

Bedenkliche Rezepturarzneimittel¹ Stand Mai 2018

Das Arzneimittelgesetz verbietet es, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder am Menschen anzuwenden (AMG, Paragraf 5). Die Bedenklichkeit ist gegeben, wenn „nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“. Die Frage nach der Bedenklichkeit stellt sich den Apotheken vor allem dann, wenn Rezepturarzneimittel ärztlich verordnet werden, denn Apotheker und Apothekerinnen sind einerseits verpflichtet, die Abgabe bedenklicher Rezepturarzneimittel abzulehnen, haben aber andererseits nach Paragraf 17 Absatz 4 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen („Kontrahierungszwang“). Die höherrangige Norm des Gesetzes (AMG) hat hier aber Vorrang vor dem Verordnungsrecht (ApBetrO).

In der Praxis treten häufig Unsicherheiten auf, denen mit der Anwendung der AMK-Empfehlungen zur Beurteilung von Rezepturarzneimitteln (siehe Kasten) begegnet werden kann. Außerdem aktualisiert die AMK seit 2001 *zur Unterstützung* der Apotheken periodisch eine Liste bedenklicher Stoffe/Rezepturen (siehe Tabelle). Diese Liste ist indes keine juristisch verbindliche Festlegung, denn hierfür fehlt der AMK die gesetzliche Legitimation. Darüber hinaus kann eine solche Liste nie vollständig sein, denn es ist nicht vorhersehbar, welche Stoffe zum Beispiel in der alternativen Medizin einmal rezeptiert werden.

Die Bedenklichkeit eines Rezepturarzneimittels im Einzelfall kann in der Regel nur durch eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung beurteilt werden. Dabei muss die individuelle Situation des Patienten ebenso einbezogen werden wie Indikation, Applikationsart, Dosierung, Konzentration und weitere angewandte Arzneimittel. Die individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzung soll von Apotheker und Arzt gemeinsam vorgenommen werden.

In die Liste der bedenklichen Stoffe/Rezepturen wurden Stoffe und pflanzliche Drogen, die in einem Rezepturarzneimittel zur Anwendung am Menschen vorgekommen sind oder vorkommen könnten, nach folgenden Kriterien aufgenommen:

- Eine maßgebliche Zulassungsbehörde hat den Stoff oder die Zubereitung als bedenklich eingestuft, oder
- Die Zulassungen entsprechender Fertigarzneimittel wurden widerrufen oder ruhen, oder
- Nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse ist die Anwendung auf Grund von Risiken bedenklich beziehungsweise nicht vertretbar.

Nach Paragraf 7, der seit Juni 2012 geltenden ApBetrO, muss jede Rezeptur vor der Anfertigung auf Plausibilität geprüft und das Ergebnis dokumentiert werden, um gesundheitliche Risiken für den Patienten möglichst auszuschließen. Genaueres hierzu ist den entsprechenden Leitlinien der Bundesapothekerkammer (BAK) zur Qualitätssicherung zu entnehmen. Die BAK-Leitlinien sind über die Homepage der ABDA (www.abda.de/leitlinien0.html → „Rezeptur/Defektur“ bzw. „Parenteralia-Herstellung“) abrufbar.

¹ Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat diese AMK-Nachricht zustimmend zur Kenntnis genommen. Diese AMK-Nachricht ist auch auf der Homepage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de) verfügbar.

AMK-Empfehlungen zur Beurteilung von Rezeptur Arzneimitteln (Stand Mai 2018)

- Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe und des Endprodukts. Kann diese nicht sichergestellt werden, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden. Ist weder eine Prüfanweisung noch ein Prüfzertifikat verfügbar oder kann die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend Paragraph 11 ApBetrO nicht nachgewiesen werden, müssen Apotheker und verschreibender Arzt Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung der pharmazeutischen Qualität und der vorgesehenen Indikation gegeneinander abwägen (Ph. Eur. 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, 7.5/2034). Ist die Nutzen/Risiko-Abwägung negativ, darf die Rezeptur nicht hergestellt werden, denn Paragraph 8 Absatz 1 AMG verbietet es „Arzneimittel ... herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind“.
- Liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezeptur Arzneimittel als bedenklich einstuft, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
- Die Zulassungen von Fertigarzneimitteln mit einem bestimmten Wirkstoff wurden widerrufen oder ruhen auf Grund ungeklärter Risiken, sind also nicht verkehrsfähig: Das Arzneimittel darf weder als Rezeptur- noch als Defektur Arzneimittel angefertigt oder abgegeben werden.
- Vorbehalte wegen Daten zu Risiken in der Literatur oder wegen unzureichender Daten (Stoff, Stoffkombination, Dosierung, Konzentration, vorgesehene Indikation):
 - Rezepturen dieser Art können nur Mittel der ferneren Wahl sein. Die AMK rät von der Abgabe ohne ärztliche Verschreibung und der defekturmäßigen Herstellung dringend ab.
 - Die Apotheke soll sich beim Arzt über die Hintergründe der Verordnung informieren und ihm ihre Vorbehalte möglichst anhand der vorhandenen Literatur erläutern.
 - Apotheker und Arzt sollten anhand der Literaturdaten gemeinsam den zu erwartenden Nutzen und die möglichen Risiken für den individuellen Patienten bewerten; Therapiealternativen sollen erwogen werden. Wenn einer der Beteiligten (Apotheke/Arzt) das Risiko größer einschätzt als den Nutzen, soll die Rezeptur nicht angefertigt werden. Die Apotheke sollte die Ergebnisse der Nutzen/Risiko-Bewertung in jedem Fall dokumentieren.

Tabelle: Stoffe/Rezepturen die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden (Stand Mai 2018; die in Klammern angegebenen Quellen sind überwiegend über www.arzneimittelkommission.de im Mitgliederbereich abrufbar). Steht ein Stoff nicht in der Liste, so ist daraus nicht generell zu schließen, dass er unkritisch in Rezepturen verarbeitet werden darf.²

Stoffe/Rezepturarzneimittel	Risiko	Quelle
Amine, aliphatische	unvermeidliche Nitrosamin-Bildung	Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 2375
Amygdalin: siehe Mandelonitril		
Aristolochiasäure-haltige Drogen (alle Drogen der Gattungen Aristolochia und Asarum) - ausgenommen Homöopathika ab D10	kanzerogen (multiple Karzinome)	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 126 (1981), Seite 1373-1374 und 155 (2010), Seite 102
Arnikablüten zum Einnehmen - ausgenommen Homöopathika ab D4	Dyspnoe, Tachykardie und Kollaps, Gastroenteritis	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Bärenklau - ausgenommen Homöopathika	stark phototoxisch (Furocumarine)	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Benzol - ausgenommen Homöopathika ab D6	myelotoxisch, kanzerogen	Whysner, J. et al.: Genotoxicity of benzene and its metabolites. Mutat. Res. 566 (2004), 99-130
Borsäure sowie deren Ester und Salze - ausgenommen Heilwässer und Puffer in Augentropfen - ausgenommen Homöopathika ab D4	mangelhafte Wirksamkeit, resorptive Vergiftungen	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 3834; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1-12, März 2016)
Bromide, auch in Kombination - als Sedativum	kumulative Anreicherung von Bromiden	Information des BfArM: Pharm. Ztg. 141 (1996), Seite 4839
Bufexamac	häufige Kontaktallergien	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 155 (2010), Seite 119
Calomel: siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Cäsiumsalze (in der alternativen Krebstherapie)	lebensbedrohliche Arrhythmien	WHO Drug Information 23 (2009), Seite 290
Chelidonii herba, radix, Chelidonin: siehe Schöllkraut		
Chloroform	hepato-, nephrotoxisch, kanzerogen	Pharm. Ztg. 126 (1981), Seite 2616
Chrom(VI)-Verbindungen	kanzerogen	Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 800
Chrysanthemum vulgare: siehe Rainfarn		

² Spagyrische Zubereitungen sind generell nicht als bedenklich anzusehen, da die Drogen bei der Herstellung nach den Vorschriften 25 und 26 des HAB verascht werden.

Crotonöl (Oleum Tiglii)	stark hautreizend, kokarzinogen (enthält Phorbol-ester)	z. B. Glaeser, S., Hecker, E.; Planta Med. 57, Suppl. 2 (1991); Teuscher, E. et al.; Biogene Gifte, Gustav Fischer, Stuttgart, 2. Auflage 1994
Diethanolamin: siehe Amine, aliphatische		
Epinephrin und seine Salze - hochkonzentriert (> 1 ‰) zur Blutstillung im Dentalbereich	systemische kardiovaskuläre Reaktionen	Zulassungswiderruf: Bundesgesundheitsblatt 30 (1987) Seite 154
Färberginsterkraut	Toxische Chinolizidinalkaloide: Atemlähmung, Kreislaufversagen	Blaschek, W. et al. (Hrsg.); Hagers Enzyklopädie Band 7, Seite 897 ff., WVG Stuttgart, 6. Auflage 2007
Formaldehyd/Paraformaldehyd - in Gynäkologika - in zahnärztlichen Arzneimitteln in Konzentrationen über 0,05 % - in Konzentrationen über 0,2 % in anderen Arzneimitteln - ausgenommen als Wirkstoff in Warzenmitteln	schwere allergische Reaktionen, Kontaktekzeme, Haut- und Schleimhautschäden, kanzerogen	Stufenplan: Pharm. Ztg. 131 (1986), Seite 290; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1-12, März 2016)
Furfurol	kanzerogen	AMK-Nachricht: Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 3088
Genistae tinctoriae herba: siehe Färberginsterkraut		
Germanium-Verbindungen - ausgenommen Homöopathika ab D4	nephrotoxisch, myotoxisch, neurotoxisch	AMK-Nachricht: Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 3495
Heracleum-Arten: siehe Bärenklau		
Hydrargyrum chloratum: siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Hydrargyrum oxydatum: siehe Quecksilber(II)-oxid		
Hydrazin	Krampfgift, kanzerogen, neurotoxisch, hepatotoxisch pneumotoxisch	Hainer, M.I. et al.: Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. Ann. Intern. Med. 133 (2000), 877-880
Immergrünkraut - ausgenommen Homöopathika ab D2	Verdacht auf Blutbildschäden bei nicht belegter Wirksamkeit	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 1826
Jaborandiblätter - ausgenommen Homöopathika ab D3	nicht steuerbare parasymphomimetische Wirkung durch Pilocarpin (Vergiftungen)	z. B. In Lindequist, U. Et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Juniperus sabiniae: siehe Sadebaumspitzen		
Krappwurzel - ausgenommen Homöopathika	kanzerogen	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 138 (1993), Seite 834
Laetrile: siehe Mandelonitril		

Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (auch Bittermandelwasser DAB 6)	Risiko von Cyanid-Intoxikationen bei mangelnder Wirksamkeit	Pharm. Ztg. 123 (1978), Seite 1537; Bulletin Arzneimittelsicherheit 3 (2014), 7-13
Naphthalin - ausgenommen Homöopathika ab D4	hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, tödliche Vergiftungen bei Kindern durch Inhalation und topische Anwendung	NTP: Naphthalene. Rep. Carcinog. 12 (2011), 276-278
2-Naphthol (auch äußerlich)	nephrotoxisch	Orjuela, MA. Et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 21, 7 (2012), 1191-1202
Paraformaldehyd: siehe Formaldehyd		
Petroleum - zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika ab D4	narkotische Wirkung, Reizung von Haut und Schleimhaut	Pharm. Ztg. 147 (2002), Seite 4702
Phenacetin - als Wirkstoff	nephrotoxisch	Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 1882
Phenol als Wirkstoff - zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut, ausgenommen Spezialanwendungen, bei denen Phenol jeweils nur einmal bzw. in geringer Menge angewandt wird (Sklerosierung, Peeling, Nagelextraktion) - ausgenommen Homöopathika	Methämoglobinbildung, Krampfgift, Reizung von Haut und Schleimhäuten	Negativmonographie: Pharm. Ztg. 143 (1997), Seiten 4103 und 4386
Pilocarpus: siehe Jaborandiblätter		
<p>Pyrrolizidinalkaloid-haltige Drogen (Alkanna, Anchusa, Borago, Brachyglottis, Cineraria, Cynoglossi herba, Erechthites, Eupatorium außer E. perfoliatum, Heliotropium, Lithospermum, Petasitidis folium, Senecionis herba, Tussilago Farfara) sowie folgende Drogen, wenn nicht sicher gestellt ist, dass die Grenzwerte für Pyrrolizidinalkaloide mit 1,2-ungesättigtem Necingerüst eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farfarae folium: 1°µg/Tagesdosis (innerlich) - Symphyti herba/folium/radix: 100°µg/Tagesdosis (nur äußerlich) - Petasitidis rhizoma: 1°µg/Tagesdosis (innerlich) 	hepatotoxisch, kanzerogen	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 137 (1992), Seite 1964 und 2470; Stufenplanmaßnahme: Pharm. Ztg. 146 (2001), Seite 2390
Quecksilber(I)-chlorid - ausgenommen Homöopathika ab D4	mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie: Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 4558

Quecksilber(II)-oxid - ausgenommen Homöopathika ab D4	mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie: Pharm. Ztg. 139 (1994), Seite 99
Rainfarnkraut, Rainfarnblüten, Rainfarnöl - zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika	stark neurotoxisch durch Thujon, nicht belegte Wirksamkeit	Negativmonographie: BAnz Nr. 122 vom 06.07.1988
Rubia tinctorum radix: siehe Krappwurzel		
Sadebaumspitzen - ausgenommen zur externen Anwendung, ausgenommen Homöopathika ab D4	schwere Vergiftungen nach Einnahme als Abortivum	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Schlankheitsrezepturen - mit mehreren stark wirksamen Bestandteilen wie Appetitzügler, Diuretika, Schilddrüsenhormone oder Antidiabetika	unkalkulierbare Effekte, Todesfälle durch derartige Rezepturen	Pharm. Ztg. 140 (1995), Seite 3032
Schöllkraut - wenn eine Tageshöchstdosis von 2,5 mg Gesamtalkaloiden, berechnet als Chelidonin, nicht gewährleistet ist	hepatotoxisch	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. Nr. 16 (2008), Seite 133-134
Triethanolamin (Trolamin) - ausgenommen zur äußerlichen Anwendung ≤ 2,5 Gew.-%	unvermeidliche Nitrosamin-Bildung	Stufenplan: Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 2375; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1-12, März 2016)
Vinca minoris herba: siehe Immergrünkraut		
Vitamin B ₁₇ : siehe Mandelonitril		

Änderungen in dieser Fassung (Mai 2018, vorherige Version Mai 2015)

- Anpassungen an die „Besonderheitenliste“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Version 1-12, März 2016), in der Warnhinweise zu Hilfsstoffen auf EU-Ebene und auf Grund nationaler Stufenplanmaßnahmen zusammengeführt werden: Borsäure sowie deren Ester und Salze, Formaldehyd/Paraformaldehyd, Triethanolamin (Trolamin).
- Kava-Kava/Piper methysticum wurde aus der Liste gestrichen, weil der Zulassungswiderruf von 2007 im Jahre 2014 rechtswirksam aufgehoben wurde. Dem potentiellen Nutzen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel stehen potentielle Anwendungsrisiken gegenüber, weshalb die Zulassungen auf der Grundlage der Empfehlungen der Kommission E in mehreren Punkten angepasst wurden.
Kava-Kava-Wurzelstock und seine Zubereitungen – ausgenommen in homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach der Herstellungsvorschrift 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind – unterliegen der Verschreibungspflicht nach AMVV, die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 20. November 2017 (BGBl. I S. 3780) geändert worden ist.