– etwas genauer beleuchtet wird.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre!

Christoph Meier

 **Universitätsspital
Basel**

REZEPTURHERSTELLUNG FÜR DIE PÄDIATRIE

C. PORTMANN, S. DEUSTER

Für die Behandlung von Kindern fehlen häufig Medikamente in der gewünschten Dosierung oder Arzneiform. In diesen Fällen wird vom behandelnden Arzt ein Rezepturarzneimittel verordnet, das dann von der (Spital)apotheke hergestellt wird.

Dabei gilt der Leitspruch «Kinder sind keine kleinen Erwachsenen» auch für die Entwicklung solcher pädiatrischer Rezepturen. Kinder durchleben altersabhängige Entwicklungsvorgänge, wodurch sich deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Arznei- und Hilfsstoffen ergeben können. Auch hinsichtlich der Arzneiform und einer möglichen Geschmacksverbesserung bestehen bei Kindern andere Anforderungen als bei Erwachsenen.

Kinder erhalten meist orale Arzneiformulierungen. Säuglinge bis zu einem Jahr besitzen allerdings eine geringere Magensäureproduktion und ihr Darm ist nur spärlich mit Bakterien besiedelt. Aus diesen Gründen ist die orale Resorption von Arzneistoffen bei Früh- und Neugeborenen unsicher und Medikamente werden häufig parenteral verabreicht. Sogar noch bis ins Alter von sechs bis acht Monaten sind die Magenentleerungszeit und die Darmmotilität von Kindern unregelmässig. Dies beeinflusst vor allem die Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoff ins Blut aufgenommen wird, aber nicht das Ausmass.

Auch die Aktivität der Leberenzyme ist abhängig vom Entwicklungsstadium des Kindes. Dabei ist die Aktivität vieler Enzyme in den ersten beiden Lebensmonaten reduziert, steigt dann mit zu-

nehmendem Alter an und kann bei Kindern über einem Jahr sogar höher sein als bei Erwachsenen. Die Aktivität der Alkoholdehydrogenase z.B. ist zum Zeitpunkt der Geburt deutlich reduziert und beträgt nur 3-4% der Enzymaktivität eines Erwachsenen; daher ist der Alkoholabbau deutlich langsamer.

KONSERVIERUNGSMITTEL

Viele Konservierungsstoffe sind aufgrund ihres Allergie-auslösenden Potenzials für Kinder ungeeignet. Besonders die häufig verwendeten Parabene (z.B. E216, E218) sind potente Allergene. Da in den ersten Lebensmonaten eine Immunisierung gegen Fremdkörper stattfindet, ist mit einem höheren Sensibilisierungsrisiko zu rechnen. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von allergenen Stoffen insbesondere bei Säuglingen vermieden werden. Aber auch bei älteren Kindern sollte möglichst auf Konservierungsmittel mit allergenem Potenzial verzichtet werden, da sie u.a. anaphylaktische Reaktionen oder Asthmaanfälle auslösen können.

Sorbinsäure bzw. Kaliumsorbat sind schwächer sensibilisierend und können deshalb bevorzugt für die Herstellung von pädiatrischen Arzneimitteln verwendet werden.

Weitaus gefährlicher ist die Verwendung des Konservierungsmittels Benzylalkohol, welches bei Kindern sogar zum Tod führen kann. Benzylalkohol wird enzymatisch zunächst zu Benzaldehyd und anschliessend zu Benzoe-



säure metabolisiert. Die Aktivität beider Enzyme ist bei Säuglingen im Vergleich zum Erwachsenen reduziert, so dass Benzylalkohol über längere Zeit in höherer Konzentration im Körper bleibt. Verschlimmert wird die Situation dadurch, dass Benzylalkohol bei Kindern einfacher durch die Blut-Hirn-Schranke gelangt, wodurch sich die starke Neurotoxizität erklären lässt. Die Intoxikation kann Atemnot, Vasodilatation, Hypotension und Krampfanfällen hervorrufen.

Propylenglykol ist ein häufig verwendeter Hilfsstoff, der die Löslichkeit von Arzneistoffen verbessert, und für Erwachsene unproblematisch ist. Für Kinder unter vier Jahren ist die potenzielle Toxizität allerdings hoch. Propylenglykol wird über die gleichen, beim Kleinkind noch «unreifen» Enzyme verstoffwechselt wie Benzylalkohol, so dass es ebenfalls zur Ansammlung von Propylenglykol im Körper kommen kann. Hohe Plasmakonzentrationen können zu Krampfanfällen, Herzarrhythmien, Leberschäden und auch zum Tod führen.

Die Osmolarität einer Lösung spielt besonders bei der Behandlung von Früh- und Neugeborenen eine wichtige Rolle. Hyperosmolare orale Lösungen können

Tabelle 1:

Herstellung an Pädiatrischen Rezepturen in der Spital-Pharmazie 2010

Salben (Tuben)	6
Pulver (Gläser)	38
Lösungen/Suspensionen (Flaschen)	222
Kapseln (Gläser à 25 bzw. 50 Kapseln)	546

eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) verursachen. Aus diesem Grund sollte für Kinder die Osmolarität von oral verabreichten flüssigen Arzneimitteln möglichst im normotonen Bereich (250 bis 350 mosmol/kg) liegen.

... UND IN DER PRAXIS ?

Um das Problem der ungeeigneten Hilfsstoffe zu lösen, sind verschiedene Optionen möglich. Insbesondere die Verwendung von Konservierungsmitteln kann durch geeignete Verfahren minimiert werden. Eine Möglichkeit ist die aseptische Herstellung von Arzneimitteln als Unit-Dose-Formulierung oder das Autoklavieren im Endbehältnis.

Für die Compliance und den Therapieerfolg bei Kindern sind positive organoleptische Eigenschaften der Arzneizubereitung

äusserst wichtig. Deshalb wird, wenn es die Eigenschaften der Arzneistofflösung erlauben, eine Geschmacksverbesserung mit unbedenklichen Hilfsstoffen empfohlen.

Die Eigenherstellung der Spital-Pharmazie stellt pro Jahr über 800 pädiatrische Rezepturen her (siehe Tab. 1). Bei der Zubereitung von oralen Lösungen und Suspensionen, welche rund einen Viertel der pädiatrischen Rezepturen ausmachen, stellen die geschilderten Probleme wie Geschmacksverbesserung und Konservierung eine besondere Herausforderung dar. Die Pharmazeuten der Herstellung (Tel. 87451) sind Ihre Ansprechpersonen für alle Fragen zur optimalen Zusammensetzung einer Rezeptur für die Anwendung in der Pädiatrie.

AUSGEWÄHLTE AKTUELLE PUBLIKATIONEN AUS DER SPITAL-PHARMAZIE

C. MEIER

Bodmer M, Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. **Diabetes mellitus is not a risk factor for gallstone disease followed by cholecystectomy** Digestive and Liver Disease 2011;43:742-747

Frühere Arbeiten deuteten darauf hin, dass Diabetes ein Risikofaktor für Gallensteinbildung sein könnte. Typ-2-Diabetiker sind vermehrt übergewichtig, sodass wir in unserer grossen epidemiologischen Analyse eng für Body Mass Index (BMI) kontrollierten. Unsere Analyse zeigte, dass ein hoher BMI zwar ein deutlicher Risikofaktor für Gallensteine ist, nicht aber die Diabeteserkrankung per se.

Toovey S, Jick SS, Meier CR. **Parkinson disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza.** Influenza and other Respiratory Viruses 2011 (e-pub ahead of print)

Influenzainfektionen können kurzfristig das Risiko neurologischer Störungen (wie z.B. Tremor) erhöhen, nicht aber längerfristig das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken.

Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. **Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis.** Gynecologic Oncology 2011 (e-pub ahead of print 29 July 2011)

Für das orale Antidiabetikum Metformin wurden am Tier und im Labor tumorhemmende Eigenschaften beschrieben. In unserer epidemiologischen Analyse fanden wir Hinweise, dass die Langzeiteinnahme von Metformin möglicherweise das Ovarialkarzinomrisiko verringern kann.

Suter K. Case study 7: **Gauging strength of evidence to guide decision making and Case study 8: to use or not to use a therapy? Incorporating evidence on adverse effects.**

KURZMITTEILUNG

SERESTA FORTE TABLETTEN

Seresta forte Tabletten 50 mg sind nach einem langen Lieferengpass von fast einem Jahr wieder lieferbar.

RIMIFON TABLETTEN AUSSER HANDEL

Rimifon Tabletten 150 mg (Isoniazid, INH) als Teil einer Tuberkulosetherapie wurde vom Markt zurück gezogen. Die Spital-Pharmazie hat als Alternative Isozid Tabletten 100 mg und 50 mg aus Deutschland an Lager, da aktuell keine Monopräparate mehr in der Schweiz zur Verfügung stehen. Die Kombinationspräparate Rifinah (Rifampicin 150 mg, INH 100 mg) und Rifater (INH 50 mg, Pyrazinamid 300 mg, Rifampicin 120 mg) sind weiterhin an Lager.

NUTRIFLEX OMEGA PLUS

Nutriflex Omega Plus 1875 ml musste aufgrund von kristallinen Polyamid Partikeln in der Aminosäurelösung zurück gerufen werden. Bis zur Klärung der Umstände gibt es somit wieder Nutriflex Lipid Plus 1875 ml als Alternative. Bei allen anderen Nutriflex Omega Beuteln traten die Partikel nicht auf, so dass diese weiterhin verwendet werden können.

LIEFERENGPASS VIBRAVENÖS AMPULLEN

Vibravenös Ampullen 100 mg/5ml (Doxycyclin) sind aktuell bis Anfang 2012 nicht lieferbar. Als Ersatz liefern wir Doxycyclin Ratiopharm SF Ampullen in der gleichen Konzentration aus. Diese können wie die Vibravenös Ampullen über 1-4 Stunden in mindestens 100 ml NaCl 0.9% oder Glucose 5% verabreicht werden.

Diese beiden Kapitel aus dem Buch von Khan K et al. (Khan K., Kunz R., Kleijnen R, Antes G., *Systematic reviews to support evidencebased medicine. second edition, 2011, London: Hodder Arnold.*) zeigen wie ein systematischer Review bzw. eine Meta-Analyse zur Beantwortung einer klinischen Frage genutzt werden kann. Das gesamte Buch ist eine Einführung in die methodischen Grundlagen, die bei der Erstellung und Nutzung von systematischen Reviews zu beachten sind. Acht praxisorientierte Fallstudien veranschaulichen, wie die Evidenz aus systematischen Reviews und Meta-Analysen in die Entscheidungsfindung einfließen kann.

ÄNDERUNGEN IN DER ARZNEIMITTELLISTE AUF DEM INTERNET

D. BORNAND, H. PLAGGE

Die Arzneimittelliste (AML) im Internet unter www.spitalpharmazie-basel.ch oder über das Intranet der Medizin wurde in ihrer Funktionalität und ihrem Informationsgehalt erweitert.

Als grosse Erneuerung können neu sämtliche in der Schweiz erhältlichen Präparate im Suchfeld der Arzneimittelliste abgefragt werden. Falls das Präparat nicht in der AML gelistet ist, werden generische oder Präparate aus der gleichen therapeutischen Gruppe angezeigt, die allenfalls als Alternative für die Therapie geeignet sind.

Zusätzlich enthalten die in der Spital-Pharmazie produzierten Eigenpräparate in der Detailan-

sicht der Arzneimittelliste auch Informationen zur Indikation, Dosierung und Kontraindikation, was bisher nur für die in der Schweiz zugelassenen Präparate abgefragt werden konnte.

Die Liste Zermörserbarkeit von Tabletten enthält seit rund einem Jahr die Spalte Dosishalbierung. Diese beschreibt die Möglichkeit, eine Tablette mit Bruchrille in zwei Dosierhälften zu teilen. Auch diese Zusatzinformation wurde in der Detailansicht aufgenommen.

Für die Zukunft plant die Spital-Pharmazie die Integration der Arzneimittelliste in das gratis App der Documed (Kompendium).

ATC	Dosierung	Wirkstoff	Temp.
B01AC06	Paracetamol 500 mg	Paracetamol 500 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 1000 mg	Paracetamol 1000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 50 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 50 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 100 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 100 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 200 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 200 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 300 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 300 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 400 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 400 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 500 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 500 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 600 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 600 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 700 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 700 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 800 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 800 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 900 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 900 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1200 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1200 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1500 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 1500 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 2000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 2000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 2500 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 2500 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 3000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 3000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 4000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 4000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 5000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 5000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 6000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 6000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 7000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 7000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 8000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 8000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 9000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 9000 mg	SL
B01AC06	Paracetamol 500 mg / Aspirin 10000 mg	Paracetamol 500 mg / Aspirin 10000 mg	SL

Öffnungszeiten der Spital-Pharmazie
 Montag - Freitag 07.00 - 12.00 13.00 - 16.30
 Samstag 08.00 - 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 beiden wichtigsten Arten der Kaffeepflanze Coffea arabica (Arabica) und Coffea canephora (Robusta) botanisch zu der Familie der Rubiaceae zählen und vermutlich in der Region Kaffa im Südwesten Äthiopiens ihren Ursprung haben?

... jeder Schweizer im Durchschnitt 3 Tassen Kaffee am Tag trinkt, den grössten Kaffeekonsum der Welt jedoch die Finnen mit durchschnittlich 4.8 Tassen Kaffee pro Tag haben?

... eine Tasse mit 125 ml Filterkaffee zirka 80-120 mg Coffein enthält, die tödliche Dosis für Erwachsene dagegen bei etwa 10 g Coffein liegt, was 80-120 Tassen Kaffee entsprechen würde?

... dass sich bei regelmässigem hohem Coffeinkonsum eine Toleranz entwickelt und es zu einer Coffein-Abhängigkeit kommen kann, die sich durch Kopfschmerzen und Müdigkeit bei ausbleibender Coffeinzufuhr äussern kann?

... Coffein in Form von Coffeincitrat zur Behandlung der primären Apnoe des Neugeborenen (Aussetzen der Atmung über mehr als 20 Sekunden ohne offensichtliche Ursache) eingesetzt wird?

... dass Coffein bis 2004 auf der Dopingliste des Internationalen Olympischen Komitees (IOC) zu finden war?