



Andreas S. Ziegler

Rezeptur-Retter

Problemrezepturen erkennen
Rezepturprobleme vermeiden



Deutscher
Apotheker Verlag

Andreas S. Ziegler

Rezeptur-Retter

Problemrezepturen erkennen
Rezepturprobleme vermeiden

Herausgegeben von Andreas S. Ziegler, Großhabersdorf

Mit Beiträgen von

Dominic Kram · Kirsten Seidel · Stefan Seyferth ·
Petra Staubach-Renz · Ronja Wittmann ·
Andreas S. Ziegler

Mit 59 Abbildungen und 82 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschrift des Herausgebers

Dr. Andreas S. Ziegler
Flurstraße 2
90613 Großhabersdorf
andreas.ziegler@zience.de

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Herausgeber und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2018

ISBN 978-3-7692-6828-7 (Print)

ISBN 978-3-7692-7229-1 (E-Book, PDF)

© 2018 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Indexer: Ines Reinhardt, verantwortlich: Walter Greulich,
Publishing and more
Druck und Bindung: Druckerei Appl, Wemding
Umschlagabbildung: Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Die Herstellung von Arzneimitteln gehört seit jeher zur ureigensten Kompetenz der Apotheke und umfasst weit mehr als das unreflektierte „Zusammenmischen“ einer ärztlichen Verordnung. Was überdies nicht nur hinsichtlich des pharmazeutischen Berufsethos, sondern auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit ausgesprochen bedenklich wäre – schließlich können viele Rezepturprobleme überhaupt nur mit Hilfe der, in Apotheken konzentrierten pharmazeutischen Kompetenz erkannt und behoben werden. Eine diesbezüglich wichtige Rolle spielt die Tatsache, dass sich Ärzte bei der Wahl eines Arzneimittels primär an ihrem therapeutischen Ziel orientieren, weshalb, trotz bekannter standardisierter Formulierungen, nach wie vor überwiegend frei komponierte Rezepturen verordnet werden. Oft sind sich die Mediziner hierbei potenziell auftretender physikochemischer Inkompatibilitäten nicht bewusst. Konfrontiert mit diesen möglicherweise therapeutisch sinnvollen, aber pharmazeutisch nicht plausiblen bzw. inkompatiblen Verordnungen stellt sich in Apotheken regelmäßig die Frage, wie mit derlei Problemrezepturen umzugehen ist. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Rezepturarzneimittel in aller Regel therapeutische Lücken schließen, für die keine geeigneten Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen. Die Zahl möglicher Ausweichoptionen hält sich daher – anders als bei der Verordnung generischer Industrieprodukte – notwendigerweise in Grenzen. Um den Patienten überhaupt versorgen zu können, was selbstredend das oberste Ziel apothekerlichen Handelns sein muss, bedarf es daher fundierter Überlegungen, wie eine ärztlich verordnete Problemrezeptur ggf. so modifiziert werden kann, dass eine, dem therapeutischen Zweck angemessene und zugleich pharmazeutisch einwandfreie Zubereitung entsteht. Oder anders formuliert: Es ist zu prüfen, welche Möglichkeiten zur Verfügung stehen, eine nicht plausible Rezepturverordnung noch zu retten, um den Patienten zeitnah adäquat zu versorgen. In vielen Apotheken, nimmt diese Prüfung einen nicht zu unterschätzenden Teil der täglichen Rezepturpraxis in Anspruch, da mit ihr meist aufwendige und zeitraubende Recherchen einhergehen und in einschlägiger Fachliteratur häufig zwar die Ursachen, nicht aber die Maßnahmen zur Behebung von Implausibilitäten beschrieben sind. Genau hier setzt der „Rezeptur-Retter“ an, indem er die Problemlösung in den Mittelpunkt seiner Ausführungen rückt.

Neben einigen gesondert zu betrachtenden Spezialfällen, gibt es eine ganze Reihe von Rezepturproblemen, die im Apothekenalltag immer wieder auftreten. Letztere aufzugreifen und geeignete Lösungsstrategien anzubieten, ist das Ziel dieses Werks. Jedes Kapitel widmet sich einem konkreten Rezepturproblem. Ausge-

hend von einer allgemeinen Beschreibung werden verschiedene Handlungsoptionen vorgestellt und ihre pharmazeutischen Hintergründe eingehend erläutert. Zahlreiche Rezepturbeispiele zeigen, wie sich die empfohlenen „Rettungsmaßnahmen“ in der Apotheke einfach und effektiv umsetzen lassen. Die umfassenden und klar strukturierten Arbeitshilfen am Ende eines jeden Kapitels erleichtern die Übertragung der verschiedenen Lösungsvorschläge auf nahezu jede Rezepturverordnung und reduzieren den Rechercheaufwand drastisch.

Um besonders häufig vorkommende Rezepturprobleme im wahrsten Sinne des Wortes zu veranschaulichen, wurden eigens für dieses Werk inkompatible Originalverordnungen, sowie die an deren Stelle abzugebenden, pharmazeutisch optimierten Zubereitungen hergestellt und fotografiert. Diesbezüglich sei Sonja Arlt, Jutta Wittmann und Antje Piening für ihre Tätigkeit im Labor, sowie für die Vor- und Nachbereitung des Fotoshootings herzlich gedankt, ebenso wie der PTA-Schule Nürnberg für ihre Gastfreundschaft. Nicht nur aufgrund der effizienten Arbeitsatmosphäre und manch galenischen Aha-Erlebnisses blieben die Nürnberger Labortage allen Beteiligten in bester Erinnerung.

Des Weiteren danke ich allen Mitautorinnen und -autoren für die gewissenhafte Recherche, die viele Zeit, die in die Ausarbeitung und Formulierung der einzelnen Kapitel geflossen ist, sowie dafür, dass sie sich auf die Idee des „Rezeptur-Rettens“ eingelassen und sie ein Stück weit zu ihrer eigenen gemacht haben. Besonders freue ich mich, dass es gelungen ist Ärzte und Pharmazeuten aus Hochschule, Industrie, Krankenhaus und Offizin gemeinsam für die Mitarbeit an diesem Werk zu gewinnen. Sie haben ihre vielfältige Expertise aus ganz unterschiedlichen Tätigkeitsbereichen eingebracht und so einen wirklich umfassenden Blick auf eine komplexe Thematik ermöglicht.

Alle Angaben dieses Werkes, insbesondere in den Arbeitshilfen, wurden mehrfach gewissenhaft überprüft, dennoch ist in Anbetracht der gesichteten und bearbeiteten Datenfülle nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, dass sich vereinzelt Übertragungs- oder Druckfehler eingeschlichen haben. Sollten Sie daher bei Ihrer Arbeit mit diesem Buch auf einen Fehler stoßen oder sollten Sie Angaben vermissen, die Sie aufgrund Ihrer persönlichen Rezepturerfahrung für essenziell halten, würden sich die Autorinnen und Autoren über eine kurze Rückmeldung (lektorat@dav-medien.de) freuen. Nur so können Ihre Anregungen im Sinne einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung bei etwaigen Folgeauflagen adäquat berücksichtigt werden.

Ein herzlicher Dank gilt – last, but not least – dem Team des Deutschen Apotheker Verlags, bestehend aus

Juliane Friedle, Irène Straile und Natascha Wenzel, für den kollegialen Austausch sowie für die Unterstützung und das Engagement bei der Umsetzung dieses in vielerlei Hinsicht anspruchsvollen Projekts. Besondere Erwähnung gebührt Antje Piening, für ihre Offenheit ein „ganz anderes“ Rezepturbuch zu machen sowie für ihre kreativen Ideen und originellen Vorschläge, die das Konzept dieses Werks maßgeblich mitgeprägt haben.

Liebe Leserinnen und Leser, gestatten Sie mir abschließend, mich mit einem Appell an Sie zu wenden: Halten Sie die Fahne der Rezeptur hoch, denn das Alleinstellungsmerkmal der pharmazeutisch-galenischen Kompetenz ist für unseren Berufsstand Chance und Verpflichtung zugleich! Es ist an uns Aufklärungsarbeit zu leisten und zu verdeutlichen, warum bestimmte Rezepturarztneimittel, die therapeutisch auf den ersten Blick sinnvoll erscheinen, aufgrund galenischer Inkompatibilitäten trotzdem nicht hergestellt

werden können. Ein zielgerichteter Austausch mit unseren Partnern auf der anderen Seite des Rezeptblocks ist ein essentieller pharmazeutischer Beitrag zum Wohle des Patienten. In deren, aber auch in eigenem Interesse sollten wir jede Gelegenheit nutzen, den Dialog mit der Ärzteschaft zu suchen und aktiv Lösungsvorschläge anzubieten. Möge Ihnen der „Rezeptur-Retter“ hierbei ein hilfreicher und wertvoller Begleiter sein, der Ihre Arbeit erleichtert, auf dass Sie sich künftig mit Freude und Begeisterung den anspruchsvollen und spannenden Fragen rund um die Rezeptur widmen, denn wie heißt es so schön: Probleme sind da, um gelöst zu werden!

Großhabersdorf,
im Frühjahr 2018

Andreas S. Ziegler

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Bedenkliche Ausgangsstoffe und Rezepturen	1
1.1 Grundproblem	1
1.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	1
1.3 Rezepturbeispiele	2
1.4 Arbeitshilfen	3
2 Obsolete, aber nicht bedenkliche Ausgangsstoffe und Rezepturen	11
2.1 Grundproblem	11
2.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	11
2.3 Rezepturbeispiel	12
2.4 Arbeitshilfen	12
3 Verarbeitung von Kosmetika in Rezepturarzneimitteln	18
3.1 Grundproblem	18
3.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	18
3.3 Rezepturbeispiel	20
3.4 Arbeitshilfen	22
4 Über- bzw. Unterdosierungen	26
4.1 Grundproblem	26
4.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	40
4.3 Rezepturbeispiel	42
4.4 Arbeitshilfen	43
5 Verordnung kutan unwirksamer Glucocorticoide in Dermatika	68
5.1 Grundproblem	68
5.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	69
5.3 Rezepturbeispiel	70
5.4 Arbeitshilfen	71
6 Verordnetes Konservierungsmittel ungeeignet	75
6.1 Grundproblem	75
6.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	75
6.3 Rezepturbeispiel	82
6.4 Arbeitshilfen	83
7 Mikrobiell anfällige Zubereitungen ohne Konservierung	86
7.1 Grundproblem	86
7.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	87
7.3 Rezepturbeispiel	91
7.4 Arbeitshilfen	91
8 Inkompatible Wirkstoffe	98
8.1 Grundproblem	98
8.2 Allgemeine Handlungsempfehlung	101
8.3 Rezepturbeispiel	104
8.4 Arbeitshilfen	105

9	Unlöslicher oder ausfallender Wirkstoff	157
9.1	Grundproblem	157
9.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	159
9.3	Rezepturbeispiel	160
9.4	Arbeitshilfen	161
10	Inkompatibilitäten mit Emulgatoren und Tensiden	186
10.1	Grundproblem	186
10.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	188
10.3	Rezepturbeispiel	190
10.4	Arbeitshilfen	191
11	Einwaage für vorhandene Waagen zu gering	203
11.1	Grundproblem	203
11.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	204
11.3	Rezepturbeispiel	207
11.4	Arbeitshilfen	208
12	Brechende Emulsionssysteme	211
12.1	Grundproblem	211
12.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	213
12.3	Rezepturbeispiel	215
12.4	Arbeitshilfen	216
13	Inkongruenz der rezeptierbaren pH-Bereiche	228
13.1	Grundproblem	228
13.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	228
13.3	Rezepturbeispiel	241
13.4	Arbeitshilfen	243
14	Nicht-isotone Zubereitungen	259
14.1	Grundproblem	259
14.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	260
14.3	Rezepturbeispiele	263
14.4	Arbeitshilfen	266
15	Verflüssigung halbfester Zubereitungen	275
15.1	Grundproblem	275
15.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	277
15.3	Rezepturbeispiel	279
15.4	Arbeitshilfen	280
16	Suspension instabil oder nicht aufschüttelbar	281
16.1	Grundproblem	281
16.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	281
16.3	Rezepturbeispiel	285
16.4	Arbeitshilfen	286
17	Problemrezepturen im automatischen Rührsystem	299
17.1	Grundproblem	299
17.2	Allgemeine Handlungsempfehlung	302
17.3	Rezepturbeispiel	307
17.4	Arbeitshilfen	308

18	Raue oder körnige Zubereitungen	316
18.1	Grundproblem	316
18.2	Allgemeine Handlungsempfehlung.....	316
18.3	Rezepturbeispiel	321
18.4	Arbeitshilfen	322
19	Klebrige Haptik der Zubereitung	328
19.1	Grundproblem	328
19.2	Allgemeine Handlungsempfehlung.....	328
19.3	Rezepturbeispiel	331
19.4	Arbeitshilfen	332
20	Zubereitung und Packmittel inkompatibel	336
20.1	Grundproblem	336
20.2	Allgemeine Handlungsempfehlung.....	338
20.3	Rezepturbeispiel	340
20.4	Arbeitshilfen	341
	Sachregister	345
	Der Herausgeber	347
	Die Autoren	347

Abkürzungsverzeichnis

A

α	Dissoziationsgrad
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
Amp.	Ampulle
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
AMWarnV	Arzneimittel-Warnhinweisverordnung
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
APD	Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands

B

β	Pufferkapazität
b	Molare Konzentration (= Molalität)
B	Benzalkoniumchlorid / Na-Edetat
BA	Benzylalkohol
BAK	Bundesapothekerkammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

C

$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
C	Chlorhexidindiacetat
c	Konzentration
CA	Celluloseacetat
CAB	Celluloseacetobutytrat
CB	Chlorobutanol
CL _{Cr}	Kreatininclearance
CYP	Cytochrom P450

D

d bzw. d-Wert	Teilungswert
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
D _{Erw}	Dosis Erwachsener
D _{Kind}	Dosis Kind

E

E bzw. E-Wert	Natriumchloridäquivalent
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMA	European Medicines Agency
EWR	Einwegrührer

G

G	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Good Manufacturing Practice (engl. für „Gute Herstellungspraxis“)

H

HAB	Homöopathisches Arzneibuch
HCT	Hydrochlorothiazid
HEC	Hydroxyethylcellulose
HLB Δ /HLB-Wert	hydrophilic-lipophilic balance

I

i	Van-'t-Hoff-Faktor
I.E.	Internationale Einheiten
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (Internationale Nomenklatur für kosmetische Inhaltsstoffe)

K

K	Kelvin
K_f	Kryoskopische Konstante des Lösungsmittels (für Wasser gilt: $K_f = 1,86 \text{ K} \times \text{kg} \times \text{mol}^{-1}$)
k. A.	keine Angabe
KBE	koloniebildende Einheiten
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
k_{obs}	beobachtete Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
KS	Kühlschrank

L

L _{iso}	L _{iso} -Wert (molare Gefrierpunktserniedrigung bei isotoner Konzentration)
LCD	Liquor carbonis detergens (Steinkohlenteerlösung)

M

μm	Mikrometer
m_{AS}	Masse des gelösten Arzneistoffs
M_{AS}	Molmasse des gelösten Arzneistoffs
m_{HS}	Masse des zur Isotonisierung zuzusetzenden Hilfsstoffs
m_{L}	Masse des Lösungsmittels
m'_{NaCl}	Natriumchlorid-Äquivalentmasse (= Masse an Natriumchlorid, die der Substanzmasse äquivalent ist)
M_r	Relative Molekülmasse
m_s	Masse der Substanz
M.D.S.	misce, da, signa (lat. für „mische, gib, bezeichne“)
m/m	Masse pro Masse
Max.	Höchstlast

MCT	Medium Chain Triglycerides (engl. für „Mittelkettige Triglyceride“)
mg	Milligramm
MHB	Methylhydroxybenzoesäureester
min	Minuten
Min.	Mindestlast
ml	Milliliter
m _{min}	Mindesteinwaage

N

n _{AS} [%]	Arzneistoffgehalt der Lösung [%]
n _H [%]	Menge des zur Isotonisierung zuzusetzenden Hilfsstoffs [%]
n. k.	nicht kompatibel
NFA	Neues Formularium Austriacum
NRF	Neues Rezeptur-Formularium

O

O/W	Öl in Wasser
OR	Obere Richtkonzentration

P

φ	Molaler osmotischer Koeffizient
PDE	permitted daily exposure (engl. für „maximal zulässige tägliche Aufnahmemenge“)
PE	Polyethylen
PEG	Polyethylenglycol (Macrogol)
PET	Polyethylenterephthalat
pH	pH-Wert
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europaea (lat. für „Europäisches Arzneibuch“)
PHB	Propylhydroxybenzoesäureester
PHB-Ester	para-Hydroxybenzoesäure-Ester
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
pK _b	Basenexponent (negativer dekadischer Logarithmus der Basenkonstante K _b)
pK _s	Säureexponent (negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K _s)
PMMA	Polymethylacrylat
polyHEMA	Polyhydroxyethylmethacrylat
PP	Polypropylen
PUM	Polyoxymethylen
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid

Q

q. s.	quantum satis (lat. für „so viel wie nötig“, „ausreichende Menge“)
QMS	Qualitätsmanagementsystem

R

RT	Raumtemperatur
----	----------------

S

s	Standardabweichung
SF	sugar free (engl. für „zuckerfrei“)
SFR	Standardflügelrührer
S _{Kind}	Körperoberfläche Kind

T

T	Thiomersal
t _{90%}	Zeit, nach der noch 90% des Wirkstoffs vorhanden sind
ΔT _f	Gefrierpunktserniedrigung der Lösung gegenüber reinem Lösungsmittel
ΔT _f ^{1%}	Gefrierpunktserniedrigung einer 1 %-igen Lösung des betreffenden Arznei- oder Hilfsstoffs gegenüber reinem Wasser
ΔT _f ^{AS 1%}	Gefrierpunktserniedrigung einer 1 %-igen Lösung des betreffenden Arzneistoffs gegenüber reinem Wasser
ΔT _f ^{H 1%}	Gefrierpunktserniedrigung einer 1 %-igen Lösung des betreffenden Hilfsstoffs gegenüber reinem Wasser
TAMC	total aerobic microbial count (engl. für „Gesamtzahl aerober Mikroorganismen“)
TIX	Therapeutischer Index
TK	Therapeutisch übliche Konzentration
TYMC	total combined yeasts/ moulds count (engl. für „Gesamtzahl an Hefen und Schimmelpilzen“)

U

U/min	Umdrehungen pro Minute
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

V

v	Zahl der Teilchen, in die ein Molekül dissoziiert
V _{ges}	Volumen der Zubereitung
V _{iso}	Für die Herstellung einer isotonen Lösung erforderliches Wasservolumen
V _{iso} ^{1g}	Volumen einer isotonen Lösung von 1 g Natriumchlorid
V/V	Volumen pro Volumen

W

W/O	Wasser in Öl
-----	--------------

X

\bar{x}	Arithmetisches Mittel
-----------	-----------------------

Z

ξ _m	Osmolalität
ZL	Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker
ZRB	Ziegler Rezepturbibliothek®

1 Bedenkliche Ausgangsstoffe und Rezepturen

Andreas S. Ziegler

Nach § 5 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist es „verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden.“ Dies gilt auch für Rezeptur-arzneimittel. Sollte dennoch eine Verordnung mit einem als bedenklich einzustufenden Rezeptur-arzneimittel in der Apotheke eingereicht werden, ist der Arzt über den Sachverhalt zu informieren und gemeinsam mit ihm nach einer geeigneten therapeutischen Alternative zu suchen.

1.1 Grundproblem

Eine Reihe von Wirk- mitunter auch Hilfsstoffen, die lange Zeit in, von Ärztegeneration zu Ärztegeneration überlieferten Rezepturen enthalten waren, sind im Lichte neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse als bedenklich anzusehen, d. h. es besteht ein begründeter Verdacht, dass auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen auftreten können, die über ein vertretbares Maß hinausgehen. Die Bedenklichkeit kann sich unmittelbar aus den pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften bestimmter Rezepturbestandteile ergeben, aber auch aus ihrem Zusammenwirken oder ihrer Dosierung bzw. aus der beabsichtigten Anwendungsart und -dauer. Die Frage der Bedenklichkeit ist daher stets eine Einzelfallentscheidung, der die individuelle Patientensituation zugrunde liegt.

Nach § 5 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist es „verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden.“ Aus § 7 Abs. 1 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ergibt sich zudem ein Anfertigungs-verbot für derlei Zubereitungen in der Apotheke. Demnach dürfen Rezeptur-arzneimittel, die als bedenklich einzustufende Ausgangsstoffe enthalten, weder verschrieben, noch hergestellt oder abgegeben werden. Dennoch kommt es immer wieder vor, dass in Apotheken Verordnungen eingereicht werden, die aus heutiger Sicht als bedenklich einzustufen sind. Aufgrund des Anfertigungsverbots, ist der Arzt über den Sachverhalt zu informieren und gemeinsam mit ihm nach einer zeitgemäßen therapeutischen Alternative zu suchen. Eine Herstellung des ursprünglich verordneten und als bedenklich eingestuftem Rezeptur-arzneimittels ist – auch auf erklärten Wunsch des Arztes – ausgeschlossen. Insofern wird die ärztliche Therapiefreiheit in diesem Fall durch das AMG eingeschränkt.

1.2 Allgemeine Handlungsempfehlung

Die Forderung des AMG nach Unbedenklichkeit setzt eine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung für den jeweiligen Einzelfall voraus. Bei Rezepturen, die in *aktuellen* nationalen bzw. internationalen Arzneibüchern oder Formularen gelistet sind, ist die Aufnahme der Rezeptur in die jeweilige Vorschriftensammlung bereits an sich ein Indiz für deren Unbedenklichkeit. Aufgrund umfassender Berufserfahrung und des tag-täglichen Umgangs mit Rezeptur- und Fertigarzneimitteln verfügen Apotheken in der Regel über einen hervorragenden pharmazeutischen Sachverstand, um auf den ersten Blick unbedenkliche Rezepturen von jenen zu unterscheiden, bei denen eine weitergehende Nutzen-Risiko-Beurteilung geboten erscheint. Diese Unterscheidung sollte jedoch keinesfalls a priori eine Bedenklichkeit der letztgenannten Gruppe implizieren, vielmehr geht es darum, potentielle Problemfälle zu detektieren, um diese einer Detailprüfung zuzuführen.

Indizien für die Bedenklichkeit eines Rezeptur-arzneimittels liefern unter anderem folgende Sachverhalte:

- Es liegt eine Stellungnahme der zuständigen Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezeptur-arzneimittel als bedenklich einstuft.
- Die Zulassung eines Fertigarzneimittels, das den zur Rede stehenden Wirk- oder Hilfsstoff enthält, wurde widerrufen oder ruht aufgrund ungeklärter Risiken.
- Es existieren Stellungnahmen einschlägiger Fachkreise (BfArM, AMK, AkdÄ etc.), aus denen Hinweise auf eine Bedenklichkeit des Rezeptur-arzneimittels hervorgehen.
- In der wissenschaftlichen Fachliteratur wurde über Risiken berichtet, die so schwerwiegend sind (z. B. eindeutige Kanzerogenität), dass sie den Nutzen des Arzneimittels übersteigen.

Die Nutzen-Risiko-Abschätzung ist stets vor dem Hintergrund der verfügbaren therapeutischen Alternativen vorzunehmen. Wirtschaftliche Gesichtspunkte dürfen

in diesem Zusammenhang keine Rolle spielen. Bei Zweifeln an der Unbedenklichkeit eines Rezepturarzneimittels können Informationen bei Landesapothekerkammern, Fachgesellschaften, Berufsverbänden oder den zuständigen Behörden eingeholt werden.

Als besonders zweckdienlich für die Beurteilung hat sich die Liste der bedenklichen Ausgangsstoffe und Rezepturen der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) erwiesen (▣ Tab. 1.1). Sie orientiert sich am konkreten Informationsbedürfnis der Apotheke und erlangt ihre praktische Relevanz insbesondere durch eine Fokussierung auf jene bedenklichen Substanzen, die sich in historischen, mittlerweile überkommenen Rezepturvorschriften finden bzw. die in der Vergangenheit immer wieder in Rezepturen verordnet wurden. Die Zusammenstellung ist als Negativliste angelegt, d. h. dort aufgeführte Substanzen gelten als bedenklich und dürfen nicht zu Rezepturarzneimitteln verarbeitet werden. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Bedenklichkeit einzelner Substanzen auf eine bestimmte Indikation, Applikationsart oder Dosierung beschränkt sein kann, sodass in diesen Fällen lediglich ein partielles, jedoch kein absolutes Verarbeitungsverbot in Rezepturarzneimitteln besteht. Es empfiehlt sich daher, die Liste der AMK im konkreten Einzelfall genau zu lesen und etwaige Sondertatbestände zu prüfen, die eine Anfertigung der verordneten Rezeptur ggf. ausnahmsweise doch erlauben.

Greift das Anfertigungs- und Inverkehrbringungsverbot nach § 7 Abs. 1 ApBetrO in Verbindung mit § 5 Abs. 1 AMG, muss zwangsläufig auf eine besser geeignete therapeutische Alternative ausgewichen werden. Um es den Apotheken zu ermöglichen, den Arzt bei der Auswahl anderer, nicht bedenklicher Wirk- bzw. Hilfsstoffe zu unterstützen, listet ▣ Tab. 1.1 – ggf. in Abhängigkeit von der Indikation – alternativ einsetzbare Substanzen. Im Allgemeinen ist dabei standardisierten Rezepturen mit identischer bzw. vergleichbarer Indikation den Vorzug zu geben, da diese in der Regel nicht nur galenisch erprobt sind, sondern auch ein nachgewiesenermaßen positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Existieren keine indikationsgleichen Standardrezepturformeln, kann die Recherche auch von einer in ▣ Tab. 1.1 genannten Wirkstoffalternative ausgehen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, individuell eine galenisch plausible Rezepturformulierung auf Basis eines Ersatzwirkstoffs zu erarbeiten. Möglicherweise stehen aber auch geeignete Fertigarzneimittel als therapeutische Alternative zur Verfügung.

1.3 Rezepturbeispiele

1.3.1 Rezeptur mit bedenklichem Inhaltsstoff als erlaubte Ausnahme

Verordnung

Phenol	5,0 g
Erdnussöl	ad 100,0 g
M. D. S.: Zur Sklerotherapie nach Blanchard! Zu Händen des Arztes!	

Im Dezember 1997 veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker (AMK) eine Information zur Verwendung von Phenol als Arzneimittel. Darin hieß es, Phenol darf „aufgrund fehlender kontrollierter Studien über den Wirkungsnachweis und angesichts des relativ hohen toxikologischen Risikos nicht für therapeutische Zwecke verwendet werden.“ Im weiteren Verlauf des Textes wurden die problematischen Anwendungsgebiete im Einzelnen aufgeführt. Die Verwendung in Sklerosierungslösungen zur Hämorrhoidenbehandlung wurde hierbei zwar nicht explizit erwähnt, dennoch informierten viele Apotheken proktologisch tätige Ärzte dahingehend, dass die Herstellung solcher Lösungen auf Phenol-Basis nicht mehr möglich sei.

Bei der Sklerotherapie nach Blanchard führt die submucöse Injektion einer Phenollösung proximal der Hämorrhoidenbasis zur Fibrosierung des Gewebes und damit zur Drosselung der blutzuführenden Hämorrhoidalarterien. In der Regel sind 2–3 Behandlungssitzungen bis zur Beschwerdefreiheit notwendig. Vorteile dieser Methode sind die einfache Technik mit geringer Fehlerquote, der rasche Wirkungseintritt sowie eine niedrige Rezidivquote. Nachteile sind der zeitweise auftretende Druckschmerz nach der Injektion sowie die – verglichen mit der Injektion von Polidocanol- oder Ethanol-Zinkchlorid-Lösung (Blond'sches Verfahren) – geringere Wirkdauer.

Da die Proktologen auf das Blanchard'sche Verfahren in Ermangelung besserer Alternativen nicht verzichten wollten, bat die AMK das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) um eine Stellungnahme zum Einsatz ölgiger Phenollösungen in der Sklerotherapie von Hämorrhoidalleiden. Das BfArM schätzt das genotoxische und kanzerogene Risiko von Phenol bei einmaliger Applikation bzw. bei Applikation in längeren Abständen als gering ein. Zugleich weist die Behörde allerdings auf die stark reizenden und nekrotisierenden Effekte der Phenol-Sklerosierungslösung hin, die auch bei einmaliger Anwendung bedeutsam sind, zumal die lokalen oder systemischen Folgen bei intravasaler oder intramuskulärer Fehlapplikation nicht geklärt sind. Insgesamt

kommt das BfArM jedoch zu dem Schluss, dass die Anwendung öligler 5%iger Phenollösungen zu Sklerosierung medizinisch vertretbar ist. Unbedingte Voraussetzung ist aber eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Arzt. Es wird daher empfohlen, den verordnenden Arzt auf die Stellungnahme des BfArM aufmerksam zu machen und unter der Behandlung auftretende, unerwünschte Wirkungen sorgfältig zu dokumentieren.

Obwohl also der Einsatz von Phenol als Wirkstoff zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut aufgrund toxikologischer Bedenken in Rezepturen grundsätzlich unzulässig ist, darf die hier diskutierte Phenol-Sklerosierungslösung in der Apotheke wie verordnet hergestellt und abgegeben werden. Sie fällt unter einen Ausnahmetatbestand der AMK-Liste (▣ Tab. 1.1) und unterliegt damit nicht dem Anfertigungsverbot des § 7 Abs. 1 ApBetrO in Verbindung mit § 5 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG).

1.3.2 Bedenkliche Rezeptur mit Anfertigungsverbot

Verordnung

Phenol	27,27 g
Gereinigtes Wasser	2,73 g
Campher	60,00 g
Ethanol 96 %	ad 100,00 g
M. D. S.: Zur zahnärztlichen Anwendung bei der Aufbereitung infizierter Wurzelkanäle.	

Die früher häufig zur Zahnwurzelkanalbehandlung verwendete Chlumsky-Lösung ist aufgrund ihres Phenol-Gehalts als bedenklich einzustufen. Eine Aufbereitungsmonographie zu Phenol-Campher-Mischungen für die zahnärztliche Anwendung ist zwar im Gegensatz zu 4-Chlorphenol-Campher-Mischungen nicht veröffentlicht worden, es spricht jedoch alles dafür, dass die Bewertung dieser Mischung ebenso negativ ausfallen muss und die Chlumsky-Lösung als bedenkliches und damit nicht verkehrsfähiges Arzneimittel gem. § 5 AMG anzusehen ist. Auch die Bundeszahnärztekammer teilt diese Einschätzung und hat ihre Mitglieder wiederholt auf die Bedenklichkeit von Phenol (und bestimmten Derivaten) in Dentologika hingewiesen. Ein Ausnahmetatbestand wie in ►Kap. 1.3.1 ist demnach nicht gegeben. Folglich besteht für diese Rezeptur ein Anfertigungsverbot gem. § 7 Abs. 1 ApBetrO. Die Recherche nach einer Alternativrezeptur ist daher zwingend erforderlich.

Als Alternativen für den zeitweisen Verbleib im Zahnwurzelkanal nennt die Bundeszahnärztekammer Calciumhydroxid-Suspensionen unterschiedlicher Konzentrationen (üblicherweise ab 1,5 %) sowie 2%ige

Chlorhexidindigluconat-Lösungen. Bei der vorliegenden Rezeptur soll das Arzneimittel jedoch nicht im Zahnwurzelkanal verbleiben, sondern dieser lediglich im Rahmen der zahnärztlichen Wurzelkanalaufbereitung damit gespült werden. Hierfür eignet sich beispielsweise 2%ige Natriumhypochlorit-Lösung. Da die Zubereitung auf lebendes Gewebe ätzend wirkt, hat der behandelnde Zahnarzt den Kontakt mit Zahnfleisch, Mundschleimhaut, Haut oder Augen unbedingt zu vermeiden.

Optimierte Rezeptur

Natriumhypochlorit-Lösung (3 % Chlor)	63,5 g
Wasser für Injektionszwecke	36,5 g
M. D. S.: Zur zahnärztlichen Anwendung bei der Aufbereitung infizierter Wurzelkanäle.	

1.4 Arbeitshilfen

▣ Tab. 1.1 enthält eine Liste der bedenklichen Ausgangsstoffe und Rezepturen, wie sie von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) publiziert wurde. Die aufgeführten therapeutischen Alternativen wurden auf Basis aktueller wissenschaftlicher Literatur recherchiert und unter Berücksichtigung einschlägiger Stellungnahmen anerkannter Fachkreise zusammengestellt. In einigen Fällen sind keine therapeutischen Alternativen genannt, da solche nicht existieren oder keine praktische Relevanz besitzen.

Ein Ausgangsstoff wurde von der AMK in die Liste aufgenommen, wenn folgende Kriterien zutraten:

- 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 aufgrund von Risiken bedenklich bzw. nicht vertretbar.
- Der Stoff kann realistischweise in einer Rezeptur für ein Humanarzneimittel vorkommen.

Die Liste der AMK ist keine verbindliche Festlegung, da der AMK die hierfür notwendige rechtliche Legitimation fehlt. Außerdem ist die Bedenklichkeit einer Rezeptur in vielen Fällen nur aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bezogen auf Indikation, Applikationsart, Dosierung/Konzentration und Kombinationspartner zu beurteilen. Darüber hinaus kann eine Liste der bedenklichen Rezepturausgangsstoffe nie vollständig sein, weil sich der Stand der Wissenschaft laufend ändert und nicht vorausgesehen werden kann, welche Stoffe sich möglicherweise bei einer Spezialindikation als geeignet erweisen oder „welche

abwegigen Stoffe einmal im Rahmen der alternativen Medizin rezeptiert werden“ (Zitat AMK 2012). Die Liste beschränkt sich auf Rezepturarztneimittel für den Menschen. Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass spagyrische Zubereitungen generell nicht als bedenklich anzusehen sind, da die Drogen bei der Herstellung nach den Vorschriften 25 und 26 des HAB verascht werden.

Bitte beachten Sie

- Aus dem Fehlen von Stoffen in **Tab.1.1** darf nicht geschlossen werden, dass diese unbesehen in Rezepturen verarbeitet werden dürfen!
- Die Bedenklichkeit einzelner Substanzen beschränkt sich auf bestimmte Indikationen, Applikationsarten oder Dosierungen, sodass die Verarbeitung dieser Ausgangsstoffe in Rezepturarztneimitteln außerhalb der genannten Restriktion aus rechtlicher Sicht ggf. möglich ist.
- Geeignete Alternativen können nur vor dem Hintergrund des Indikationsanspruchs der betreffenden Rezeptur ausgewählt werden. Allgemeingültige Empfehlungen sind daher nicht möglich.
- **Tab.1.1** listet keine Ausgangsstoffe, deren Anwendung sich verbietet, weil die pharmazeutische Qualität nicht sichergestellt werden kann.

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen

Rezepturarztneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Amygdalin	Siehe Mandelonitril		
Aristolochiasäure-haltige Drogen (alle Drogen der Gattungen Aristolochia und Asarum), ausgenommen Homöopathika ab D10	Kanzerogen (multiple Karzinome)	Zulassungswiderruf, DAZ 121 (1981) Heft Nr. 25 Seite IV und 1330	–
Amine, aliphatische	Unvermeidliche Nitrosamin-Bildung	DAZ 127 (1987) Nr. 39 Seite VI)	–
Arnika Blüten zum Einnehmen ausgenommen Homöopathika ab D4	Dyspnoe, Tachykardie und Kollaps, Gastroenteritis	z. B. in Lindequist U et al.; Biogene Gifte. 3. Aufl., WVG Stuttgart, 2010	–
Bärenklau	Stark phototoxisch (Furocumarine)	z. B. in Lindequist U et al.; Biogene Gifte. 3. Aufl., WVG Stuttgart, 2010	–
Barbiturate	Siehe Bromide und Barbiturate		
Benzol ausgenommen Homöopathika ab D6	Myelotoxisch, kanzerogen	Whysner J et al. Genotoxicity of benzene and its metabolites. Mutat. Res. 566 (2004), 99–130	Pedikulozide: Rezepturen und Fertigarzneimittel mit Permethrin oder anderen Pyrethrin-Wirkstoffen. Zur Behinderung der Atmung von Läusen bzw. Läuseeiern eignen sich Medizinprodukte mit Dimeticon sowie eine Mischung aus 2 Teilen Softisan® 378 und 1 Teil Mittelkettigen Triglyceriden.

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturazneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Borsäure sowie deren Ester und Salze ausgenommen Mineralwässer und Puffer in Augentropfen, ausgenommen Homöopathika ab D4	Mangelhafte Wirksamkeit, resorptive Vergiftungen	Zulassungswiderruf, DAZ 139 (1999) Heft Nr. 47 Seite 12	<p>Hautdesinfizientia: Chlorhexidin- und PVP-Iod-Zubereitungen</p> <p>Behandlung von Windeldermatitis: adstringierende Zinkoxid-Zubereitungen, ergänzt durch Hygienemaßnahmen (regelmäßiger Windelwechsel bzw. Verwendung von Papierwindeln)</p> <p>Mundpflege: Citronensäure-Glycerol-Zubereitungen</p> <p>Prophylaxe bzw. Therapie von Mundsoor: Nystatin-Glycerol-Rezepturen bzw. entsprechende Fertigarzneimittel</p> <p>Isotonisierungsmittel/pH-Korrigentien: Bei Ophthalmika ist der Einsatz von Borsäure als Isotonisierungsmittel und pH-Korrigens gestattet, für andere Applikationsorte steht eine Vielzahl geeigneter Isotonisierungsmittel (►Kap. 14.4.1) und pH-Korrigentien zur Verfügung (►Kap. 13.4).</p> <p>Badeotitis-Prophylaxe: Essigsäure-Ohrentropfen 0,7 %, sowie verschiedene Rezepturen zu Taucher-Ohrentropfen</p>
Bromide und Barbiturate als Sedativum	Kumulative Anreicherung von Bromiden/Barbituraten	Information des BfArM; DAZ 136 (1996) Heft Nr. 51/52 Seite 10	Sedativa: Rezepturen mit Midazolam oder Chloralhydrat, Fertigarzneimittel mit Benzodiazepinen
Bufexamac	Kontaktallergien	Zulassungswiderruf, DAZ 150 (2010), Nr. 19, Seite 16	<p>Neurodermitis und chronische Ekzeme: Externsteroidoide und topische Calcineurin-inhibitoren</p> <p>Entzündliche Hauterkrankungen: Topische Glucocorticoide</p> <p>Antipruriginosa, schwache Adstringentien und/oder Antiinflammatoria: Polidocanol, Menthol, natürliche und synthetische Gerbstoffe, Ammoniumbituminosulfonat, Zinkoxid, in Ausnahmefällen auch Steinkohlenteer-haltige Externa</p> <p>Symptomatische Behandlung von Hämorrhoiden: Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), Adstringentia (z. B. Policresulen) oder Antiphlogistika (schwach wirkende Glucocorticoide)</p>
Calomel	Siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Cäsiumsalze (in der alternativen Krebstherapie)	Lebensbedrohliche Arrhythmien	WHO Drug Information 23 (2009), Seite 290	–
Chelidonium herba, radix, Chelidonin	Siehe Schöllkraut		

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturazneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Chloroform	Hepato-, nephrotoxisch, kanzerogen	DAZ 121 (1981) Heft Nr. 51 Seite 2857	Konservierungsmittel: p-Hydroxybenzoesäureester und andere rezepturübliche Konservierungsmittel Inhalationsnarkotika: Desfluran, Isofluran
Chrom(VI)-Verbindungen	Kanzerogen	Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 800	Adstringentien: Silbernitrat, Tannin, Aluminiumacetat, -acetat-tartrat, -chlorid, -kaliumsulfat
Chrysanthemum vulgare	Siehe Rainfarn		
Crotonöl	Stark hautreizend, kokarzinogen	z. B. in Aktories K et al. (Hrsg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Aufl., Urban & Fischer, München, 2009 Glaeser S, Hecker E. Planta Med. 57, Suppl. 2 (1991)	–
Diethanolamin	Siehe Amine, aliphatische		
Epinephrin und seine Salze hochkonzentriert (> 1 %) zur Blutstillung im Dentalbereich	Systemische kardiovaskuläre Reaktionen	Zulassungswiderruf, Bundesgesundheitsbl. 30 (1987), Seite 154	Hämostatika: Epinephrin ist in 0,01%iger Konzentration zur topischen Anwendung in der HNO-Heilkunde zugelassen, wobei 0,1%ige Fertigazneimittel auf das Zehnfache verdünnt werden.
Färberginsterkraut	Toxische Chinolizidinalkaloide: Atemlähmung, Kreislaufversagen	Blaschek W et al. (Hrsg.). Hagers Enzyklopädie Band 7. 6. Aufl., Seite 897 ff., WVG Stuttgart, 2007	Pflanzliche Diuretika: Birkenblätter, Hauhechelwurzel, Orthosiphonblätter, Echtes Goldrutenkraut
Formaldehyd in Gynäkologika und in Konzentrationen über 0,2 %, ausgenommen zahnärztliche Azneimittel	Schwere allergische Reaktionen, Kontaktekzeme, Haut- und Schleimhautschäden, kanzerogen	DAZ 126 (1986) Heft 6 Seite VII	Hautdesinfizientia: Chlorhexidin und PVP-Iod Antihidrotika: Aluminiumchlorid-Hexahydrat-haltige Rezepturen Schuhdesinfizientia: Die Schuhdesinfektion mit Formaldehyd-Dampf gilt als wirkungsvoll. Es existieren Anleitungen zu ihrer sicheren Durchführung sowie besser geeignete Fertigprodukte auf Basis von Polihexanid und Didecyldimethylammoniumchlorid.
Furfurol	Kanzerogen	DAZ 137 (1997) Heft Nr. 36 Seite 8	–
Genistae tinctoriae herba	Siehe Färberginsterkraut		
Germanium-Verbindungen ausgenommen Homöopathika ab D4	Nephrotoxisch, myotoxisch, neurotoxisch	DAZ 139 (1999) Heft Nr. 43 Seite 12	–

▣ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturazneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Heracleum-Arten ausgenommen Homöopathika	Siehe Bärenklau		
Hydrargyrum chloratum	Siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Hydrargyrum oxydatum	Siehe Quecksilber(II)-oxid		
Hydrazin	Krampfgift, kanzerogen, neurotoxisch, hepatotoxisch, pneumotoxisch	Hainer Ml et al. Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. Ann. Intern. Med. 133 (2000), 877–880	Antianorektika: Die Behandlung von Anorexie bzw. Kachexie richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache.
Immergrünkraut (<i>Vincaminoris herba</i>) ausgenommen Homöopathika ab D2	Verdacht auf Blutbildschäden bei nicht belegter Wirksamkeit	Zulassungswiderruf, DAZ 127 (1987) Heft Nr. 30, Seite VII	–
Jaborandiblätter ausgenommen Homöopathika ab D3	Nicht steuerbare parasympathomimetische Wirkung durch Pilocarpin (Vergiftungen)	z. B. in Lindequist U. et al. Biogene Gifte. 3. Aufl., WVG Stuttgart, 2010	–
<i>Juniperus sabinae</i>	Siehe Sadebaumspitzen		
Kavakava und Kavain ausgenommen Homöopathika ab D4	Hepatotoxisch	Zulassungswiderruf, DAZ 142 (2002) Heft Nr. 25, Seite 12	Anxiolytika und Sedativa: Baldrianwurzel, Johanniskraut, ggf. auch Benzodiazepine, Zopiclon oder Zolpidem
Krappwurzel ausgenommen Homöopathika	Kanzerogen	Zulassungswiderruf, DAZ 133 (1993) Heft Nr. 11, Seite 8	–
Laetrile	Siehe Mandelonitril		
Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (auch Bittermandelwasser DAB 6)	Risiko von Cyanid-Intoxikationen bei mangelnder Wirksamkeit	DAZ 118 (1978) Nr. 30, Seite 1105 und Bulletin Arzneimittelsicherheit 3 (2014) Seite 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	Anthelminthika: Benzimidazolderivate (Albendazol, Tiabendazol, Mebendazol), Pyrantel Mittel gegen Ektoparasiten und Repellentien: Permethrin oder andere Pyrethrin-Wirkstoffe
2-Naphthol (auch äußerlich)	Nephrotoxisch	Orjuela MA. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 21, 7 (2012), 1191–1202	Warzetherapeutika: Bei Dornwarzen, vulgären Warzen und bestimmten anderen virusbedingten Hautwarzen kommen konzentrierte Salicylsäure-Rezepturen (ggf. unter Zusatz von Milchsäure oder Dithranol) sowie geeignete Fertigarzneimittel infrage.
Petroleum zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika ab D4	Narkotische Wirkung, Reizung von Haut und Schleimhaut	DAZ 142 (2002) Heft Nr. 49, Seite 14	–

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturazneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Phenacetin als Wirkstoff	Nephrotoxisch	DAZ 137 (1997) Heft Nr. 23, Seite 10	Analgetika: Andere NSAIDs wie Paracetamol, ASS oder Ibuprofen
Phenol zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut, ausgenommen Spezialanwendungen, bei denen Phenol jeweils nur einmal beziehungsweise in geringer Menge angewendet wird (Sklerosierung, Peeling, Nagelextraktion), ausgenommen Homöopathika	Methämoglobinbildung, Krampfgift, Reizung von Haut und Schleimhäuten	Negativmonographie, DAZ 137 (1997) Heft Nr. 49, Seite 12 und 142	Dentologika: Als Einlagen zum zeitweisen Verbleib im Zahnwurzelkanal eignen sich Calciumhydroxid-Suspensionen sowie 2%ige Chlorhexidindigluconat-Lösungen. Bei der Wurzelkanalaufbereitung durch den Zahnarzt können Natriumhypochlorit-Lösungen als desinfizierende Spülung zum Einsatz kommen.
			Sklerosierung von Hämorrhoiden: Der Einsatz öliger Phenollösung gilt als medizinisch vertretbar. Als Rezepturalternative kommen Chinindihydrochlorid- bzw. Ethanolhaltige Zinkchlorid-Sklerosierungslösung in Frage, sowie das Fertigarzneimittel Aethoxysklerol®.
			Chemopeeling: Glycolsäure, Zinkchlorid, Trichloressigsäure
			Kaustika zur Nagelmatrixverödung: Natriumhydroxid-Lösung 10 %, vor allem aber Trichloressigsäure 1000 mg/ml, der Einsatz von Phenol in dieser Indikation ist nicht grundsätzlich verboten.
			Hautdesinfizientia: Chlorhexidin oder PVP-Iod
Antipruriginosa: Levomenthol oder eine Kombination aus Lidocain und Levomenthol; Fertigarzneimittel mit Antihistaminika wie Dimetindenmaleat oder Bamipin			
Pilocarpus	Siehe Jaborandiblätter		
Piper methysticum	Siehe Kavakava		
Pyrrrolizidinalkaloidhaltige Drogen (Alkana, Anchusa, Borago, Brachyglottis, Cineraria, Cynoglossi herba, Erechthites, Eupatorium außer E. perfoliatum, Heliotropium, Lithospermum, Petasitidis folium, Senecionis herba, Tussilago farfara außer Blättern)	Hepatotoxisch, kanzerogen	Zulassungswiderruf, DAZ 132 (1992) Heft Nr. 26 Seite VI/Heft Nr. 32, Seite VI	–

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturazneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
<p>Pyrrrolizidinalkaloid-haltige Drogen wenn nicht sichergestellt ist, dass die Grenzwerte für Pyrrrolizidinalkaloide 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	Stufenplanmaßnahme Pharm. Ztg. 146 (2001), Seite 2390	<p>Expektorantien: Ambroxol, Guaifenesin, Efeu- und Pelargoniumextrakte, ggf. auch Ammoniumchlorid-haltige Rezepturen</p> <p>Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen: zugelassene Symphyti herba/ folium, radix-haltige Fertigarzneimittel zur topischen Anwendung</p>
Quecksilber(I)-chlorid ausgenommen Homöopathika ab D4	Mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie, DAZ 137 (1997) Heft Nr. 51/52, Seite 10	<p>Pedikulozide: Rezepturen und Fertigarzneimittel mit Permethrin oder anderen Pyrethrin-Wirkstoffen.</p> <p>Zur Behinderung der Atmung von Läusen bzw. Läuseeiern eignen sich Medizinprodukte mit Dimeticon sowie eine Mischung aus 2 Teilen Softisan® 378 und 1 Teil Mittelkettigen Triglyceriden.</p> <p>Desinfektionsmittel: Nach den Grundsätzen des Verbunds für Angewandte Hygiene (VAH) geprüfte Desinfektionsmittel</p> <p>Topische Antibiotika: Fusidinsäure, Tetracyclin, Mupirocin</p>
Quecksilber(II)-oxid ausgenommen Homöopathika ab D4	Mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie, DAZ 137 (1997) Heft Nr. 51/52, Seite 10	<p>Pedikulozide: Rezepturen und Fertigarzneimittel mit Permethrin oder anderen Pyrethrin-Wirkstoffen.</p> <p>Zur Behinderung der Atmung von Läusen bzw. Läuseeiern eignen sich Medizinprodukte mit Dimeticon sowie eine Mischung aus 2 Teilen Softisan® 378 und 1 Teil Mittelkettigen Triglyceriden.</p> <p>Desinfektionsmittel: Nach den Grundsätzen des Verbunds für Angewandte Hygiene (VAH) geprüfte Desinfektionsmittel</p> <p>Topische Antibiotika: Fusidinsäure, Tetracyclin, Mupirocin</p>
Rainfarnkraut, Rainfarnblüten, Rainfarnöl zum Einnehmen, ausgenommen Homöopathika	Stark neurotoxisch durch Thujon, nicht belegte Wirksamkeit	Negativmonographie, siehe Pharm. Ztg. 139 (1994), Seite 154	–
Rubia tinctorum radix	Siehe Krappwurzel		

■ **Tab. 1.1** Ausgangsstoffe und Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden, mit ggf. geeigneten therapeutischen Alternativen (Fortsetzung)

Rezepturarzneimittel	Risiko	Quellenangabe	Therapeutische Alternativen
Sadebaumspitzen (<i>Juniperus sabinae</i>) ausgenommen zur externen Anwendung, ausgenommen Homöopathika ab D4	Schwere Vergiftungen nach Einnahme als Abortivum	Z. B. in Lindequist U. et al. Biogene Gifte. 3. Aufl., WVG, Stuttgart, 2010	–
Schlankheitsrezepturen mit mehreren stark wirksamen Bestandteilen wie Appetitzüglern, Diuretika, Schilddrüsenhormonen oder Antidiabetika	Unkalkulierbare Effekte, Todesfälle durch derartige Rezepturen	DAZ 135 (1995) Heft Nr. 30, Seite 6/8	–
Schöllkraut wenn eine Tageshöchstdosis von 2,5 mg Gesamtalkaloiden, berechnet als Chelidonin, nicht gewährleistet ist	Hepatotoxisch	Zulassungswiderruf, DAZ. Nr. 16 (2008), Seite 12	Warzetherapeutika: Rezepturen und Fertigarzneimittel mit Fluorouracil oder Dithranol (ggf. in Kombination mit Salicylsäure)
Triethanolamin	Siehe Amine, aliphatische		
Vinca minoris herba	Siehe Immergrünkraut		
Vitamin B ₁₇	Siehe Mandelonitril		

(Stand: Mai/Juni 2015)

Weiterführende Literatur

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK),

Information der AMK über „Bedenkliche

Rezepturarzneimittel“ Stand: August 2012. Berlin 2012

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK),

Information der AMK über „Bedenkliche

Rezepturarzneimittel“ Stand: Mai/Juni 2015. Berlin 2015

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK),

Wichtige Mitteilung zu Phenol-haltigen

Sklerosierungslösungen. Deutsche Apotheker Zeitung

50/1998. Seite 14f. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1998

Bauer KH, Frömming KH, Führer C. Pharmazeutische

Technologie. 9. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag,

Stuttgart 2012

Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztliche

Bundesvereinigung. Informationen über zahnärztliche

Arzneimittel. 2. Ausgabe 2015

Cyran W (Begr.), Rotta C (Hrsg.). Apothekenbetriebsordnung

Kommentar. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2018

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) inkl. Neues Rezeptur-

Formularium (NRF). Avoxa – Mediengruppe Deutscher

Apotheker GmbH, Eschborn 2017

Deutsches Arzneibuch 2017, Amtliche Ausgabe. Deutscher

Apotheker Verlag, Stuttgart 2017

Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe

(einschl. aller Nachträge bis 9.1). Deutscher Apotheker

Verlag, Stuttgart 2018

Garbe C, Reimann H. Dermatologische Rezepturen, 2. Aufl.,

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005

Gesellschaft für Dermopharmazie. Leitlinien zur

dermatologischen Rezeptur. [http://www.gd-online.de/](http://www.gd-online.de/german/persoendlich/leitvorstand.htm)

[german/persoendlich/leitvorstand.htm](http://www.gd-online.de/german/persoendlich/leitvorstand.htm)

Hunnius C, Ammon HPT. Hunnius Pharmazeutisches

Wörterbuch. 10. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin – New

York 2010

Kirsch, J. Phenol-Rezeptur in der Sklerotherapie des

Hämorrhoidalleidens. Coloproctology 1/1999. Seite 1–3.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999

Thoma K (Begr.), Daniels R (Bearb.). Apothekenrezeptur und

-defektor. 6. Aktualisierungslieferung, Deutscher

Apotheker Verlag, Stuttgart 2014

Ziegler AS. aporello Hilfsstoffe in der Rezeptur. Deutscher

Apotheker Verlag, Stuttgart 2015

Ziegler AS. aporello Wirkstoffe in der Rezeptur, 2. Aufl.,

Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015

Ziegler AS. Plausibilitäts-Check Rezeptur, 4. Aufl., Deutscher

Apotheker Verlag, Stuttgart 2017

2 Obsolete, aber nicht bedenkliche Ausgangsstoffe und Rezepturen

Andreas S. Ziegler

Immer wieder verordnen Ärzte obsolete Wirkstoffe, die zwar nicht als bedenklich eingestuft sind, deren Wirksamkeit jedoch unzureichend belegt ist oder für die bessere Alternativen zur Verfügung stehen. Der Apotheke obliegt eine Aufklärungspflicht, um gemeinsam mit dem Arzt, nach patientenindividueller Risikoabschätzung, mögliche Alternativen zu erörtern.

2.1 Grundproblem

Zahlreiche, vor einigen Jahrzehnten aktuelle Rezepturvorschriften sind mittlerweile in die Jahre gekommen. Ärzte verordnen sie zum Teil noch immer, obwohl sie nach aktuellem, wissenschaftlichem Erkenntnisstand veraltet oder umstritten sind. Aus Gewohnheit werden dabei auch immer wieder Wirkstoffe rezeptiert, deren Wirksamkeit unzureichend belegt ist oder für die eigentlich bessere Alternativen zur Verfügung stehen. Sie gelten damit als obsolet (überholt, veraltet, ungebräuchlich, überflüssig). Anders als bei bedenklichen Wirkstoffen (► Kap. 1), gilt für obsolete Substanzen kein grundsätzliches Verarbeitungsverbot. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Einstufung eines Arzneistoffs als obsolet stets die Gesamtbevölkerung betrachtet. Im Einzelfall kann der Arzt daher in Kenntnis der grundsätzlichen Vorbehalte eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen. Kommt er zu dem Urteil, dass das Risiko aus seiner Sicht vertretbar erscheint und der Nutzen für den konkreten Patienten überwiegt, so kann die Rezeptur im Ausnahmefall hergestellt und abgegeben werden. Dies sollte jedoch ausschließlich nach einer dokumentierten Rücksprache mit dem verordnenden Arzt erfolgen. Der Apotheke obliegt eine Aufklärungspflicht, bei deren Wahrnehmung Fingerspitzengefühl gefragt ist. Im Gespräch mit dem Arzt sollten therapeutische Alternativen gemeinsam erörtert werden, wobei der Apotheke die Aufgabe zukommt, herstellungstechnisch plausible Alternativrezepturen vorzuschlagen. Eine Herstellung bzw. Abgabe obsoleter Rezepturen ohne ärztliche Verordnung ist nicht zulässig.

2.2 Allgemeine Handlungsempfehlung

Wurde eine obsolete Rezeptur verordnet, sollten in einem Gespräch mit dem Arzt zunächst therapeutische Alternativen proponiert und diskutiert werden. Bei der Recherche nach geeigneten Ersatzrezepturen empfiehlt es sich auf standardisierte Rezeptursammlungen zurückzugreifen, die erprobte, therapeutisch sinnvolle und über den Anwendungszeitraum galenisch stabile Rezepturen enthalten. Häufig sind in den einschlägigen Monographiesammlungen auch konkrete Indikationen und Anwendungshinweise angegeben, was eine Suche aus der Perspektive des therapeutischen Ziels deutlich erleichtert. Sollten keine standardisierten Rezepturen mit identischer Indikation zur Verfügung stehen, kann die Suche auch ausgehend von einer in [Tab. 2.1](#) genannten Wirkstoffalternative erfolgen und im zweiten Schritt geprüft werden, inwieweit damit das individuell angestrebte Therapieziel erreicht werden kann.

Besteht der Arzt dennoch auf der Verordnung eines obsoleten Wirkstoffs, erscheint die Abgabe unter den folgenden Rahmenbedingungen ausnahmsweise möglich:

- Der Arzt muss über den Sachstand betreffend der Anwendung eines obsoleten Wirkstoffs in der Humanmedizin informiert worden sein. (Dokumentation!)
- Der Arzt muss eine klare Gebrauchsanweisung (nicht nur die Art der Anwendung) mit zeitlicher Begrenzung vorgeben.
- Der Arzt muss wissen, dass er einen individuellen Heilversuch vornimmt. Der Patient sollte – vom Arzt und möglichst schriftlich – hierüber aufgeklärt worden sein.
- Der Arzt sollte eine schriftliche Begründung für seine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung geben, die auch in der Apotheke dokumentiert wird.

2.3 Rezepturbeispiel

Verordnung

Resorcin	0,5 g
Salicylsäure	1,0 g
Rizinusöl	1,0 g
Ethanol	ad 100,0 g
M. D. S.: Hautspiritus zur äußerlichen Anwendung. 1- bis 3-mal wöchentlich über Nacht auf die behaarte Kopfhaut auftragen und morgens auswaschen.	

Für Resorcin existiert eine Negativmonographie, die durch eine nicht ausreichend belegte Wirksamkeit bei vorhandenen Risiken begründet wird. Aufgrund der leichten Resorbierbarkeit des Wirkstoffs sind – insbesondere bei großflächiger Anwendung in relativ hoher Konzentration und bei vorgeschädigter Haut – systemische Intoxikationen zu befürchten. Bei Säuglingen wurden vereinzelt sogar Todesfälle beschrieben. Ferner sind Hautirritationen bekannt, die bei sehr hohen Konzentrationen bis zur Nekrose führen können. Auf der anderen Seite ist die keratolytische und antiseptische Wirkung von Resorcin eher gering, so dass in Abhängigkeit von der beanspruchten Indikation besser geeignete Rezepturalternativen zur Verfügung stehen. Aus heutiger Sicht sollte Resorcin daher nicht mehr in Rezepturarzneimitteln verarbeitet werden. Konsequenterweise sind früher im NRF enthaltene Resorcin-haltige Rezepturvorschriften mittlerweile entfallen.

Zwar lässt sich weder aus der Aufbereitungsmonographie, noch aus der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Fachliteratur eine Bedenklichkeit im Sinne des §5 AMG herleiten, sodass kein grundsätzliches Anfertigungsverbot besteht, um den Patienten vor einer unnötigen Gefährdung zu schützen, sollte jedoch – wann immer möglich – auf Alternativen mit einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgewichen werden.

In Abhängigkeit von der beanspruchten Indikation stehen für Resorcin insbesondere folgende Alternativen zur Verfügung:

- Als Antiseptikum:
 - Chlorhexidindigluconat
 - Octenidinhydrochlorid
 - Salicylsäure
 - Triclosan
- Als Keratolytikum:
 - Salicylsäure
 - Fruchtsäuren

In Kombination mit anderen Wirkstoffen für dieselbe Indikation kann Resorcin, angesichts der geringen antiseptischen und keratolytischen Effekte, meist ersatzlos gestrichen werden.

Bei der Suche nach einer zeitgemäßen Alternative zur verordneten Resorcin-haltigen Rezeptur auf Basis der vorgenannten Wirkstoffe, findet man im NRF einen fettenden Salicylsäure-Hautspiritus, der insbesondere bei Kopfschuppung – und damit exakt in der gewünschten Indikation – als Keratolytikum eingesetzt wird. Als Lösungsmittel dient, wie bei der verordneten Ausgangsrezeptur, ein Alkohol-Wasser-Gemisch. Auch dem Ziel der Rückfettung wird Rechnung getragen, allerdings wird das Rizinusöl durch Octyldodecanol ersetzt. Sollte die fettende Wirkung der NRF-Rezeptur zu stark sein, kann der Anteil der Lipidkomponente reduziert werden. Die Monographie beschreibt Zubereitungen mit Salicylsäuregehalten zwischen 1% und 5%. Hier ist gemeinsam mit dem verschreibenden Arzt abzuwägen, welche Konzentration dem therapeutischen Ziel der Ausgangsrezeptur am ehesten gerecht wird. Im diesem Fall wurde der Wegfall des Resorcins durch eine, im Vergleich zur ursprünglichen Verordnung, geringfügige Erhöhung der Salicylsäure kompensiert.

Optimierte Rezeptur

Fettender Salicylsäure-Hautspiritus 2% (NRF 11.45.)	
Salicylsäure	2,0 g
Octyldodecanol	18,6 g
2-Propanol	68,6 g
Gereinigtes Wasser	ad 100,0 g
M. D. S.: Hautspiritus zur äußerlichen Anwendung. 1- bis 2-mal täglich auf die Kopfhaut aufgetragen.	

2.4 Arbeitshilfen

Die nachfolgende Liste enthält Substanzen, die von der Niederländischen Arbeitsgruppe Dermatotherapie (Nederlandse Werkgroep Dermatotherapie) als obsolet eingestuft wurden. Neben den Gründen, warum die einzelnen Wirkstoffe in den genannten Indikationen nicht mehr verordnet werden sollten, sind auch in Frage kommende Alternativen angegeben.

Bitte beachten Sie

- Geeignete Alternativen können nur vor dem Hintergrund des Indikationsanspruchs der betreffenden Rezeptur ausgewählt werden. Allgemeingültige Empfehlungen sind daher nicht möglich.
- Die Liste bezieht sich auf Dermatika. Die Aufnahme eines Stoffes bedeutet nicht zwangsläufig, dass dieser für nicht-dermale Applikationsarten ebenfalls als obsolet einzustufen ist.

■ **Tab. 2.1** Für die dermale Applikation als obsolet angesehene Wirkstoffe und ihre Alternativen

Anwendung	Grund für die Obsoleszenz	Alternativen
Anthrarobin		
Anthrarobin wurde bei Pilzinfektionen eingesetzt. Es war ein Bestandteil der Arning'schen Lösung.	Die Wirksamkeit bei Pilzinfektionen ist nicht dokumentiert.	Antimykotika: Imidazole wie Clotrimazol, Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Isoconazol Ciclopiroxolamin als Lokalantimykotikum
Bacitracin		
Bacitracin ist ein Polypeptid-Antibiotikum und wurde bei infizierten Wunden oder Ekzemen eingesetzt.	Bacitracin hat ein begrenztes Wirkungsspektrum und ist nur gegen grampositive Bakterien wirksam. Aufgrund seines engen Wirkungsspektrums wurde es auch mit Neomycin kombiniert. Zu Bacitracin und der Kombination mit Neomycin sind häufig Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden.	Topische Antibiotika¹: Fusidinsäure, Mupirocin Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod
Benzocain		
Benzocain wurde als Oberflächenanästhetikum auf Haut und Schleimhäuten sowie bei Juckreiz und Hämorrhoiden eingesetzt.	Es wurden regelmäßig Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben.	Lokale Oberflächenanästhetika: Lidocain zur Anwendung auf Schleimhäuten oder die Kombination von Lidocain und Prilocain zur Anwendung auf der Haut. Antipruriginosa: Polidocanol, Levomenthol oder eine Kombination von Lidocain und Levomenthol, Fertigarzneimittel mit Antihistaminika wie Dimetindenmaleat oder Bامipin
Bismutsalze		
Bismutsubgallat und Bismutsubnitrat wurden bei Wunden, Syphilis, Entzündungen der Eichel und Hämorrhoiden angewendet.	Als Schwermetall belastet Bismut die Umwelt. Auf Wunden fördert Bismut die Narbenbildung.	Adstringentien: Zinkoxid oder Zinksulfat für die Behandlung von Hämorrhoiden
Chloramphenicol		
Chloramphenicol wurde bei bakteriellen Infektionen der Haut verwendet.	Chloramphenicol kann bei lokaler Anwendung Kontaktallergien auslösen. Nach oraler Verabreichung wurden irreversible Knochenmarksdepressionen beschrieben. Ob Chloramphenicol bei dermalen Applikation ebenfalls Knochenmarksdepressionen verursacht ist nicht bekannt.	Topische Antibiotika¹: Fusidinsäure, Mupirocin Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod
Clioquinol		
Clioquinol wurde bei Bakterien- oder Pilzinfektionen eingesetzt.	Clioquinol ist gegen grampositive Bakterien und Pilze nur schwach wirksam. Die Substanz führt häufig zu Überempfindlichkeitsreaktionen. Von der Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern wird abgeraten (Resorptionsgefahr – Neurotoxizität).	Topische Antibiotika¹: Fusidinsäure, Mupirocin Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod Antimykotika: Imidazole wie Clotrimazol, Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Isoconazol Ciclopiroxolamin als Lokalantimykotikum

¹ Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden (► Kap. 8.1.3).

■ **Tab. 2.1** Für die dermale Applikation als obsolet angesehene Wirkstoffe und ihre Alternativen (Fortsetzung)

Anwendung	Grund für die Obsoleszenz	Alternativen
Gentamicin		
Gentamicin ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wurde insbesondere bei mit <i>Pseudomonas</i> infizierten Hautgeschwüren eingesetzt.	Aminoglykoside auf der Haut führen häufig zu Resistenzbildung und Überempfindlichkeitsreaktionen. Außerdem besteht die Gefahr der Kreuzsensibilisierung und Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden. Gentamicin dient weiterhin als Reserveantibiotikum für die systemische Anwendung.	Topische Antibiotika¹: Fusidinsäure, Mupirocin Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod
Gramicidin		
Gramicidin ist ein Polypeptid-Antibiotikum. Siehe Bacitracin.		
Heparin		
Heparin wurde bei der Behandlung von Thrombosen, Sportverletzungen, Prellungen und Zerrungen eingesetzt.	Die Wirkung von Heparin durch Aufnahme über die Haut wurde nicht klinisch nachgewiesen.	Es stehen keine lokal wirksamen Alternativen zur Verfügung.
11-α-Hydroxyprogesteron		
11- α -Hydroxyprogesteron wurde bei androgenetischer Alopezie eingesetzt.	Die Wirksamkeit von 11- α -Hydroxyprogesteron bei androgenetischer Alopezie ist nicht nachgewiesen.	Lokalbehandlung androgenetischer Alopezie: Minoxidil, 17 α -Estradiol
Kupfersulfat		
Kupfersulfat wurde als Adstringens oder als Desinfektionsmittel verwendet. Er war Bestandteil der Dalibour-Lösung.	Es gibt bessere pharmakotherapeutische Alternativen für den Einsatz als Desinfektionsmittel oder Adstringens. Cave: Weiterhin werden 1%ige Kupfersulfat-Lösungen als Gegenmittel für Phosphorverbrennungen der Haut verwendet. Der reaktive Phosphor wird dabei in Kupferphosphide umgewandelt.	Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod Adstringentien: Silbernitrat, Aluminiumacetat, -acetat-tartrat, -chlorid, -kaliumsulfat, Tannine
Milchsäure		
Milchsäure wurde zur Behandlung von trockener Haut, Ichthyosis und zur Verhinderung der Hautalterung eingesetzt.	Die Wirksamkeit von Milchsäure bei diesen Indikationen ist nicht ausreichend belegt. Cave: Bei bestimmten virusbedingten Warzen kommt Milchsäure weiterhin zum Einsatz.	Behandlung von trockener Haut, Ichthyosis und Hautalterung: Harnstoff (ggf. Glycerol und Natriumchlorid als Moisturizer)
Perubalsam		
Perubalsam wurde, eingearbeitet in gelbe Vaseline, zur Behandlung von Wunden, Ekzemen, Scabies, rissiger Haut und Frostbeulen an den Händen eingesetzt.	Die Wirksamkeit von Perubalsam ist nicht erwiesen. Darüber hinaus verursacht Perubalsam häufig Überempfindlichkeitsreaktionen.	Ekzemtherapeutika: Corticosteroide Antiscabiosa: Permethrin oder Benzylbenzoat Behandlung rissiger Haut: Okklusive Pflasterverbände

¹ Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden (► Kap. 8.1.3).

▣ **Tab. 2.1** Für die dermale Applikation als obsolet angesehene Wirkstoffe und ihre Alternativen (Fortsetzung)

Anwendung	Grund für die Obsoleszenz	Alternativen
Podophyllin		
Podophyllin wurde zur klinischen Behandlung von, durch humanen Papillomvirus-induzierten Feigwarzen (<i>Condylomata acuminata</i>) eingesetzt. Mittlerweile wird der Wirkstoff nur noch eingeschränkt klinisch verwendet.	Es stehen zugelassene Produkte zur Verfügung, die die Herstellung in der Apotheke überflüssig machen.	Behandlung von Feigwarzen: Zugelassene Fertigarzneimittel mit Podophyllo-toxin oder Imiquimod
Progesteron		
Progesteron wurde manchmal zur äußeren Anwendung bei Lichen sclerosus und androgenetischer Alopezie verschrieben.	Die Wirksamkeit bei den genannten Indikationen ist nicht nachgewiesen.	Behandlung von vulvarem Lichen sclerosus: Corticosteroide (Klasse III oder IV). Ggf. Off-Label-Use von Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) Lokalbehandlung androgenetischer Alopezie: Minoxidil, 17 α -Estradiol
Promethazinhydrochlorid		
Promethazinhydrochlorid wurde bei der topischen Behandlung von Juckreiz, sowie bei Insekten- und Quallenstichen eingesetzt.	Promethazinhydrochlorid verursacht häufig Überempfindlichkeitsreaktionen.	Antipruriginosa: Polidocanol, Levomenthol oder eine Kombination von Lidocain und Levomenthol, Fertigarzneimittel mit Antihistaminika wie Dimetindenmaleat oder Bamipin
Resorcin		
Resorcin wurde bei Akne und in verdünnter Lösung als Handbad bei vesikulärem Handekzem eingesetzt. In der Vergangenheit wurde es auch als Antimykotikum verwendet.	Die Wirksamkeit von Resorcin bei Akne ist nicht nachgewiesen. Darüber hinaus wirkt Resorcin bei großflächiger Anwendung in hohen Konzentrationen toxisch. Bei längerer Anwendung von großen Mengen können systemische Nebenwirkungen, wie Hypothyreose und Methämoglobinämie auftreten. Cave: Bei der Behandlung von Acne inversa wird Resorcin in 15%iger Konzentration weiterhin eingesetzt.	Aknetherapeutika: Benzoylperoxid oder Tretinoin; Clindamycin bei Akne vulgaris in Kombipräparaten, die Resistenzen verhindern, bei Akne inversa als Rezepturarzneimittel
Sulfonamide		
Sulfonamide wurden bei bakteriellen Infektionen der Haut und als lokale Desinfektionsmittel eingesetzt. Von den Sulfonamiden hat lediglich Silbersulfadiazin noch einen Stellenwert bei der Behandlung von Verbrennungen.	Sulfonamide (außer Silbersulfadiazin) führen bei lokaler Anwendung häufig zu Überempfindlichkeitsreaktionen.	Topische Antibiotika¹: Fusidinsäure, Mupirocin Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod
Testosteronpropionat		
Testosteronpropionat wurde eingesetzt bei Lichen sclerosus und anderen Arten vulvärer Dysrophien.	Die Wirksamkeit von Testosteronpropionat bei diesen Indikationen ist nicht nachgewiesen. Es können Virilisierung und andere androgene Nebenwirkungen auftreten.	Behandlung von Lichen sclerosus: Corticosteroide (Klasse III oder IV)

¹ Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden (► Kap. 8.1.3).

■ **Tab. 2.1** Für die dermale Applikation als obsolet angesehene Wirkstoffe und ihre Alternativen (Fortsetzung)

Anwendung	Grund für die Obsoleszenz	Alternativen
Tripelennaminhydrochlorid		
Tripelennaminhydrochlorid wurde bei der topischen Behandlung von Juckreiz, sowie bei Insekten- und Quallenstichen eingesetzt.	Die kutane Anwendung von Tripelennaminhydrochlorid verursacht häufig Überempfindlichkeitsreaktionen.	Antipruriginosa: Polidocanol, Levomenthol oder eine Kombination von Lidocain und Levomenthol, Fertigarzneimittel mit Antihistaminika wie Dimetindenmaleat oder Bamipin
Undecylensäure		
Undecylensäure wurde, in Kombination mit Zinkundecylenat, zur Behandlung von Fußpilz eingesetzt.	Undecylensäure ist unzureichend wirksam.	Antimykotika: Imidazole wie Clotrimazol, Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Isoconazol Ciclopiroxolamin als Lokalantimykotikum
Silbernitrat		
Silbernitrat wurde zur Wunddesinfektion eingesetzt.	Es existieren sicherere Alternativen für die Wunddesinfektion. Cave: Silbernitrat wird weiterhin als Ätzmittel (Causticum) bei der Entfernung von Hypergranulationen (Keloiden) eingesetzt. Hierfür sind Silbernitrat-Stifte im Handel (Höllenstein).	Hautdesinfizientia: Octenidin, Chlorhexidin oder PVP-Jod. Für Wunden, die mit Pseudomonaden infiziert sind, kann eine 1%ige Essigsäure-Lösung in sterilem Wasser eingesetzt werden.
Schwefel		
Schwefel wurde bei Impetigo, Rosazea und Akne eingesetzt.	Die Wirkung von Schwefel bei diesen Indikationen ist nicht nachgewiesen. Außerdem können hohe Konzentrationen (> 10 %) zu Hautirritationen führen und unangenehmen Schwefelgeruch verursachen.	Lokale, antibakterielle Impetigo-Behandlung¹: Fusidinsäure; Mupirocin ist der Behandlung von MRSA-Trägern vorbehalten. Aknetherapeutika: Benzoylperoxid oder Tretinoin; Clindamycin bei Akne vulgaris in Kombipräparaten, die Resistenzen verhindern, bei Akne inversa als Rezepturazneimittel Rosazea-Behandlung: Metronidazol oder Azelainsäure. Ggf. auch Permethrin oder Ivermectin.

¹ Die lokale/topische Antibiotika-Gabe gilt aufgrund von Wundheilungsstörungen und Sensibilisierungsreaktionen bis auf wenige Ausnahmen als überholt. Um Resistenzentwicklung vorzubeugen, sollte sie – falls nicht durch Antiseptika ersetzbar – möglichst kurzzeitig eingesetzt werden (► Kap. 8.1.3).

Weiterführende Literatur

Bergner A. Praxishilfe Rezeptur. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015

Cyran W (Begr.), Rotta C (Hrsg.). Apothekenbetriebsordnung Kommentar. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2018

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) inkl. Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2017

Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) inkl. Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Rezepturhinweis Resorcin Stand 01.10.2008. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2008

Deutsches Arzneibuch 2017, Amtliche Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017

Eifler-Bollen R et al. Qualität von Rezepturen steuern. Pharmazeutische Zeitung 46/2003, Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn 2003

Europäisches Arzneibuch, Amtliche deutsche Ausgabe (einschl. aller Nachträge bis 9.1.). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2018

Garbe C, Reimann H. Dermatologische Rezepturen, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005

Gesellschaft für Dermopharmazie. Leitlinien zur dermatologischen Rezeptur. <http://www.gd-online.de/german/persoendlich/leitvorstand.htm>

- Hunnius C, Ammon HPT. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 10. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin – New York 2010
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) (Hrsg.). *Dermatica op Rezept – Apotheekbereidingen in de therapie von huidaandoeningen*, Den Haag 2011
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) (Hrsg.). *Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA)*, Den Haag 2013
- Niedner R, Ziegenmeyer J. *Dermatika*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1992
- Thoma K (Begr.), Daniels, R (Bearb.). *Apothekenrezeptur und -defektur*. 7. Aktualisierungslieferung, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017
- Wessinger S, Mecking B. *Vademecum für Pharmazeuten*, 18. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2013
- Wolf G. *Rezepturen – Probleme erkennen, lösen, vermeiden*. 4. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2013
- Zesch A. *Externa: Galenik – Wirkungen – Anwendungen*. Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo 1988
- Ziegler AS. *aporello Grundlagen in der Rezeptur*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015
- Ziegler AS. *aporello Hilfsstoffe in der Rezeptur*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015
- Ziegler AS. *aporello Wirkstoffe in der Rezeptur*. 2. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2015
- Ziegler AS. *Plausibilitäts-Check Rezeptur*. 4. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017