

Privat-Dozent Dr. Georg Kojda

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie,

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



# Freigabe von Arzneimitteln für die Selbstmedikation

*Immer mehr Arzneimittel werden aus der Verschreibungspflicht entlassen und stehen damit für die Selbstmedikation zur Verfügung. Wie uns die vielen Beispiele aus der Vergangenheit gelehrt haben, kommt nicht nur der Wirksamkeit sondern auch der Sicherheit von Arzneimitteln eine besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus sind auch die richtige Auswahl des Arzneistoffes und der Dargeichungsform sowie die adäquate Art der Anwendung unverzichtbarer Bestandteil einer fachgerechten Bewertung, die einer Klassifikation zum OTC-Arzneimittel vorausgehen muss. Immerhin stehen den Vorteilen des Gebrauchs von OTC-Präparaten, wie Zeitersparnis für die Patienten und finanzielle Entlastung der öffentlichen Gesundheitsversorgung, auch Nachteile wie Verzögerung möglicherweise effektiverer Behandlungsoptionen und gewichtige Sicherheitsrisiken durch fehlene Therapiekontrollen gegenüber. Im folgenden zweiteiligen Beitrag wird eine Übersicht zur Klassifizierung des rezeptfreien Zugangs zu Arzneimitteln auf der Basis der in den USA verfügbaren Erfahrungen dargestellt (1).*

## Einleitung

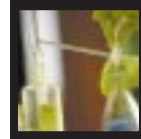
In den USA haben Verbraucher zwei legale Möglichkeiten der Beschaffung von Arzneimitteln: Zum einen durch eine ärztliche Verordnung und zum anderen durch den freien Verkauf. In vielen Ländern ist das Verfahren das gleiche, abgesehen von einigen, bei welchen zusätzlich eine dritte Möglichkeit der Arzneimittelbeschaffung angewandt wird; entweder erfor-

dert der Verkauf bestimmter nicht verschreibungspflichtiger Medikamente die Absprache mit einem Apotheker (z.B. in Deutschland), oder der Verkauf solcher ist beschränkt auf Geschäfte, in welchen ein geschulter Ansprechpartner anwesend ist. Im Jahre 2000 wurden in den USA schätzungsweise **19,1 Milliarden Dollar** von Verbrauchern für den Erwerb von OTC-Medikamenten ausgegeben (1). Das zeugt auch davon, dass immer mehr verschreibungspflichtige



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Freigabe von Arzneimitteln in der Selbstmedikation



Arzneimittel für den freien Verkauf zugelassen werden (Tabelle 1).

Die Tatsache, dass Medikamente im freien Verkauf erhältlich sind, und speziell der Wandel von verschreibungspflichtigen zu OTC Medikamenten wirft Fragen auf, die sich mit der Qualität der Gesundheitsversorgung, deren Kosten, dem Zugang zu Arzneimitteln durch Patienten und deren Möglichkeiten zur Selbstversorgung beschäftigen. Um eine Genehmigung für den OTC-Verkauf zu bekommen, ist eine Bewertung bezüglich der Sicherheit und der Effektivität der Medikamente durch eine unabhängige staatliche Behörde (Food and Drug Administration FDA) obligat. Leider ist es schwierig einzuschätzen, wie der Verbraucher mit den Arzneimitteln umgeht, die für den OTC-Verkauf freigegeben werden.

### Historische Entwicklung

Eine 1938 festgesetzte Verordnung (The Food, Drug and Cosmetic act) besagt, dass neue Arzneimittel, bevor sie dem Verkauf zur Verfü-

gung gestellt werden, bezüglich ihrer Sicherheit geprüft und richtig gekennzeichnet werden müssen. Obwohl diese Richtlinien Vorkehrungen im Hinblick auf im Markt befindliche Verfälschungen und neue Medikamente trafen, sahen sie keine Kriterien für die FDA bei der Unterscheidung von ärztlich verordneten oder OTC-Medikamenten vor. Ergebnis dessen war, dass keine regelmäßige Kontrolle erfolgte und Arzneimittel mit gleichen Inhaltsstoffen sowohl unter ärztlicher Verordnung als auch im freien Verkauf erhältlich waren.

Eine 1951 in Kraft getretene Verordnung (Durham-Humphrey-Amendment) sorgte durch eine gesetzliche Basis und spezielle Kriterien für die Unterscheidung von verschreibungspflichtigen und OTC- Arzneimitteln. Diese Verordnung beinhaltet grundsätzlich drei Überlegungen: erstens dürfen schnell zur Abhängigkeit führende Medikamente nur unter ärztlicher Verordnung zu erwerben sein; zweitens bedarf der Verkauf von Arzneimitteln, die ausschließlich unter ärztlicher Aufsicht sicher

ARZNEISTOFFGRUPPE	ARZNEISTOFFBEISPIEL
H1-Antihistaminika	Diphenhydramin
H2-Antihistaminika	Cimetidin
Nichtsteroidale Antirheumatika	Ibuprofen
Steroide	Cortison
Antidiarrhoika	Loperamid
Antimykotika	Clotrimazol
Lokalanaesthetika	Lidocain
Nikotinabstinentzhilfe	Nikotin
Haarwuchsmittel	Minoxidil

Tabelle 1:  
Arzneistoffe für den OTC-Verkauf

angewendet werden können, ebenfalls einer ärztlichen Verordnung. In Hinblick darauf müssen verschiedene Punkte beachtet werden. Hierzu zählen toxische oder andere schädliche Nebenwirkungen, die Art der Anwendung (z.B. verschiedene parentale Applikationsarten) sowie die Notwen- >>

FORTSETZUNG AUF SEITE 10



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Apothekenstempel

### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

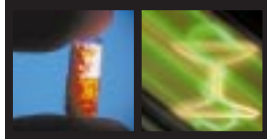
PD Dr. C. Passreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 9

digkeit begleitender Messungen mittels Überwachung durch Laborparameter oder klinischer Untersuchungen. Anders ausgedrückt, muss der Anbieter den auch ohne professionelle Aufsicht sicheren Konsum von OTC-Medikamenten gewährleisten. Drittens legt die Verordnung fest, dass ein Arzneimittel, welches im Zuge einer neuen Arzneimittelanwendung durch Fachpersonal zugelassen wurde, nur auf ärztliche Verordnung hin verkauft werden darf.

Den ursprünglichen Voraussetzungen für die Zulassung von Medikamenten im OTC-Verkauf (FDA) wurden, durch eine 1962 manifestierte Verordnung (Kefauver-Harris Amendment) zwei weitere Kriterien, nämlich die Erforderlichkeit von Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Arzneimittels, hinzugefügt. Diese erfordern sowohl die Überprüfung von verschreibungspflichtigen als auch von OTC-Medikamenten; somit kann sichergestellt werden, dass der Konsum von OTC-Medikamenten auch ohne ärztliche Aufsicht effektiv ist.

Neue rezeptpflichtige Medikamente können nur dann von der FDA als OTC-Medikamente zugelassen werden, wenn die FDA dabei den Nutzen dieser Umwandlung befürwortet und versichert. Ein Arzneimittel wird außerdem für den OTC-Verkauf genehmigt, wenn dessen Inhaltsstoffe in den bereits festgelegten Verordnungen über die Voraussetzungen für OTC-Medikamente angeführt sind und die Beschreibung des Produktes damit übereinstimmt. Diese Regeln finden ebenso Anwendung bei Arzneimitteln, die bisher nur mit Rezept erhältlich waren und nun eventuell für den OTC-Verkauf freigegeben werden sollen. Die 1984 festgesetzte Verordnung (The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) räumt den Herstellern des Medikaments drei Jahre Exklusivverkauf ein, wenn die FDA weitere klinische Tests für zwingend hält, um eine entsprechende Entscheidung zu fällen. Selbst wenn Arzneimittel schon für den OTC-Verkauf freigegeben sind, können sie dennoch im Falle von bestimmten Indikationen oder Dosierungen nur mit ärztlicher Verordnung erhältlich sein. Außerdem ist die Erlaubnis, ein verschreibungspflichtiges Medikament als OTC-Produkt zu vermarkten unabhängig davon, inwieweit der Hersteller von dieser Erlaubnis Gebrauch macht. Die Gründe, aus welchen ein Hersteller eine solche Erlaubnis beantragt, sind vielfältig (2) und können an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

### *Prüfung der Eignung von Arzneistoffen für den OTC-Markt*

Diese beiden Verordnungen (The Durham-Humphrey and Kefauver-Harris Amendments) bestimmen also Kriterien, die der FDA helfen einzuschätzen, ob ein neues Arzneimittel für den OTC-Verkauf zugelassen werden sollte. Die erforderlichen Voraussetzungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit unterscheiden

sich von denen für verschreibungspflichtige Arzneimittel (Tabelle 2).

Erstens sollte festgestellt werden, ob ein Patient in der Lage ist, seine Erkrankung zu erkennen bzw. zu diagnostizieren, welche er mit dem entsprechenden OTC-Produkt behandeln möchte. Verschreibungspflichtigen Medikamenten geht der Einnahme die

### *Wichtige Voraussetzungen für die OTC-Freigabe*

- Ist der Patient in der Lage seine Erkrankung, welche er mit dem OTC-Medikament therapieren will, zu erkennen bzw. zu diagnostizieren?
- Kann der Patient nur mit Hilfe der Verpackungsaufschrift erschließen, wie das Medikament richtig anzuwenden ist?
- Ist das Medikament bei empfohlener Anwendung effektiv?
- Ist das Medikament sicher, wenn es wie empfohlen angewandt wird?

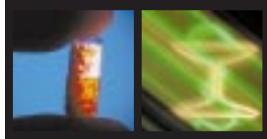
### *Tabelle 2: Wesentliche Voraussetzungen bei der Zulassung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für den OTC-Verkauf*

genaue Diagnose sowie die Feststellung der Pharmakotherapie durch ärztliches Fachpersonal voraus. Dagegen muss diese Leistung im Rahmen der Selbstmedikation durch den normalerweise nicht geschulten Patienten erfolgen. Manchmal stellt ein Arzt eine Diagnose und der Patient erhält das notwendige, aber dennoch nicht rezeptpflichtige Medikament im OTC-Verkauf (dies gilt z.B. für chronische Krankheiten). Kauft eine Patientin z.B. ein freiverkäufliches vaginales Antimykotikum, so setzt dies normalerweise eine ärztliche Diagnose voraus (2).

Zweitens ist es fraglich, ob ein Patient nur mit Hilfe der Kennzeichnung auf der Packung erschließen kann, wie das Medikament richtig anzuwenden ist. Im Falle eines verschreibungspflichtigen Medikaments wird die Art der Anwendung und die Dosierung von dem behandelnden Arzt b.z.w. dem dispensierenden Apotheker genau erläutert. Bei OTC-Arzneimitteln kann der Patient solche Informationen lediglich der Verpackungsaufschrift entnehmen, und obwohl der Beipackzettel möglicherweise genauere Angaben darüber enthält, so ist die Verpackungsaufschrift doch die erste Informationsquelle. In Deutschland kommt an dieser Stelle die **besondere Beratungspflicht des Apothekers** zum Tragen, welche eine sichere Anwendung des OTC-Produktes gewährleisten kann („Bei Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker“). Wesentliche Hindernisse für den Nutzen von Verpackungsaufschriften sind z.B. Verständnisschwie-



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

**>> FORTSETZUNG VON SEITE 10**

rigkeiten, Sehstörungen und unzureichende Sprachkenntnisse.

Drittens stellt sich die Frage, ob das Medikament bei empfohlener Anwendung effektiv ist. Klinische Tests finden immer unter artefiziellen Bedingungen statt, da die Versuchspersonen sorgfältig ausgesucht und engmaschig überwacht werden. Gerade diese klinische Prüfungssituation kann sich bei Arzneimitteln, die für die Selbstmedikation eingesetzt werden sollen, als wenig hilfreich im Sinne der Einschätzung von Sicherheit und Effektivität erweisen.

Schließlich muss viertens gefragt werden, ob das Medikament sicher ist, wenn es wie vorgeschrieben angewendet wird. Wie eben bereits erwähnt, muss der Patient in der Lage sein die Verpackungsaufschrift zu verstehen, um die richtige Dosierung anwenden und Warnungen und mögliche Gegenanzeigen erkennen zu können. Er muss außerdem wissen, ob Medikamente, die er nebenbei einnimmt, Interaktionen hervorrufen. Auch hier kommt der Beratung durch Apotheker eine besondere Bedeutung zu (z.B. Aspirin bei Asthma). Ansonsten liegt die Verantwortung nur bei dem Patienten bzw. der entsprechenden Zulassungsbehörde, welche sicherstellen sollte, dass der Patient die Packungsaufschrift lesen b.z.w. verstehen kann und sich über mögliche Risiken im Klaren ist. Das Einschätzen der eventuellen Risiken, die auftreten können wenn das Arzneimittel nicht richtig angewandt wird, ist also ebenfalls ein wesentlicher Punkt bei der Zulassung zur Selbstmedikation. Es ist also vor allem eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung, die als wichtiges Kriterium bei der Entscheidung für die Zulassung von verschreibungspflichtigen Medikamenten eine tragende Rolle spielen sollte.

Oft gehen der Zulassung eines OTC-Medikamente klinische Studien voraus. So werden z.B. Untersuchungen zur Transparenz von Verpackungsaufschriften durchgeführt, um deren Verständlichkeit für den Patienten sicherzustellen. Außerdem wird in solchen klinischen Studien, deren Design sich an den für OTC-Präparate speziellen Anforderungen orientiert, der Konsum von OTC-Medikamenten ohne ärztliche Aufsicht simuliert. Die entsprechenden Untersuchungsmethoden unterliegen einer ständigen Entwicklung, denn die Prüfung des Gebrauchs von Arzneimitteln ohne ärztliche Aufsicht stellt immer noch eine große Herausforderung dar.

Die Herausforderung, die Sicherheit eines **OTC-Medikamentes klinisch zu prüfen**, lässt sich am Beispiel des Gebrauchs von Ibuprofen zur kurzfristigen Therapie von Fieber bei Kindern darstellen. Der Vorschlag Kinder mit Ibuprofen zu therapieren rief Fragen bezüglich der Risiken von Reye Syndrom, gastrointestinalen Blutungen und Nierenversagen hervor. Insbesondere das Nierenversagen stellt für die durch die akute Krankheit möglicherweise dehydrierten Kinder (Erbrechen, Durchfall usw.) ein besonderes Risiko dar. In regional begrenzten Studien wurden daraufhin die Risiken abgeschätzt, indem man Kindern mit Fieber randomisiert Ibuprofen oder Acetaminophen ver-

abreichte (3). Diese Untersuchungen zeigten keinerlei Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ibuprofen und dem Auftreten von Reye Syndrom oder Nierenversagen. Ebenfalls gab es keine signifikanten Veränderungen der Rate von gastrointestinalen Blutungen. Die Ergebnisse zeigen also, dass Ibuprofen sicher bei Kindern angewandt werden kann. Trotz dieser Resultate weist die Studie auf wesentliche Lücken bei der Prüfung des Gebrauchs von OTC-Medikamenten hin. So wurden durch die Prüfarzte dieser Studie Kinder mit einer mehr als **10 prozentigen Dehydration, einer Aspirin-Überempfindlichkeit oder einer bereits diagnostizierten Nierenerkrankung** ausgeschlossen. Gerade solche Kinder sind jedoch besonders empfindlich gegenüber den Nebenwirkungen von Ibuprofen. Daher wird also bei der derzeit genehmigten freiverkäuflichen Anwendung von Ibuprofen dieses besondere Risiko auf den Verbraucher übertragen.

Viele Hersteller streben den OTC-Verkauf für ein breites Spektrum von Arzneimitteln an, was für weitere Probleme im Genehmigungsprozess sorgt. Es werden z.B. häufig Studien durchgeführt, die sich mit dem **Verständnis von Verpackungsaufschriften** befassen. Diese beinhalten eventuell Interviews, bei welchen die Testperson während der Befragung Zugang zu der Verpackung hat. Obwohl Untersuchungen bestätigen, dass 96% der Patienten die Packungsaufschrift lesen, so bedeutet dies nicht, dass sie in der Lage sind, die benötigten Informationen genau herauszufiltern (4). Darüber hinaus lassen Überwachungsdaten vermuten, dass 1/3 der Verbraucher eine höhere als angegebene Dosierung einnehmen, weil sie sich dadurch eine effektivere Wirkung erwarten (5). Solche Missachtungen der vorgegebenen Dosierung können von ehemaligem Gebrauch oder ärztlichen Verschreibungen zeugen, sind aber dennoch Anlass zur Besorgnis bei der Zulassung von OTC-Medikamenten, die schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können.

**Teil zwei: „Einfluss des Gesundheitsversorgungssystems auf den Wandel von verschreibungspflichtigen zu OTC-Medikamenten“ erscheint in der nächsten ApothekenMagazin-Ausgabe.**

### Literatur

1. Brass EP. Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med* 2001;345:810-16
2. OTC sales by category. Washington, D.C.: Consumer Healthcare Products Association, 2001. (Accessed August 20, 2001, at [http://www.chpainfo.org/otc\\_sales\\_by\\_category.asp](http://www.chpainfo.org/otc_sales_by_category.asp).)
3. Hollenbeak CS. The effect of generic competition on prescription to over-the-counter switching. *Pharmacoeconomics* 1999; 16:661-8.
4. Lipsky MS, Waters T. The „prescription-to-OTC-switch“ movement: it's effects on antifungal vaginitis preparations. *Arch Fam Med* 1999;8:297-300.
5. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273:929-33.
6. Gossel TA. Implications of the reclassification of drugs from the prescription-only to over-the-counter status. *Clin Ther* 1991; 13:200-15.

