

Gemeinsames Positionspapier der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und DGKL (KLD) und der Kommission Apotheker in der Diabetologie BAK/DDG zur Herstellung einer oGTT-Lösung für die Diagnose eines Diabetes einschließlich eines Gestationsdiabetes

Lutz Heinemann¹, Heinke Adamczewski², Christoph Neumann³, Matthias Kaltheuner⁴,
H. Reimann⁵, Manfred Krüger⁶

¹AGDT und KLD (DDG / DGKL)

²Board der AG Diabetes und Schwangerschaft der DDG

³Berufsverband niedergelassener Diabetologen in Bayern

⁴Berufsverband Diabetologische-Schwerpunktpraxen Nordrhein

⁵Apotheker Dr. Holger Reimann, Leiter Pharmazeutisches Laboratorium, Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH

⁶für die Kommission Apotheker in der Diabetologie (BAK/DDG)

Im März 2012 wurde das Screening auf Gestationsdiabetes verpflichtend bei der Betreuung jeder Schwangeren in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Bei diesem zweistufigen Verfahren wird im ersten Schritt ein Screening-Test in der Schwangerschaftswoche 24. – 28. durchgeführt. Die schwangeren Frauen trinken bei diesem Screening Test („glucose challenge test“ (GCT)) eine Lösung mit 50 g Glucose zu einem beliebigen Zeitpunkt und anschließend wird die venöse Plasma-Glucosekonzentration gemessen. Im Fall eines pathologischen Ergebnisses wird anschließend nüchtern unter standardisierten Bedingungen ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glucose durchgeführt.

Der Fokus dieser Stellungnahme liegt auf der Herstellung bzw. Bereitstellung der Glucoselösung für den oGTT in den Praxen und Kliniken. Dies ist aufgrund des abzusehenden Vertriebstopps des letzten Fertigarzneimittels mit Einzelzulassung in Deutschland (Accu-Chek Dextrose O.G.T. Lösung; Roche Diabetes Care) notwendig. Aktuell werden sowohl per Rezepturverordnung bzw. -anforderung in Apotheken hergestellte Glucoselösungen eingesetzt, als auch abgewogener Traubenzucker zur Rekonstitution mit Trinkwasser für den oGTT verwendet. Dabei gibt es unserer Kenntnis nach keine systematischen Untersuchungen, welche Lösungen tatsächlich verwendet werden und wie diese in der Realität hergestellt werden.

Im Folgenden wird weder auf die hohen Anforderungen an die standardisierte Durchführung des oGTT weiter eingegangen noch auf die geforderten Qualitätssicherungsmaßnahmen für die optimale Messung der venösen Plasma-Glucosekonzentration in Hinsicht auf Vermeidung von präanalytischen Fehlern und guter Messgenauigkeit (1–3). Der Durchführung des oGTT in der Praxis wird eher wenig Aufmerksamkeit geschenkt, was einen Teil der hohen Variabilität der Ergebnisse dieses wichtigen diagnostischen Tests erklärt (4).

Da der oGTT generell für die Diabetes-Diagnostik von großer Bedeutung ist, gilt die hier diskutierte Problematik für alle Diabetestypen und nicht nur für die GDM-Diagnostik. Eine Diabetes-Diagnose hat weitreichende Konsequenzen für Patienten mit Diabetes, sein soziales Umfeld und das Gesundheitssystem. Es gilt auch, rechtliche Probleme bei falsch-negativen und falsch-positiven Testergebnissen zu bedenken. Um das Risiko einer falschen Diagnose so gering wie möglich zu halten, ist die definierte Herstellung der Glucoselösung für den oGTT von erheblicher Bedeutung. Sie kann auch zu einer besseren Akzeptanz dieses Tests bei den Schwangeren, anderen Patientinnen/Patienten und Behandlern beitragen.

Wie oben angesprochen, wird in Praxen heute wohl häufig die zuvor in der Apotheke abgefüllte Glucose für den oGTT aufgelöst. Schon im Jahr 2019 hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) in einer Pressemitteilung von dieser Praxis ausdrücklich abgeraten, weil sie ein Risiko für Ungenauigkeiten und Verunreinigungen birgt und so zu falschen Testergebnissen führen kann. In Kürze dargestellt sind die Kernprobleme aus unserer Sicht:

- Die Verwendung von reiner Glucose vs. Glucose-Monohydrat,
- Löslichkeit und Stabilität nur bei definierter Temperatur,
- Bedeutung der Wassermenge zum Auflösen,
- Zeitdruck in der Praxis bei der frischen Zubereitung,
- Nutzen-Risiko bei nicht erkanntem Gestationsdiabetes usw.

Die zugegebene Flüssigkeit muss präzise abgemessen werden, um das Mischverhältnis nicht zu verfälschen. Zudem ist reine Glucose schwer löslich und muss einige Minuten gerührt werden, was bei mehreren gleichzeitigen oGTT's eine Herausforderung darstellt. Trotz aller Mühen und optimaler Bedingungen kommt es immer wieder dazu, dass ein Rest Glucose im Behältnis verbleibt, der sich nicht auflöst und so zu einer falsch-negativen Interpretation des Testes führen kann. Zudem stehen in Praxen häufig keine Räume zu Verfügung, die den Hygieneanforderungen entsprechen, was wiederum zu Verunreinigungen führen kann.

Gemäß Produkthaftungsgesetz können behandelnde Ärztinnen und Ärzte dafür haften, wenn Probleme bei den in der Praxis hergestellten Glucoselösungen auftreten. Sie sind in diesen Fällen rechtlich als Hersteller eines Arzneimittels anzusehen. Dies führt zu der klaren Forderung, nur qualitätsgesichert hergestellte Lösung zu verwenden.

Damit dies mit ausreichender Qualität erfolgt war es zunächst erforderlich, eine Analyse der bisher verwendeten Rezeptur- und Defekturformeln (Defektur: Anfertigung eines Arzneimittels im Voraus) durchzuführen, die eine Bewertung der Verfügbarkeit und Sinnhaftigkeit der verwendeten Grund- und Hilfsstoffe umfasste. Dabei wurde deutlich, dass eine Aktualisierung der Standardzulassungsmonographie sowie neue Informationen und Vorgaben für Rezepturarzneimittel und Defekturarzneimittel nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG erforderlich sind. Die Details dieser Analyse können dem **Addendum** zu diesem Positionspapier entnommen werden. Die Anpassung der Standardzulassungsmonographie ist nun erfolgt, sodass zeitnah eine standardisierte Herstellung einer Glucose-Lösung nach dieser neuen Vorschriften bundesweit möglich sein sollte (s. neue NRF 13.8 im DAC, Vorschrift im Addendum). (DAC/NRF: Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-

Formularium). Wir wollen eine standardisierte Lösung haben nach neuesten Erkenntnissen (Lieferfähigkeit, Sicherheit der Inhaltsstoffe, Verträglichkeit, auch der Hilfsstoffe) mit einer definierten Zusammensetzung.

In Anbetracht der häufigen Durchführung des oGTT und dessen Bedeutung für die Patienten, sollten die Krankenkassen die Kosten für die vorgeschlagene Fertiglösung übernehmen, idealerweise sollte es eine bundeseinheitliche Regelung zur Erstattung durch alle Krankenkassen geben.

Referenzen

1. Freckmann GK, T.; Kleinwechter, H.; Heinemann, L. Die Crux liegt bei der Blutentnahme Perspektiven der Diabetologie – Deutsches Ärzteblatt 2015;1:24-7.
2. Neumaier M, Lupp PB, Koschinsky T, Siegel E, Freckmann G, Heinemann L. Aktualisierte Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukosemesssystemen mit Unit-use-Reagenzien, die für die Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) geeignet sind. Konsensus-Empfehlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015. Diabetologie 2015; 197-9.
3. Nauck MP, A.; Müller-Wieland, D.; Schleicher, E.; Müller, U.A.; Landgraf, R.; Freckmann, G.; Heinemann L. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (DDG Praxisempfehlung). Diabetologie und Stoffwechsel 2018;13 (Suppl. 2): 90.
4. Heinemann, L.; Kaltheuner, M.; Adamczewski, H.; Faber-Heinemann, G.; Weber, D. Diagnose eines Gestationsdiabetes: Realität in Diabetes-Schwerpunktpraxen und gynäkologischen Praxen. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2017;26:263-9.

**Addendum zum
Gemeinsamen Positionspapier
der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und
DGKL (KLD) und der Kommission Apotheker in der Diabetologie
(BAK/DDG) zur Herstellung einer oGTT-Lösung für die
Diagnose eines Diabetes einschließlich eines Gestationsdiabetes:
Analyse und Vorschläge zur Herstellung**

Hintergrund

Weder in der Leitlinie zum Gestationsdiabetes mellitus (GDM) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DDDG) noch in den Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird konkret auf die Details der Herstellung der beim oralen Glukose-Toleranztest (oGTT) zu verwendenden Glukoselösung eingegangen. Dabei hat die DDG vor einigen Jahren eine Stellungnahme zu diesem Thema publiziert (1). Aktuell kommt es zu einem Lieferstopp des letzten Fertigarzneimittels mit Einzelzulassung in Deutschland (Accu-Chek Dextrose O.G.T. Lösung; Roche Diabetes Care), die Firma Roche stellt den Vertrieb dieses Produktes im Laufe des Jahres 2020 ein.

In der internationalen Literatur und in den allermeisten internationalen Leitlinien finden sich ebenfalls keine konkreten Aussagen zur Herstellung der Glukoselösung (2). Anscheinend wird dies für die Aussagekraft des oGTT nicht als ein relevantes Thema betrachtet. Im Ausland wird wohl vielfach eine fertige Glukoselösung für die Durchführung des oGTT verwendet (s.u.), eine entsprechende systematische Recherche dazu gibt es aber anscheinend nicht. Bei der HAPO-Studie, auf der viele Aussagen und Vorgaben zur GDM-Diagnose basieren, wurde eine in den USA als Lebensmittel verkehrsfähige Fertiglösung verwendet (3). Dabei weist diese Fertiglösung Unterschiede zu der Fertiglösung der Firma Roche auf (Tabelle 1).

Grundsätzliche Problematik bei der Herstellung einer Glukoselösung

Auf den ersten Blick stellt der Herstellungsprozess einer Glukoselösung eine Trivialität dar: es gilt doch nur eine bestimmte Menge „Glukose“ in Wasser aufzulösen. Man gibt einige

Löffel Zucker in ein Glas, fügt 300 ml Wasser dazu, rührt kurz um und fertig. Bei genauerer Betrachtung gibt es allerdings eine Reihe von Problemen:

- Haushaltszucker ist ein gut lösliches Disaccharid aus Glukose und Fruktose, während sich reine Glukose eher schlecht in Wasser löst.
- Bei Verwendung von Glukosemonohydrat ist die Löslichkeit deutlich besser, dann ist die korrekte Einwaage aber keine 75 g, sondern beträgt 82,5 g, um den Wasseranteil entsprechend zu berücksichtigen.
- Eine ausreichende Genauigkeit bei der Abmessung von Glukose und Wasser verlangt die Verfügbarkeit einer Präzisionswaage und eines geeigneten Messzylinders.)
- Wichtig ist es, das Wasser vorzulegen und anschließend langsam die Glukose unter gründlichem Rühren einzustreuen, damit kein Bodensatz bleibt.
- Anforderungen an einen Arbeitsplatz in der Praxis, an dem diese Prozedur geeignet und hygienegerecht erfolgen kann.
- Zeitaufwändig und fehlerbehaftet, insbesondere bedingt durch hohe Patientenzahlen und unter Zeitdruck in der Praxis

Perspektive: Herstellung einer Glukoselösung unter Einhaltung von Qualitätsstandards für die optimale Durchführung des oGTT

- Da oGTT-Lösungen in der EU und anderen europäischen Ländern als Arzneimittel zugelassen werden müssen und in Deutschland keine sichere Verfügbarkeit durch ein einzelzugelassenes Arzneimittel (Fertiglösung) besteht, stellt grundsätzlich die Standardzulassungsmonographie nach § 36 AMG eine Alternative dar (4). Entweder direkt zur Nutzung zum Inverkehrbringen eines Fertigarzneimittels durch einen pharmazeutischen Unternehmer bzw. durch eine Apotheke oder indirekt als Information und Vorgabe für die Herstellung in modifizierter Form als Rezepturarnzeimittel und Defekturarnzeimittel nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG für alle Apotheken.
- In der Realität wird die Standardzulassung bisher von keinem Pharmaunternehmen genutzt, aber von einer mittleren zweistelligen Zahl öffentlicher Apotheken und Krankenhausapotheken für die Fertigarzneimittelherstellung unter Beachtung des pharmazeutischen Qualitätsmanagementsystems der Apotheke.
- Die Rezepturformel der amtlichen Standardzulassung weist Schwächen auf (siehe unten), welche strategisch die langwierige Aktualisierung der Monographie nahelegen.
- Kurzfristig zu realisieren ist dagegen die Arzneimittelherstellung in der Apotheke auf ärztliche Anforderung nach einer in Anlehnung an die Standardzulassungsmonographie

konkret festgelegten und publizierten normierten Vorschrift, hierfür bietet sich das NRF für die Herstellungsvorschrift und der DAC für die Prüfvorschrift an (DAC/NRF).

Derzeit publizierte Rezepturformeln (vgl. Tab. 1):

- Standardzulassung (5): Variabel abzupackende Lösung zum Einnehmen (üblicherweise Einzeldosen zu 300 ml mit 75 g Glucose oder zu 200 ml mit 50 g Glucose), 100 ml enthalten: 27,5 g Glucose-Monohydrat entsprechend 25 g Glucose, 0,25 g Citronensäure-Monohydrat, 0,15 g Benzoesäure, 5 g Glycerol.
- ADKA-Vorschrift (Formularium hospitale) (6): Variabel abzupackendes Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (üblicherweise Einzeldosen zu 76,9 g mit 75 g Glucose-Monohydrat entsprechend 68,2 g Glucose). 1025,5 g Pulver enthalten: 1000,0 g Glucose-Monohydrat, 25,0 g Citronensäure, 0,5 g Citronenöl.

Verwendete Rezeptursubstanzen (Stand September 2020):

Wirkstoff-Rezeptursubstanzen

- Glucose-Sirup (Ph. Eur.) ist nicht mehr für Apotheken lieferbar (früher Firma Fagron).
- Glucose (Ph. Eur.) ist lieferbar, aber nicht aus „Good Manufacturing Practice“(GMP)-konformer Produktion (u. a. Firma Caelo)
- Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.) ist lieferbar, aber nicht aus GMP-konformer Produktion (u. a. Firma Caelo)

Üblicherweise sollen Arzneimittelwirkstoffe GMP-konform produziert worden sein. Das wäre theoretisch bei Glucose zu realisieren, führt aber zu einem hohen Substanzpreis, und eine entsprechende Substanz wird bisher nicht für Apotheken angeboten. Nach Auffassung der Bundesapothekerkammer und der DAC/NRF-Kommission sollte zwar eine GMP-konform produzierte Substanz bevorzugt werden, bei erheblichen Umsetzungsschwierigkeiten kann aber unter einer Nutzen-Risiko-Bewertung nicht GMP-konform produzierte, aber arzneibuchkonforme Substanz verwendet werden (7).

Hilfsstoffe

- Glucose-Sirup (Ph. Eur.) ist nicht mehr für Apotheken lieferbar (früher Firma Fagron).
- Citronensäure-Monohydrat (Ph. Eur.) ist lieferbar.
- Citronensäure (Ph. Eur.) ist lieferbar.
- Citronenöl (Ph. Eur.) ist lieferbar.
- Benzoesäure (Ph. Eur.) ist lieferbar.

- Natriumbenzoat (Ph. Eur.) ist lieferbar (stöchiometrische Umrechnung zu Benzoesäure: Faktor 1,18).
- Glycerol (Ph. Eur.) ist lieferbar.
- Arzneimittel- bzw. Lebensmittelaromen sind lieferbar.
- Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.) ist lieferbar bzw. kann in der Apotheke gewonnen werden.

Bewertung und Kommentierung der verwendeten Rezepturformeln, Arzneimittel und Hilfsstoffe:

ADKA-Vorschrift (Formularium hospitale)

- Zu kritisieren ist, dass die beschriebene Pulverportion nicht die korrekte Menge an reiner Glukose enthält.
- Verbesserungsvorschlag: nur Verwendung einer Lösung, um allen Löslichkeitsproblemen bei Pulvern aus dem Weg zu gehen

Standardzulassungen mit 25 g Glucose in 100 ml

- Unklar und zu kritisieren ist, dass die Lösung Glycerol enthält: Glycerol ist etwa doppelt so stark osmotisch aktiv wie Glucose und ebenfalls süß. Da die Glucose-Lösung 250 mg/ml selbst bereits etwa das Fünffache der physiologischen Osmolalität hat und sehr süß schmeckt, sollte auf Glycerol verzichtet werden. Zudem hat das etwas preisgünstigere Glycerol aus pflanzlichen Quellen gegenüber dem synthetisch aus Propen nach dem Epichlorhydrin-Verfahren häufig Verunreinigungen in Spuren, die in Anwesenheit von Säuren einen sehr unangenehm käsigen Geruch entwickeln. Auch kann Glycerol bei Patienten mit Diabetes Einfluss auf den Glukosestoffwechsel nehmen.
- Eine relativ hohe Osmolalität führt nicht selten zu akuten gastrointestinalen Beschwerden.

Vorschläge für eine Aktualisierung der Standardzulassungsmonographie und Informationen und Vorgaben für Rezepturarmittel und Defekturarmittel nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG (labortechnische Prüfung und Spezifizierung erforderlich)

- Apothekengerecht erleichterte Inprozessprüfungen, z. B. Bestimmung des Brechungsindex anstelle der relativen Dichte (labortechnische Prüfung und Spezifizierung erforderlich).
- Austausch von Glycerol gegen Wasser (bewirkt geänderte Dichte).

- Faktorisierung der Glucose, des Glucose-Monohydrat (Kompensation einen chargenbedingt vorliegenden Mindergehaltes der Wirkstoff-Rezeptursubstanz).
- Festlegung der bei 20 °C resultierenden Masse eines Ansatzes aus der bestimmten Dichte. Leichtere und von der Temperatur unabhängige Herstellung nach Masse und nicht nach Volumen bzw. wahlweise Herstellung nach Masse oder nach Volumen.
- Austausch der Benzoesäure gegen das leichter und rasch in kaltem Wasser lösliche Natriumbenzoat, ggf. in äquivalenter Menge (1,77 g/L) oder gerundet (2,0 g/L oder 1,8 g/L oder – unter Prüfung der mikrobiologischen Stabilität nach Arzneibuchtext 5.1.3 – 1,5 g/L).
- Wahlweise Verwendung einer äquivalenten Menge Glucose anstelle von Glucose-Monohydrat.
- Wahlweise Verwendung einer äquivalenten Menge Citronensäure anstelle von Citronensäure-Monohydrat.
- Geschmackliche Überprüfung der Citronensäure-Konzentration, die mit 2,3 mg/ml nur ein Drittel so stark ist im Vergleich zu 6,9 mg/ml bei der zu gleicher Glucose-Konzentration rekonstituierten Lösung aus der ADKA-Vorschrift.
- Wahlweise Abfüllung in Portionen zu 200 oder 300 ml Lösung mit 50 bzw. 75 g Glucose in Glasflaschen mit 38-mm-Gewinde (PP 28 oder GK 28).
- Ablehnung von PET-Flaschen wegen potenzieller Abgabe von „disrupting agents“
- Zur individuellen Dosierung bei Kindern (7 ml Lösung bzw. 1,75 g Glucose pro kg Körpergewicht (KG) bis zur 75 g Glucose bei > 43 kg Körpergewicht)
(Quelle: Accu-Chek Glucose Dextrose O.G-T., Handhabungsblatt für medizinisches Fachpersonal, 2013)
- optionale Lieferung von PP-28- bzw. GL-28-Verschlusselementen (Steckeinsätzen), die mit 20-ml- (Exadoral oder ExactaMed) bzw. 60-ml-Kolbenpipetten (ExactaMed) als Oraldispenser) kompatibel sind und mit den das errechnete Volumen gestückelt entnommen oder unter Berücksichtigung einer 200-ml-Flasche ergänzt werden kann.

Qualitätssicherung:

- Ausarbeitung und detaillierte Beschreibung leicht praktikablerer und robuster Herstellungsvorschriften – ggf. auch bei Flexibilisierung hinsichtlich der wasserfreien und der Hydrat-Form (NRF).
- Ausarbeitung geeigneter Spezifikationen, Inprozessprüfungen und Qualitätsprüfungen (DAC/NRF, ADKA).

- Vorpublikation auf der DAC/NRF-online-Plattform, an der ZL und ADKA beteiligt sind, ggf. Standardisierung im NRF.
- Ausführung von ZL-Rezepturringversuchen

An die Standardzulassungsmonographie angelehnte Rezepturvorschrift für die Herstellung in Apotheken: NRF-Vorschrift 13.8., „Glucose-Lösung 250 mg/ml für oralen Toleranztest“

In enger Anlehnung an die Rezepturformel der Standardzulassungsmonographie (laufende Nr. 282) ist eine NRF-Rezepturvorschrift erstellt worden. Ein Milliliter der Lösung wiegt 1,094 g und enthält neben Wasser 250 mg Glukose, 2,3 mg Zitronensäure und 1,8 mg Natriumbenzoat als Konservierungsmittel. Die Vorschrift wird nach Zustimmung durch die DAC/NRF-Kommission im vierten Quartal 2020 mit der Ergänzung 2020/2 in das Werk Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF) aufgenommen und steht dann allen Apotheken zur Verfügung. Im DAC/NRF-Internet-Auftritt steht sie in dem mit dem DocCheck-Kennwort (für Ärzte) geschützten Bereich zur Verfügung. Wichtig für die Verordnung ist die NRF-Kennziffer 13.8. und die genaue Menge der Einzeldosisabpackung (meist 300 ml, entsprechend 75 g Glukose). Die Ziffer „13“ steht im NRF für die Sektion „Diagnostika, Diagnosehilfsmittel“. Zur Unterstützung der Qualitätssicherung in der Apotheke soll die Herstellungsvorschrift seitens des DAC durch Prüfanweisungen für relevante Qualitätsmerkmale ergänzt werden.

Die Zusammensetzung der „Glucose-Lösung 250 mg/ml“ nach NRF-Vorschriftenentwurf 13.8. entspricht in den Bestandteilen Glucose, Benzooesäure, Citronensäure und gereinigtem Wasser volumenbezogen genau den Mengen der Standardzulassung. Allerdings ist Glycerol als Bestandteil aus den vorgenannten Gründen entfallen. Die NRF-Formel enthält die Benzooesäure in äquivalenter Menge in Form des leichter mit Wasser zu verarbeitenden Natriumsalzes. Hierdurch braucht bei der Herstellung nicht stark erhitzt zu werden. Zugleich reduziert sich die Gesamtsäuremenge in der Zubereitung, und der pH-Wert liegt etwa bei 3,5 gegenüber etwa pH 2,4 bei der Standardzulassung. Zudem hat die Apotheke größere Freiheiten bei den anderen Bestandteilen, weil alternativ zur wasserfreien Form der Glucose und der Citronensäure jeweils auch die Monohydrate in äquivalenter Menge verwendet werden dürfen. Zusammensetzung und Dichte sind aber konstant. Wegen des fehlenden Glycerols ist die Dichte der NRF-Zubereitung etwas niedriger als die der Lösung nach Standardzulassung. In den Apotheken wird üblicherweise in Kenntnis der Dichte nicht mit

dem Volumen, sondern mit der Ansatzmasse gearbeitet: Beispielsweise wiegen 300 ml Lösung nach NRF mit 75 g Glukose genau 328,2 g.

Ob die Standardzulassung der vorgeschlagenen Reformulierung folgen wird, ist zu prüfen. Dies setzt voraus, dass sich die NRF-Zubereitung in der Praxis bewährt. Die Haltbarkeit von 6 Monaten ist dafür ausreichend und mikrobiologisch überprüft.

Da diese Vorschrift nun etabliert wurde, sind die Voraussetzungen geschaffen, eine bundesweit einheitliche Regelung mit den Kostenträgern zu vereinbaren. Dies könnte dann über die bekannten Kanäle als offizielle Information den Arztpraxen und Apotheken, aber auch Kammern, Verbänden und Kassenärztlichen Vereinigungen auf Landes- und Bundesebene bekannt gemacht werden.

Idealerweise würden klinische Studien zur Vergleichbarkeit dieser Glukoselösung im Vergleich zu im Ausland verkehrsfähigen Fertiglösungen initiiert. Dabei sollten ebenfalls eine Reihe von patientenorientierten Aspekten bei der Anwendung einer oGTT Lösung zur Diabetesdiagnose (vor allem bei Schwangeren) untersucht werden, u.a. die gastrointestinale Verträglichkeit.

Tabelle 1: Eigenschaften verschiedener Glukoselösungen (modifiziert nach Dr. H. Kleinwechter, Dr. N. Demandt, Dr. A. Nolte)

Produkt und Darreichungsform Inhalt	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Rekonstitution (Selbstzubereitung)	Accu-Check Dextro O.G.-T, Fertigarzneimittel mit Einzelzulassung; Lösung zum Einnehmen	Glucose-Toleranztest (ADKA), modifiziert; Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Glucose-Toleranztest (Standardzulassung Nr. 282), Fertigarzneimittel; Lösung zum Einnehmen	Glucose-Lösung 250 mg/ml (NRF-Vorschrift): Lösung zum Einnehmen
Glukose	75 g Glukose (Ph. Eur.) oder 82,5 g Glukosemonohydrat (Ph. Eur.)	Glucose-Sirup (Ph. Eur.; Mono- u. Oligosaccharidgemisch), äquivalent zu 75 g Glukose	82,5 g Glukosemonohydrat (Ph. Eur.), äquivalent zu 75 g Glukose	82,5 g Glukosemonohydrat (Ph. Eur.), äquivalent zu 75 g Glukose	75 g Glukose (Ph. Eur.) [oder 82,5 g Glukosemonohydrat (Ph. Eur.), äquivalent zu 75 g Glukose]
Geschmacks- und Farbzusatz	Keiner	Johannisbeermuttersaft	Citronensäure-Monohydrat (Ph. Eur.), Citronenöl (Ph. Eur.)	Citronensäure-Monohydrat (Ph. Eur.), Glycerol (Ph. Eur.)	Citronensäure [oder Citronensäure-Monohydrat (Ph. Eur.)]
Wasser	Trinkwasser	Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)	Trinkwasser	Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)	Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)
Alkohol	Keiner	0,01-0,06 Vol.-% mit Warnhinweis!	Keiner	Keiner	Keiner
Konservierung	Keine	K-Sorbat (Ph. Eur.)	Keine	Benzoessäure (Ph. Eur.)	Natriumbenzoat (Ph. Eur.)
Preis	1,48–2,18 EUR Kiel/Flensburg	Rp 5,18–5,38 € + 3,95 € bei Versand	unklar	unklar	unklar
Sprechstundenbedarf	Ja	GKV erstattet 4,32 €* GKV erstattet 4,32 €* GKV erstattet 4,32 €*	unklar	unklar	unklar

Produkt und Darreichungsform Inhalt	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Rekonstitution (Selbstzubereitung)	Accu-Check Dextro O.G.-T, Fertigarzneimittel mit Einzelzulassung; Lösung zum Einnehmen	Glucose-Toleranztest (ADKA), modifiziert; Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	Glucose-Toleranztest (Standardzulassung Nr. 282), Fertigarzneimittel; Lösung zum Einnehmen	Glucose-Lösung 250 mg/ml (NRF-Vorschrift): Lösung zum Einnehmen
Individualisierung nach Bedarf	Bei Anforderung (Pulvermenge) oder anwenderseitig volumetrisch an der rekonstituierten Lösung	Anwenderseitig volumetrisch an der Lösung	Bei Anforderung (Pulvermenge) oder anwenderseitig volumetrisch an der rekonstituierten Lösung	Anwenderseitig volumetrisch an der Lösung, ggf. mit Flaschendispenser	Bei Anforderung (Flüssigkeitsmenge) oder anwenderseitig volumetrisch an der Lösung mit Flaschendispenser
Entsorgung	Kleine Papiertüte	Glasflasche	Papiertüte	Glasflasche	Glasflasche

Glossar – Verzeichnis der Abkürzungen

ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. AGTD Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie der DDG
BAK	Bundesapothekerkammer
DAC/NRF	Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDM	Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes)
GMP	Good Manufacturing Practices
HAPO	weltweite Beobachtungsstudie „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes“ (7/2000 – 04/2006) mit dem Ergebnis, dass mit steigenden mütterlichen Blutglukosewerten unterhalb der definierten Grenzbereiche für eigentlichen Diabetes die Risiken ungünstiger mütterlicher, fetaler und neonataler Ergebnisse erhöht sind
KLD	Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und der DGKL
NRF/DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium
oGTT	oraler Glukose-Toleranztest

Referenzen

- (1) <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/presse/folgenreicher-sparkurs-beim-test-auf-schwangerschaftsdiabetes> (letzter Aufruf am 02.09.2020)
- (2) https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf;
https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_ogtt.pdf;
https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose_tolerance_test (letzter Aufruf jeweils am 02.09.2020)
- (3) Thermo Scientific, TruToI[®] Glucose Tolerance Beverages,
<https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/CDD/Package-Inserts/JL840906-TruToI-Glucose-Tolerance-Beverages.pdf>. (letzter Aufruf am 02.09.2020)
- (4) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Derzeit gültige Monografien der Standardzulassung für Humanarzneimittel, Glucose-Toleranztest (laufende Nr. 282, Zul.-Nr. 2519.99.99),
www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/stdZul_und_Reg/aktuell_gueltige_liste_standardzulassungen_stand070115.pdf?__blob=publicationFile&v=9 (letzter Aufruf am 02.09.2020)
- (5) N. N., Monographie: Glucose-Toleranztest (Stand: Dezember 2004). In: Braun, R., Zapf, T. (Hrsg.), Standardzulassungen für Fertigarzneimittel. Text und Kommentar, 19. Aktualisierungslieferung, Stand: 2019, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart/Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn.
- (6) N. N., Monographie: Glukose-Toleranztest (Stand: April 1998). In: ADKA Service-Abteilung (Hrsg.), Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. Formularium hospitalis, Loseblattsammlung, Stand: 6. Ergänzungslieferung 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- (7) Bundesapothekerkammer, Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung, Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe (Stand: 06.06.2019),
www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/ (letzter Aufruf am 02.09.2020).