

Bedenkliche Rezepturarztmittel (Stand August 2009)

Nach Paragraph 5 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist es „verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden“. Die Bedenklichkeit eines Arzneimittels ist nach Absatz 2 des gleichen Paragraphen dann gegeben, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass nach dem jeweils aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen auftreten können, die über ein vertretbares Maß hinausgehen. Die Tabelle enthält die aktualisierte Liste der bedenklichen Rezepturgrundstoffe, die die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) seit 2001 wiederholt publiziert hat. Folgende Kriterien wurden für die Aufnahme angelegt:

- eine maßgebliche Zulassungsbehörde hat den Stoff oder die Zubereitung als bedenklich eingestuft,
- die Zulassung eines entsprechenden Fertigarzneimittels wurde widerrufen oder ruht,
- nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse ist die Anwendung auf Grund von Risiken bedenklich beziehungsweise nicht vertretbar.
- der Stoff kann realistischweise in einer Rezeptur für ein Humanarzneimittel vorkommen.

Die AMK veröffentlicht diese Liste, um einem Bedürfnis der Praxis entgegenzukommen. Apotheker und Apothekerinnen sind einerseits nach Paragraph 5 des AMG verpflichtet, die Abgabe bedenklicher Arzneimittel abzulehnen, haben aber auch nach Paragraph 17 Absatz 4 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen. Die höherrangige Norm des AMG hat hier Vorrang vor dem Verordnungsrecht (ApBetrO).

Die Liste der AMK ist keine verbindliche Festlegung, denn hierfür fehlt der AMK die Legitimation. Außerdem ist die Bedenklichkeit einer Rezeptur in vielen Fällen nur auf Grund einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung bezogen auf Indikation, Applikationsart, Dosierung/Konzentration und Kombinationspartner zu beurteilen. Darüber hinaus kann eine Liste der bedenklichen Rezepturgrundstoffe nie vollständig sein, weil sich der Stand der Wissenschaft laufend ändert und nicht vorausgesehen werden kann, welche Stoffe sich möglicherweise bei einer Spezi-alindikation als geeignet erweisen oder welche „abwegigen“ Stoffe einmal im Rahmen der alternativen Medizin rezeptiert werden. Die Liste bezieht sich nur auf Rezepturarztmittel für Menschen.

Entscheidend für die Abgabefähigkeit eines Rezepturarztmittels ist deshalb immer die individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzung, die die Rahmenbedingungen eines jeden Einzelfalls berücksichtigt und die von Arzt und Apotheker gemeinsam und eigenverantwortlich vorgenommen werden soll. Jede Rezeptur muss vor der Anfertigung auf Plausibilität geprüft werden, damit das Therapieziel ohne unverträgliche Risiken für den Patienten erreicht werden kann. Genau-

res hierzu ist auch der Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“ zu entnehmen. Sie ist über die neue Homepage der ABDA (über „Die Apotheke“/Qualitätssicherung/Leitlinien) abrufbar.

Neu in der Liste sind Heracleum-Arten, Jaborandiblätter und Sadebaumspitzen. Zwei Positionen wurden präzisiert: Bei Arnikabüten wurden homöopathische Zubereitungen ab D4 ausgenommen, bei Rainfarn Zubereitungen zur äußerlichen Anwendung.

In der Vergangenheit wurde bei den „AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturarzneimitteln“ vor allem auf die Aufbereitungsmonographien Bezug genommen, die von den Aufbereitungskommissionen beim damaligen Bundesgesundheitsamt bis 1994 als Basis für die Nachzulassung erarbeitet wurden. Die Aufbereitungsmonographien verlieren allerdings mit zunehmendem Alter an Bedeutung, da sie nicht mehr den Stand des Wissen darstellen und neue Risiken bekannt geworden sind. Die AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturarzneimitteln wurden daher aktualisiert

AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturarzneimitteln

Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität. Kann diese nicht sicher gestellt werden, weil weder eine Prüfvorschrift noch ein Prüfzertifikat nach Paragraph 6 ApBetrO vorliegen, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.

1. Liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer zuständigen Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezepturarzneimittel als bedenklich einstuft, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
2. Die Zulassung eines Fertigarzneimittels mit bestimmten Wirkstoffen wurde widerrufen oder ruht auf Grund von ungeklärten Risiken: Das Arzneimittel darf auch als Rezeptur nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
3. Vorbehalte auf Grund von Mitteilungen über Risiken in der Literatur: Es wird empfohlen, den Arzt entsprechend zu informieren und dies auch zu dokumentieren. Bleibt der Arzt in Kenntnis der Risiken bei seiner Verordnung, kann sie beliefert werden. In Einzelfällen können die dokumentierten Risiken aber so schwerwiegend sein (zum Beispiel eindeutige Kanzerogenität), dass sie den Nutzen deutlich übersteigen und die Abgabe zu verweigern ist. Die Abgabe ohne ärztliche Verschreibung sowie die defekturmäßige Herstellung sind nicht erlaubt.
4. Vorbehalte wegen unzureichender Daten über den Stoff oder die Stoffkombination oder die verordnete Dosierung oder die Anwendung bei der vorgesehenen Indikation: Die Apotheke soll sich beim Arzt über die Hintergrün-

de der Verordnung informieren. Die Abgabe ohne ärztliche Verschreibung sowie die defekturemäßige Herstellung sind nicht erlaubt.

Tab. I.5.-2: Bedenkliche Stoffe/Rezepturen, deren Abgabe verboten ist

Aus dem Fehlen von Stoffen in dieser Liste darf nicht geschlossen werden, dass sie unbesehen in Rezepturen verarbeitet werden dürfen (Stand August 2009). Die in Klammern angegebenen Quellen sind, soweit es sich um AMK-Infos nach Mai 1998 handelt, im Internet über die Homepage der Pharmazeutischen Zeitung abrufbar (www.pharmazeutische-zeitung.de, Benutzername: apotheke, Kennwort: pz-amk).

- **Aristolochiasäure**-haltige Drogen: alle Drogen der Gattungen Aristolochia und Asarum einschließlich homöopathischer Zubereitungen bis D 10 [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 126 (1981) Seite 1201 und 1373 sowie Pharm. Ztg. 155/Heft 30 (2010) Seite 102; Position Asarum bei Redaktion des NRF nachträglich eingefügt],
- **Amine, aliphatische** (Di- und Triethanolamin): unvermeidliche Nitrosamin-Bildung [Pharm. Ztg. Nr. 132 (1987) Seite 2375],
- **Arnikablüten** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Dyspnoe, Tachykardie und Kollaps, Gastroenteritis),
- **Barbiturate mit Bromiden in Kombination** als Sedativum [Information des BfArM, Pharm. Ztg. 141 (1996) Seite 4839]
- **Benzol** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D6 (Knochenmarkstoxizität, Kanzerogenität),
- **Borsäure** sowie deren Ester und Salze ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4, Mineralwässer und Puffer in Augentropfen [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 3834],
- **Bufexamac** [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 155/Heft 21 (2010) Seite 95; Position bei Redaktion des NRF nachträglich eingefügt],
- **Cäsiumsalze** lebensbedrohliche Arrhythmien (in der alternativen Krebstherapie),
- **Chloroform** [Pharm. Ztg. 126 (1981) Seite 2616],
- **Chrom(VI)-Verbindungen** [Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 800],
- **Crotonöl** stark toxisch, stark hautreizend, kokarzinogen,
- **Diacetylaminoazotoluol (Pellidol)** [Entwurf einer Aufbereitungsmonographie (vet.) vom 5.4.1991: Kanzerogen und stark allergisierend],
- **Epinephrin und seine Salze**: hochkonzentriert (> 1‰) zur Blutstillung im Dentalbereich [Zulassungswiderruf, Bundesgesundhbl. 30 (1987) Seite 154],
- **Formaldehyd** in Konzentrationen über 0,2%, ausgenommen zahnärztliche Arzneimittel. Kein Formaldehyd in Gynäkologika [Pharm. Ztg. 131 (1986) Seite 290],
- **Furfurol** [Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 3088],
- **Germanium-Verbindungen** ausgenommen homöopathische Verdünnungen ab D 4 [Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 3495],

- **Heracleum-Arten (Bärenklau)** ausgenommen homöopathische Zubereitungen: starke Phototoxizität,
- **Hydrazin**: Krampfgift, karzinogen, hautschädigend, neuro-, hepato- und pneumotoxisch,
- **Immergrünkraut (Vincæ minoris herba)** [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 132 (1987) Seite 1826],
- **Jaborandiblätter (Pilocarpus-Arten)** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D3,
- **Kavakava (Piper methysticum) sowie Kavain** einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis einschließlich D 4, ausgenommen nach HAB-Verfahren 25 oder 26 hergestellte spagyrische Zubereitungen [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 2588],
- **Krappwurzel (Radix Rubiæ tinctorum)** [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 138 (1993) Seite 834],
- **Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (Amygdalin, Laetrile, „Vitamin B₁₇„)** [Pharm. Ztg. 123 (1978) Seite 1537], auch Bittermandelwasser (DAB 6),
- **Naphthalin** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4: hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, tödliche Vergiftungen bei Kindern durch Inhalation und topische Anwendung,
- **2-Naphthol** auch zur äußerlicher Anwendung: starke Nephrotoxizität,
- **Petroleum** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 [Pharm. Ztg. 147 (2002) Seite 4702],
- **Phenacetin** als Wirkstoff [Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 1882],
- **Phenol** zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut [Negativmonographie, Pharm. Ztg. Nr. 143 (1997) Seite 4103 und 4386],
- **Pyrrolizidinalkaloid-haltige Drogen**: Borago, Cynoglossi herba, Senecionis herba, Petasitidis folium, Brachyglottis, Cineraria, Alkanna, Erechthites, Eupatorium außer E. perfoliatum, Anchusa, Heliotropium und Lithospermum [Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 137 (1992) Seite 1964 und 2470],
- **Quecksilber(I)-chlorid (Hydrargyrum chloratum)** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Aufbereitungsmonographie: Mutagenität, Teratogenität, neuro- und nephrotoxisch),
- **Quecksilber(II)-oxid (Hydrargyrum oxydatum)** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Aufbereitungsmonographie: Mutagenität, Teratogenität, neuro- und nephrotoxisch),
- **Quecksilber-haltige Schlankheitsrezepturen mit Calomel D3 (Hydrargyrum chloratum, Mercurius dulcis) und Amfepramon** sowie eventuell weiteren homöopathischen Zubereitungen [Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 4558],
- **Rainfarnkraut, Rainfarnblüten und Rainfarnöl (Chrysanthemum vulgare)** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen (Aufbereitungsmonographie: starke Neurotoxizität),

- **Sadebaumsitzen (*Juniperus sabinae*)** ausgenommen zur äußerlichen Anwendung sowie homöopathische Zubereitungen ab D4,
- **Schlankheitsrezepturen, mit einer Kombination stark wirksamer Bestandteile wie Appetitzügler, Diuretika, Schilddrüsenhormone oder Antidiabetika** [Pharm. Ztg. 140 (1995) Seite 3032].

I.5.2.2. Off-label-Use und Compassionate-Use-ähnliche Fälle

Im Rahmen seiner Therapiefreiheit darf und muss der Arzt gelegentlich Fertigarzneimittel bei Indikationen anwenden oder verschreiben, die über zugelassene Anwendungsgebiete hinausgehen. Diese auch als „Off-label-Use“ bezeichnete, nicht bestimmungskonforme Anwendung bedingt eine erhöhte Sorgfaltspflicht (9, 10).

Bei Individualrezepturen spielt dieser Fall keine Rolle, weil erst der Arzt das Anwendungsgebiet einer nicht standardisierten Rezeptur selbst bestimmt. Auch im NRF werden Angaben zu Anwendungsgebieten meist nur in allgemeiner Form oder beispielhaft und nicht vollständig gemacht. Trotzdem kann es in Zweifelsfällen ratsam sein, dass der Apotheker die Verschreibung für eine seltene, in Fertigarzneimitteln nicht berücksichtigte, nicht sicher belegte und nicht allgemein bekannte Indikation zum Ausschluss einer Verwechslung durch Rückfrage absichert, vgl. Abschnitt **I.5.2.3**. Beispiele sind u. a. Tetracyclinhydrochlorid kutan bei Rosazea, Metronidazol kutan bei akneartigem Hautausschlag nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Tacrolimus topisch beim Lichen sclerosus. Ggf. sind bei NRF-Rezepturen die empfohlene Kennzeichnung sowie die Verpackung und Applikationshilfen entsprechend anzupassen.

Allgemein wird unter „Compassionate-Use“ die Anwendung aus Mitgefühl verstanden: „Anwendung eines möglicherweise wirksamen, jedoch noch nicht zugelassenen Arzneimittels im Einzelfall bei Patienten in lebensbedrohlichen Situationen oder mit schwerwiegenden, nicht oder nicht mehr anderweitig therapierbaren Erkrankungen im Rahmen der ärztlichen Behandlungspflicht und Therapiefreiheit“ (9, 10). Im engeren Sinne handelt es sich um die in §21 Abs. 2 Satz 1 Nr. 6 AMG und der Rechtsverordnung nach §80 AMG in Verbindung mit Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bestimmten Härtefälle (11).

In Fällen des Compassionate-Use-ähnlichen Heilversuches durch rezepturmäßige Verschreibung sind die entsprechenden Arzneimittel grundsätzlich in der Apotheke herzustellen. Im NRF sind einige Rezepturen enthalten, die nach Zusammensetzung und beanspruchter Indikation nicht mit zugelassenen Fertigarzneimitteln vergleichbar sind, bei denen aber der derzeitige Erkenntnisstand die Anwendung rechtfertigt, unter anderem die Vorschriften 5.6., 5.9., 11.94., 11.96., 11.122., 15.17., 15.18., 15.21., 15.22. und 22.4. bis 22.8. Bei Individualrezepturen ergeben sich in der Praxis gelegentlich Unklarheiten und Zweifel an der Unbe-