

1 Schritt 1: Hygienestandards einhalten

„So wie die Liebe zur Ordnung, so ist auch die Liebe zur Reinlichkeit eine Kardinaltugend eines guten Receptarius. Diese Tugend ist bei all seinen Verrichtungen eine unerlässliche.“

Hager (1862): Technik der pharmaceutischen Receptur – Handbuch der Receptirkunst.

1.1 Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen	31
1.2 Grundregeln der Herstellung mikrobiologisch einwandfreier Arzneimittel	36
1.3 Wasser als Ausgangsstoff für die Rezeptur	56
1.4 Betriebsinternes Hygienekonzept	67
1.5 Zusammenfassung und Wiederholung	71
1.6 Cora Emsig in der Rezeptur, Teil 1	73

Ein funktionierendes und dokumentiertes Hygienemanagement ist die Voraussetzung für die Herstellung qualitativ einwandfreier Arzneimittel unter Einhaltung der Vorgaben an die mikrobiologische Beschaffenheit von Arzneimitteln im Europäischen Arzneibuch. Entsprechend fordert § 4a ApBetrO die Festlegung, Durchführung und Dokumentation von Hygienemaßnahmen, „mit denen die mikrobiologische Qualität des jeweiligen Arzneimittels sichergestellt wird“.

Die notwendigen Hygienemaßnahmen können generell unabhängig von der Herstellung einer bestimmten Rezeptur betrachtet und festgelegt werden. Zahlreiche Leitlinien und Handlungshilfen unterstützen die Apotheke bei der Etablierung und Überprüfung des Hygienekonzepts. Detailliert betrachtet werden müssen insbesondere Aspekte der Raum- und Personalhygiene, der mikrobiologischen Reinheit von Ausgangsstoffen, der Reinigung und Desinfektion von Gefäßen, Arbeitsmaterialien und Geräten sowie Hygienemaßnahmen während der Herstellung der Zubereitung.

1.1 Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen

1.1.1 Anforderungen und Prüfung nach Ph. Eur.

Konkrete Anforderungen an die mikrobiologische Qualität von Arzneimitteln finden sich im Allgemeinen Teil des Ph. Eur. (Kapitel 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“). Unterschieden werden die Arzneimittel je nach Anwendung der Darreichungsform. Es werden jeweils Angaben zur maximal zulässigen Gesamtzahl koloniebildender Einheiten (Gesamtkeimzahl in KBE) gemacht.

Diese Vorgaben gelten sowohl für die industrielle Herstellung als auch für die individuelle Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke. Auch wenn die Angaben im Ph. Eur. als Empfehlungen formuliert sind, werden sie als Standard angesehen und sind deshalb einzuhalten.

Hinweis

Aufgrund der Harmonisierung von JP, USP und Ph. Eur. wurde mit der Ausgabe 6.7 des Europäischen Arzneibuches die vormals vorgenommene Kategorisierung der Darreichungsformen nach den Anforderungen an die mikrobiologische Qualität in 4 Kategorien aufgegeben. Teilweise wurden durch die Harmonisierung auch die Anforderungen verschärft.

Die ehemalige Kategorie 1 – „Zubereitungen, die gemäß der Monographie der entsprechenden Darreichungsform steril sein müssen, und andere Zubereitungen, die als steril gekennzeichnet sind“ (und damit der Prüfung auf Sterilität entsprechen müssen) – ist nicht mehr Inhalt des Kapitels 5.1.4.

Prüfung der Gesamtkeimzahl

Zur Prüfung der Gesamtkeimzahl sind verschiedene Methoden möglich, die aber letztendlich alle darauf basieren, dass im Produkt befindliche Keime auf bestimmten Nährmedien zu Kolonien auswachsen. Die Kolonien sind mit dem Auge sichtbar und können ausgezählt werden. Die Keimzahl wird dann – bezogen auf die Menge der Zubereitung – als Gesamtkeimzahl angegeben.

Mit der Bestimmung der Keimzahl werden i. Allg. nur Keime erfasst, die unter Sauerstoffzufuhr leben (können) – sogenannte obligat (zwingend) oder fakultativ (freiwillig) aerobe Keime. Das Anzüchten der anaeroben Keime, die sich nur unter Sauerstoffabschluss vermehren, ist nur mit speziellen Inkubatoren möglich. Die menschliche Haut ist in etwa zu gleichen Teilen mit aeroben und anaeroben Keimen besiedelt. Anaerobe Keime befinden sich vor allem in tieferen Hautschichten und Wunden, wie z. B. *Propionibacterium acnes* in den Talgdrüsen. Die unter aeroben Bedingungen bestimmte Gesamtkeimzahl liefert aber ein ausreichendes Bild vom mikrobiologischen Status der Zubereitung. Entsprechend werden Grenzwerte für die Gesamtzahl an aeroben Mikroorganismen angegeben.

Bakterien und Pilze unterscheiden sich im morphologischen Bild, sodass mikrobiologisch geschultes Personal hier unterscheiden kann. Das ist insbesondere von Bedeutung, wenn für Bakterien und Pilze unterschiedliche Grenzwerte eingehalten werden müssen. Die gefundenen Keime können mit verschiedenen Methoden weiter differenziert werden. Eine wichtige und relativ schnell durchführbare Methode zur Unterscheidung von Bakterien ist die Gramfärbung – es erfolgt die Einteilung in grampositive und gramnegative Keime.

Im Arzneibuch werden zusätzlich zu den Grenzwerten für zulässige Keimzahlen auch bestimmte Keime angegeben, die als besonders problematisch anzusehen sind und deren Abwesenheit in Arzneimitteln deshalb explizit gefordert wird. Aus diesem Grund ist zur arzneibuchkonformen Prüfung der Zubereitungen die Bestimmung von Gattung und Art der gefundenen Keime notwendig. Zur Differenzierung können z. B. biochemische Methoden oder moderne Methoden wie die sogenannte PCR-Methode genutzt werden.

Ein Blick über den Tellerrand

Im Kapitel 2.6.13 des Ph. Eur. sind Methoden zum Nachweis spezifizierter Mikroorganismen beschrieben. Genutzt wird dabei die Eigenschaft bestimmter Mikroorganismen, auf speziellen Medien besonders gut oder nicht zu wachsen. Beispielsweise führt Agarmedium mit Mannitol und Salz zu einer Wachstumsförderung von *Staphylococcus aureus* und gleichzeitig zur Hemmung von *Escherichia coli*.

Die öffentliche Apotheke verfügt meist nicht über die Möglichkeiten, die Keimzahlbestimmung sowie die Differenzierung der gefundenen Keime durchzuführen. In klinischen Laboratorien wird die Untersuchung von Keimen, z. B. in Patientenproben, routinemäßig durchgeführt. Auch Umweltlaboratorien können mit entsprechenden Untersuchungen beauftragt werden.

■ **MERKE** Das Arzneibuch fordert in nichtsterilen Zubereitungen die Einhaltung bestimmter Grenzwerte für die Belastung mit Keimen sowie die Abwesenheit bestimmter pathogener Mikroorganismen. Die Apotheke ist zur Einhaltung dieser Anforderungen verpflichtet, aber meist nicht in der Lage, diese zu kontrollieren. Insofern haben die Kenntnis der Eigenschaften von Mikroorganismen und die Einhaltung vorbeugender Maßnahmen sehr große Bedeutung!

1

Grenzwerte nach Ph. Eur.

Nach Ph. Eur. Kapitel 5.1.4 gelten die in □ Tab. 1.1 aufgeführten Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität nichtsteriler Zubereitungen.

□ **Tab. 1.1** Grenzwerte für die Gesamtkeimzahl in Arzneimitteln (Auswahl nach Ph. Eur.)

Anwendung der Darreichungsform	Gesamtzahl aerober Mikroorganismen (KBE/g oder KBE/ml)	Gesamtzahl an Hefen und Schimmelpilzen (KBE/g oder KBE/ml)
Anwendung in der Mundhöhle, am Zahnfleisch, in der Nase, am Ohr, kutane Anwendung	10 ² Abwesenheit von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ¹ Anmerkung: Grenzwert vor Harmonisierung 10 ²
Rektale Anwendung	10 ³ Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i>	10 ²
Vaginale Anwendung	10 ² Abwesenheit von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ¹ Abwesenheit von <i>Candida albicans</i>
Wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 ² Abwesenheit von <i>Escherichia coli</i>	10 ¹ Anmerkung: Grenzwert vor Harmonisierung 10 ²

- **MERKE** Zu beachten ist, dass die Anforderungen über die gesamte Laufzeit des Arzneimittels gelten und nicht nur zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eingehalten werden sollen.

Da die Keimbelastung der **Ausgangsstoffe** wesentlich für die mikrobiologische Qualität der fertigen Zubereitung ist, dürfen nichtsterile Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung nach Ph. Eur. maximal 10^3 KBE Bakterien sowie 10^2 KBE Hefen und Schimmelpilze pro Gramm oder Milliliter enthalten.

Die Ergebnisse mikrobiologischer Methoden, wie die Bestimmung der Gesamtkeimzahl in Ausgangsstoffen und Zubereitungen, schwanken stark. Die Ph. Eur. gibt konkrete Hinweise zur Interpretation der Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität (▣ Tab. 1.2).

- ▣ **Tab. 1.2** Interpretation der Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität nach Ph. Eur.

Grenzwert in koloniebildenden Einheiten (KBE)	Maximal annehmbare Anzahl an KBE
10^1	20
10^2	200
10^3	2000
usw.	

1.1.2 Bedeutung von Keimen für die Arzneimittelherstellung

Auswirkungen der mikrobiologischen Kontamination von Arzneimitteln

Der mikrobiologische Status von Arzneimitteln ist aus verschiedenen Gründen von großer Bedeutung. Die Forderung nach Keimfreiheit für Arzneimittel zur parenteralen Anwendung ist sicherlich nicht infrage zu stellen – aber wozu die Begrenzung bei Dermatika oder Arzneimitteln zur oralen oder rektalen Anwendung?

Auch wenn Haut und Schleimhäute von Natur aus mit einer Vielzahl von Keimen besiedelt sind, ist die Begrenzung der Keimzahl aus Gründen des Produkt- und Patientenschutzes notwendig. In der folgenden Übersicht (▣ Tab. 1.3) sind Auswirkungen einer mikrobiologischen Kontamination von Arzneimitteln beispielhaft dargestellt.

- ▣ **Tab. 1.3** Beispiele für Auswirkungen der mikrobiologischen Kontamination von Arzneimitteln

Im Produkt	Beim Patienten
<ul style="list-style-type: none"> ■ Trübung ■ Verfärbung ■ Ausflockung ■ Geruchsbildung ■ Gasbildung ■ Abbau des Wirkstoffs ■ Toxinbildung ■ Geschmacksveränderung 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Entzündung ■ Fieber ■ allergische Reaktionen ■ Tod

■ **MERKE** Die Begrenzung der Gesamtkeimzahl in nichtsterilen Arzneimitteln ist eine wichtige Maßnahme, um Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Arzneimittel sicherzustellen.

Ebenso wie bei Lebensmitteln können Keime dazu beitragen, dass Arzneimittel verderben. Das muss nicht in jedem Fall äußerlich sichtbar sein. Insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Haut oder geschwächtem Immunsystem kann aber ein Arzneimittel mit unzulässig hoher Keimbelastung selbst zum Auslöser von Krankheitssymptomen werden.

Wussten Sie, dass ...

... die Generationszeit von Bakterien – d. h. die Zeit, in der die Keime sich durch Teilen vermehren – bei optimalen Bedingungen nur 20–30 Minuten betragen kann. Es ist somit möglich, dass aus einem Keim in einer Stunde bereits 8 Keime entstehen.

Keime, deren Abwesenheit in Arzneimitteln gefordert ist

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist einer der pathogenen Vertreter aus der Gattung der Pseudomonaden. Dieser Keim ist begeißelt und damit beweglich. Er wächst unter strikt aeroben Bedingungen und ist fakultativ pathogen. Vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten werden Erkrankungen des Atemtraktes, des Urogenitalsystems sowie Infektionen oberflächlicher Wunden wie Brandwunden und Ulzera hervorgerufen. Nicht selten führt ein lokaler Befall zu systemischen Erkrankungen wie Sepsis mit enormen Komplikationen. Die Wirkung ist auf verschiedene Exotoxine zurückzuführen. Pseudomonaden sind häufig resistent gegen Antibiotika, was die Forderung nach Abwesenheit in Arzneimitteln bekräftigt.

Pseudomonas-Arten sind als ausgesprochene Wasserkeime sehr anspruchslos. Sie kommen vor allem in feuchten Bereichen vor und gehen bei Trockenheit sehr rasch zugrunde. *Pseudomonas aeruginosa* kann aufgrund minimaler Nährstoffansprüche auch in nährstoffarmen Medien wie destilliertem Wasser überleben.

Staphylococcus aureus

Staphylokokken sind als ubiquitäre Keime praktisch überall verbreitet. Sie sind wesentlicher Bestandteil der natürlichen Flora von Haut und Schleimhäuten. Staphylokokken sind aber auch Erreger verschiedener Krankheiten mit unterschiedlichem Schweregrad (eitrige Infektionen bis schwere fieberhafte Allgemeinerkrankungen). Sie haben keine Geißeln und sind damit unbeweglich.

■ **MERKE** Die Übertragung von Staphylokokken erfolgt vor allem über Schmierinfektion, maßgeblich durch Händekontakt. Die Keime können lange auf sogenannten minderen Medien wie Holz, Linoleum, Glas oder Stein überleben.

Staphylokokkeninfektionen treten vor allem bei disponierten Patienten auf und werden häufig durch *Staphylococcus aureus* verursacht. Dieser Keim gehört zu den natürlichen Darmbewohnern und ist äußerst widerstandsfähig gegenüber Hitze und Trockenheit. Dispositionsfaktoren sind z. B. Immundefekte, Diabetes mellitus, Neurodermitis und Wunden.

Erkrankungen werden durch verschiedene Pathogenitätsfaktoren (z. B. Koagulase) sowie Toxine hervorgerufen. Enzyme, wie z. B. Kollagenase, führen bei oberflächlichen Hautinfektionen zur Ausweitung der Infektion in tiefere Hautschichten. Typisch ist die Bildung von Abszessen und Furunkeln. Staphylokokken können unter anaeroben Bedingungen thermostabile Enterotoxine bilden, welche Auslöser von Nahrungsmittelvergiftungen sein können. Das sogenannte Toxische Schocksyndrom ist eine schwerwiegende Multiorganerkrankung und wird durch ein Exotoxin hervorgerufen, welches von etwa 1 % der Staphylokokken gebildet wird.

Wussten Sie, dass ...

... *Staphylococcus aureus* bei bis zu 50 % der Bevölkerung ohne Krankheitsanzeichen vorkommt? Bei den sogenannten Keimträgern findet man *Staphylococcus aureus* auf Haut und Schleimhäuten, z. B. im Nasenvorhof.

Problematisch ist die zunehmende Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus*. Vor allem im Krankenhaus erschweren die auftretenden Multiresistenzen die antibiotische Therapie. Die sogenannten MRSA-Stämme (Methicillin-resistenter *S. aureus*) sind resistent gegen (nahezu) alle Betalactam-Antibiotika.

Escherichia coli

E. coli findet sich als apathogener Keim im Darm von Säugern. Die gramnegativen begeißelten Stäbchen sind aber auch bedeutende Krankheitserreger im Urogenitaltrakt und gefährden vor allem schlecht disponierte Patienten. Die anspruchslosen Keime überdauern in Feuchtbereichen tage- bis wochenlang; die Verbreitung erfolgt durch Schmutz und Schmierinfektion.

1.2 Grundregeln der Herstellung mikrobiologisch einwandfreier Arzneimittel

1.2.1 Begriff „Aseptische Herstellung“

Unter aseptischer Herstellung von Arzneimitteln versteht man die konsequente Vermeidung der Kontamination vor und während der Herstellung des Arzneimittels. Wesentliche Aspekte der Herstellung unter aseptischen Bedingungen sind im Ph. Eur. beschrieben (Kapitel 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“). Vor allem bei der Herstellung von sterilen Arzneimitteln, die nicht im Endbehältnis (z. B. durch Autoklavieren) sterilisiert werden können, kommt es auf die strikte mikrobiologische Kontrolle aller Schritte an, damit ein steriles Produkt hergestellt werden kann.

Hinweis

Da in der Apotheke i. d. R. weder die Überprüfung der Keimzahl in Zubereitungen noch der Nachweis von bestimmten Keimen möglich ist, kommt der konsequenten Vermeidung jeder Kontamination des Produktes oberste Priorität zu.

Weil in der Apotheke auch bei der Herstellung nichtsteriler Arzneimittel der konsequenten Vermeidung jeder Kontamination des Produktes oberste Priorität zukommt, sind die grundlegenden Aspekte der aseptischen Praxis generell von Bedeutung. Im Folgenden soll vor allem auf praxisrelevante Schwerpunkte der Herstellung mikrobiologisch einwandfreier Arzneimittel in der Apotheke eingegangen werden.

1.2.2 Keimquellen in der Apotheke

Das Vermeiden bzw. Minimieren von Keimquellen setzt voraus, dass diese bekannt sind. In der Regel benötigen Mikroorganismen Feuchtigkeit, Wärme und Nährstoffe für Wachstum und Vermehrung. Auf trockenen Oberflächen finden sich kaum Krankheitserreger. Auch Oberflächen aus Metall sind praktisch keimfrei, weil Schwermetallionen zur Blockade von Bakterienenzymen und damit zum Tod der Keime führen.

Typische Keimquellen in der Apotheke sind:

- Personal,
- feuchte Bereiche (wie z. B. Wasserbäder, Waschbecken, Schläuche und Putzlappen),
- Müll bzw. Entsorgungsbehälter,
- Ausgangsstoffe und Materialien,
- Verpackungsmaterialien.

Feuchtigkeit

Besonders gefährdet sind Waschbecken und deren unmittelbare Umgebung. Im Abfluss eines Waschbeckens und vor allem im Siphon treten zahlreiche Stuhlkeime sowie *Pseudomonas aeruginosa* auf.

Pseudomonas aeruginosa kann sich sogar in destilliertem Wasser vermehren, da dieser Keim aus CO₂ und NH₃ sämtliche Aminosäuren und damit Zellproteine selbst herstellen kann. Er ist deshalb nicht auf organisches Material zum Wachstum angewiesen. Weitere Keime, die auf sogenannten minderen Medien lange verweilen können, sind vor allem *Staphylococcus aureus* aus der Gruppe der grampositiven Stäbchen und gramnegative Keime wie *Escherichia coli*, *Klebsiella*-, *Proteus*- und *Enterobacter*-Arten.

Wärme

Ideale Temperaturen für die Vermehrung von Bakterien liegen bei etwa 32–37 °C, für Pilze bei 20–22 °C. Bei Temperaturen von weniger als 12 °C stellen viele Keime das Wachstum ein. Bei Erhöhung der Temperatur treten ab etwa 40 °C irreparable Schädigungen auf. Bei mehr als 60 °C sind die meisten Keime nicht lebensfähig und sterben in Abhängigkeit von der Dauer der Hitzeeinwirkung ab. *Staphylococcus aureus* ist dabei einer der resistentesten Keime und gilt deshalb als Indikatorkeim für thermische Desinfektionsversuche. Wurde er abgetötet, kann davon ausgegangen werden, dass auch alle anderen vegetativen Keime abgetötet worden sind.

2 Schritt 2: Verordnung überprüfen

„Findet der Receptarius auf dem Recepte Undeutlichkeit, Mangel an Gewichtsbezeichnung etc. so verschliesst er das Recept mit der gehörigen Anfrage versehen in ein Couvert und schickt es dem Arzt zur Rekognition zurück. ... Da sehr viele Aerzte über Erinnerungen jener Art ungehalten erscheinen, so ist es jederzeit rathsam, der schriftlichen Erinnerung den Anstrich geschäftlicher Nothwendigkeit zu geben und sie lateinisch abzufassen.“

Hager (1862): Technik der pharmaceutischen Receptur – Handbuch der Receptirkunst.

2.1 Rechtliche Grundlagen	75
2.2 Prüfung auf Vollständigkeit der Verordnung	77
2.3 Prüfung der Verordnung bezüglich des Therapiekonzeptes	79
2.4 Weitere Plausibilitätsprüfungen der verordneten Zubereitung	84
2.5 Standardisierte Vorschriftensammlungen	118
2.6 Konservierung von Zubereitungen	143
2.7 Haltbarkeit festlegen	159
2.8 Zusammenfassung und Wiederholung	159
2.9 Cora Emsig in der Rezeptur, Teil 2	161

Insbesondere dann, wenn ein zugelassenes Fertigarzneimittel nicht verfügbar ist, ermöglicht die Herstellung einer Individualrezeptur in der Apotheke die effiziente Therapie. Aus diesem Grund werden nach wie vor in deutschen Apotheken zahlreiche Rezeptur- und Defekturarzneimittel hergestellt. Dabei hat der Apothekenleiter die Verantwortung für die Qualität des in seiner Apotheke hergestellten und in den Verkehr gebrachten Produktes.

Um die Qualität des Produktes sicherzustellen, ist es unbedingt notwendig, zahlreiche theoretische Prüfungen der Rezepturvorschrift durchzuführen und diese Vorüberlegungen schriftlich festzuhalten. Bei Problemen sollten mögliche Lösungsvorschläge mit dem Arzt besprochen und Entscheidungen ebenfalls dokumentiert werden. Diese Dokumentation dient der Apotheke zur Nachvollziehbarkeit und hilft im Wiederholungsfall, wertvolle Zeit zu sparen. Des Weiteren kann sie als Nachweis der Klärung im Haftungsfall bzw. bei Rückfragen der Krankenkassen hilfreich sein. Die Dokumentation der Rücksprache auf dem Rezept ist dazu i. d. R. nicht ausreichend.

Empfehlenswert ist eine schriftliche Vereinbarung mit Ärzten über wesentliche Punkte der Rezepturverordnung und -herstellung, z. B. Konservierung. Absprachen im Einzelfall können so zwar nicht vermieden, aber auf das notwendige Maß beschränkt werden.

■ **MERKE** Auch für in der Apotheke hergestellte Arzneimittel gelten die Grundanforderungen, die an Arzneimittel generell zu stellen sind:

- Wirksamkeit,
- Unbedenklichkeit und
- pharmazeutische Qualität.

Hinweis

Der Entwurf zur novellierten Apothekenbetriebsordnung sah für die Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln die grundsätzliche Verwendung standardisierter Herstellungsvorschriften vor – in den gültigen Text der Verordnung wurde dieser Passus nicht übernommen. Auch für die Herstellung von Defektur Arzneimitteln weist die Verordnung nicht explizit darauf hin, dass standardisierte Herstellungsvorschriften zu verwenden sind. Die Standardisierung von Prozessen ist jedoch stets eine wesentliche Basis eines QM-Systems.

Auch wenn im Folgenden bestimmte Vorüberlegungen auf die Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln fokussieren, können und sollten die Hinweise für die Herstellung von Defektur Arzneimitteln entsprechend berücksichtigt werden.

2.1 Rechtliche Grundlagen

Die Überprüfung der Verordnung vor der eigentlichen Herstellung ist ein wesentlicher Schritt, um die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Zubereitung sicherzustellen. Die Forderung der sogenannten Plausibilitätsprüfung ergibt sich explizit aus § 7 ApBetrO.

Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)**§ 7 Rezeptur Arzneimittel**

„(1) ... Enthält eine Verschreibung einen erkennbaren Irrtum, ist sie unleserlich oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht hergestellt werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist. ...

(1a) Ein Rezeptur Arzneimittel ist nach einer vorher erstellten schriftlichen Herstellungsanweisung herzustellen, die von einem Apotheker ... der Apotheke zu unterschreiben ist. Die Herstellungsanweisung muss mindestens Festlegungen treffen ...

2. zur Plausibilitätsprüfung ...

(1b) Die Anforderung über die Herstellung eines Rezeptur Arzneimittels ist von einem Apotheker nach pharmazeutischen Gesichtspunkten zu beurteilen (Plausibilitätsprüfung). Die Plausibilitätsprüfung muss insbesondere Folgendes berücksichtigen:

1. die Dosierung,
2. die Applikationsart,
3. die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezeptur Arzneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum, sowie
4. die Haltbarkeit des Rezeptur Arzneimittels.“

Um den Forderungen nach § 7 ApBetrO nachzukommen, muss im Rahmen der Überprüfung der Verordnung beurteilt werden, ob

1. die Verordnung leserlich und vollständig ist,
2. erkennbare Irrtümer ausgeschlossen sind,
3. die Dosierung der Arznei- und Hilfsstoffe sowie der Zubereitung therapeutisch üblich ist,
4. die Applikationsart plausibel ist,

5. die Kompatibilität und die Haltbarkeit der Rezepturbestandteile gegeben ist,
6. die Rezeptur mit der geforderten Qualität hergestellt werden kann und
7. die Qualität über den Anwendungszeitraum gewährleistet ist.

Aus den genannten Punkten ergeben sich weitere Fragen, die zu klären sind, bevor das Rezepturarzneimittel hergestellt werden darf. So kann die Frage nach der therapeutisch üblichen Konzentration der Arzneistoffe häufig nur dann beantwortet werden, wenn das Therapiekonzept – Indikation sowie Gebrauchsanweisung – bekannt sind. Bei verschiedenen Arzneistoffen, wie Salicylsäure und Dithranol, unterscheiden sich die therapeutisch üblichen Konzentrationen danach, ob es sich um die Anwendung auf einem klein- oder großflächigen Areal handelt bzw. ob das Arzneimittel zu Beginn der Therapie oder zur andauernden Behandlung eingesetzt werden soll.

■ **MERKE** Die Frage, ob der Arzneistoff in einer Rezeptur in therapeutisch üblicher Konzentration verordnet worden ist, kann meist nur beantwortet werden, wenn das Therapiekonzept bekannt ist.

Zu Herstellung der Rezeptur in der nach Arzneibuch geforderten Qualität sind weitere Fragen zu klären wie „Sind geprüfte Ausgangsstoffe vorhanden?“ bzw. „Dürfen die verordneten Stoffe überhaupt in Rezepturen eingesetzt werden?“

Wie die Beseitigung der Unklarheiten im Einzelfall zu erfolgen hat, ist in der Apothekenbetriebsordnung nicht explizit beschrieben – insbesondere ist nicht vorgeschrieben, dass in jedem Fall der verordnende Arzt zu kontaktieren ist. Es kommen also neben der Rücksprache mit dem Arzt weitere Möglichkeiten zur Klärung infrage. Bei fehlenden Angaben zur Anwendung bietet sich zuerst die Nachfrage beim Patienten an. Wenn sich herausstellt, dass der Patient nicht oder unzureichend informiert ist bzw. wenn Zweifel am Informationsstand des Patienten aufkommen, ist aber unbedingt die Abklärung mit dem Arzt anzuraten.

Weitere Unklarheiten (wie die Verordnung von Arzneistoffen mit negativer Nutzen-Risiko-Bewertung oder die Zusammenstellung inkompatibler Wirkstoffe) erfordern i. d. R. ein Gespräch mit dem verordnenden Arzt. Hierbei ist zu beachten, dass der Therapiefreiheit des Arztes die Verpflichtung des Apothekers gegenübersteht, nur qualitativ einwandfreie Arzneimittel abzugeben. Im Zweifelsfall muss also eine – dokumentierte (!) – Klärung durch Arzt und Apotheker stattfinden. Die Dokumentationsmaterialien sowie die Arbeitshilfen des NRF (Kapitel I.5. bzw. dem NRF beiliegende CD-ROM) können zur Kommunikation mit dem Arzt verwendet werden.

■ **MERKE** Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität. Wenn diese nicht sichergestellt werden kann, darf das Arzneimittel nicht angefertigt werden!

Da das Arzneimittelgesetz die höherrangige Norm ist, hat es Vorrang vor den Festlegungen in der Apothekenbetriebsordnung. Die Apotheke ist demnach verpflichtet, die Abgabe von Arzneimitteln abzulehnen, deren Qualität nicht sichergestellt werden kann – auch wenn damit entgegen § 17 ApBetrO gehandelt wird und ärztliche Verschreibungen nicht beliefert werden.

Eine Rezeptur darf insbesondere dann nicht hergestellt werden, wenn eine der folgenden Situationen vorliegt:

- Es liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer zuständigen Zulassungsbehörde vor, die das Rezepturarzneimittel als bedenklich nach § 5 AMG einstuft.
- Es liegen für einen oder mehrere Bestandteile der Zubereitung weder Prüfvorschrift noch Prüfzertifikat nach § 6 ApBetrO vor.
- Die Zulassung eines Fertigarzneimittels mit den betreffenden Wirk- oder Hilfsstoffen wurde widerrufen oder ruht aufgrund von ungeklärten Risiken.
- Die (verordnete) Kombination von Wirk- und Hilfsstoffen weist Unverträglichkeiten auf, welche die Qualität der Zubereitung unzulässig beeinträchtigen.
- Es bestehen Irrtümer oder sonstige Bedenken (z. B. bei hoher Wirkstoffkonzentration), die nicht geklärt werden können.

Die Beurteilung der Plausibilität einer Rezepturverordnung obliegt dem Apotheker. Wichtige Vorarbeit kann aber das in der Apotheke beschäftigte Personal leisten. Die endgültige Bewertung sowie die Festlegung der Herstellungsanweisung muss entsprechend ApBetrO vom Apotheker vorgenommen werden. Entsprechend ApBetrO kann die Herstellungsanweisung auch durch eine „zur Vertretung berechnete(n) Person“ genehmigt werden. Für Defekturzneimittel gilt die Forderung nach Unterschrift durch einen Apotheker ohne Ausnahme.

Praxistipp

Mit der Qualitäts-Checkliste aus dem Online-Plus-Angebot können Sie Schritt für Schritt die Verordnung überprüfen und zur Dokumentation dieser Überprüfung nutzen.

2.2 Prüfung auf Vollständigkeit der Verordnung

Wenn verschreibungspflichtige Arzneimittel verordnet worden sind, ist die Verordnung zunächst auf Einhaltung der Arzneimittelverschreibungsverordnung zu prüfen. Insbesondere die geforderte Gebrauchsanweisung hat sowohl für die weitere Prüfung der Verordnung als auch für die Beratung des Anwenders entscheidende Bedeutung.

Zur Abgabe apothekenpflichtiger Arzneimittel ist das Vorliegen einer Verordnung nicht verpflichtend. Nichtsdestotrotz ist die Plausibilitätsprüfung nach ApBetrO auch für diese Zubereitungen durchzuführen. Im Folgenden werden wesentliche Punkte zur Prüfung der Verordnung aufgeführt, die sowohl für verschreibungspflichtige als auch für nichtverschreibungspflichtige Zubereitungen zu beachten sind.

Aspekte zur Prüfung auf Vollständigkeit der Verordnung

- Ist die Verordnung leserlich?
- Enthält die Verordnung Wirkstoffe und Hilfsstoffe sowie die erforderlichen Mengenangaben?
- Sind die Wirk- und Hilfsstoffe bzw. Grundlagen eindeutig bezeichnet?
- Ist die Gebrauchsanweisung bekannt?

Auch wenn Verschreibungen mittlerweile oft mit dem Computer ausgestellt sind und dann die Leserlichkeit kein Problem darstellen sollte, werden auch handschriftlich ausgestellte Rezepte in der Apotheke vorgelegt. Mitunter haben die Verordner eine sehr „ausge-

prägte“ Handschrift, die nicht immer einfach zu lesen ist. Insbesondere „Schriftfaken“ müssen beachtet werden. Bei Mengenangaben können diese „Schriftfaken“ den Unterschied zwischen „aa“ und „aa ad“ ausmachen und damit einen entscheidenden Einfluss auf die Konzentration von Wirkstoffen in der Zubereitung haben. Grundlagen sind bei (fast) gleicher Bezeichnung („Nichtionische hydrophile Creme SR DAC“ oder „Nichtionische hydrophile Creme DAB“ bzw. „Linimentum aquosum“ oder „Linimentum aquosum N“) unterschiedlich zusammengesetzt; ein „Schriftfaken“ kann die Verwechslung von ionischen und nichtionischen Grundlagen verursachen.

2.2.1 Mengenangaben

Mengenangaben sind generell nur vollständig mit einer entsprechenden Einheit. Üblicherweise werden Rezepturbestandteile in g bzw. mg oder ml angegeben. Im DAB werden die Mengen der Bestandteile von Zubereitungen in Teilen angegeben. Wenn nichts anderes angegeben ist, sind damit Masseile gemeint. Wenn eine Verordnung Mengenangaben ohne Einheiten enthält und keine Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt möglich ist, muss im Einzelfall sorgfältig geprüft werden, ob die Verwendung von Masseilen gerechtfertigt ist.

Bedeutung älterer Mengenangaben

„aa“ bedeutet „zu gleichen Teilen“

„aa ad“ bedeutet „zu gleichen Teilen auf“

Alkohole wie Ethanol oder Isopropanol werden üblicherweise mit Mengen in Volumenanteilen (V/V) verordnet. Bei Nystatin, Neomycinsulfat o. Ä. wird die Menge in wirksamen Einheiten (I. E.) angegeben.

2.2.2 Bezeichnung von Wirk- und Hilfsstoffen bzw. Grundlagen

Grundlagen sind teilweise mit gleicher oder ähnlicher Bezeichnung, aber mit unterschiedlicher Zusammensetzung in verschiedenen Rezeptursammlungen beschrieben. Insbesondere bei Verwendung von Abkürzungen ist zu prüfen, ob die Grundlage eindeutig bezeichnet ist (z. B. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalben SR DAC oder DAB).

Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

§ 7 Rezepturarzneimittel

„(1) ... Andere als die in der Verschreibung genannten Ausgangsstoffe dürfen ohne Zustimmung des Verschreibenden bei der Herstellung nicht verwendet werden. Dies gilt nicht für Ausgangsstoffe, sofern sie keine eigene arzneiliche Wirkung haben und die arzneiliche Wirkung nicht nachteilig beeinflussen können. ...“

Insbesondere bei Glucocorticoiden, aber auch bei weiteren Wirkstoffen (z. B. Hormonen) werden je nach Anwendungszweck Ester oder Salze eingesetzt. Dabei ist zu beachten, dass bei Verwendung einer ungeeigneten Form die Wirkung vermindert sein kann bzw. auch gänzlich ausbleiben kann. Die Verwendung eines „falschen“ Wirkstoffs ist ein grober Fehler und führt dazu, dass die Rezeptur nicht die entsprechende Qualität aufweist. Die Prüfung der korrekten Auswahl des Arzneistoffs ist somit ein wesentlicher Punkt bei der Plausibilitätskontrolle von Rezepturverordnungen.

NRF-Rezepturhinweis: „Triamcinolonderivate zur Anwendung auf der Haut“

„... Bei lokaler Anwendung auf der Haut ist das lipophilere Triamcinolonacetamid zehnmal wirksamer als das hydrophilere Triamcinolon. Bei systemischer Applikation sind Triamcinolon und seine Derivate dagegen etwa gleich wirksam. ... Dies ist in gleicher Weise für das analoge Wirkstoffpaar Fluocinolon/Fluocinolonacetamid dokumentiert.

Bei kutaner Anwendung muss deshalb im Allgemeinen Triamcinolonacetamid rezeptiert werden. Das ebenfalls als Rezeptursubstanz erhältliche Triamcinolon ist allenfalls zur Anwendung auf Schleimhäuten sinnvoll. ...“

Auch bei der Verordnung von betamethasonhaltigen Rezepturen ist die Verordnung sorgfältig darauf hin zu prüfen, ob Irrtümer über den zu verwendenden Ausgangsstoff ausgeschlossen sind. Betamethason und Betamethason-21-valerat sind bei kutaner Anwendung praktisch unwirksam. Zur Anwendung auf der Haut kommen Betamethason-17-valerat und Betamethasondipropionat infrage. Betamethasondipropionat ist vergleichbar mit Betamethason-17-valerat und in zahlreichen Fertigarzneimitteln enthalten (z. B. Betadermic®, Diprogenta®, Lotricomb®). Betamethason-17-valerat ist der im NRF verwendete Wirkstoff.

■ **MERKE** Eine Verschreibung von Betamethason für die kutane Anwendung ist nicht plausibel und erfordert die Klärung durch die Apotheke.

2.3 Prüfung der Verordnung bezüglich des Therapiekonzeptes

Die Kenntnis des Therapiekonzeptes ist zur Beurteilung der Rezeptur und zur Beratung des Kunden aus verschiedenen Gründen notwendig. Für den Therapieerfolg ist zum einen die Konzentration der Wirkstoffe wesentlich. Für häufig in der Rezeptur verwendete Wirkstoffe sind therapeutische Normdosen bzw. obere Richtkonzentrationen publiziert. Je nach Wirkstoff können sich diese Angaben nach Indikation, Anwendungsdauer oder Größe des behandelten Hautareals deutlich unterscheiden. Um hier der Verpflichtung zur Prüfung der Verordnung nachkommen zu können, ist die Kenntnis des Therapiekonzeptes notwendig. Auch zur Beurteilung der Abgabemenge und zur Auswahl eines geeigneten Abgabefäßes evtl. mit Applikationshilfen muss die Apotheke über Anwendungsart und Dauer der Therapie informiert sein. Die Apotheke kann ihrer Verpflichtung zur Information und Beratung der Kunden nur entsprechend nachkommen, wenn alle relevanten Informationen vorliegen.

■ **DEFINITION** Unter dem Begriff Therapiekonzept werden alle Informationen zusammengefasst, die zur Bewertung der Rezeptur und zur Beratung des Kunden in der Apotheke unerlässlich sind – insbesondere sind das detaillierte Angaben zu Indikation, Applikationsart und Therapiedauer.

Praxistipp

Die Verordnung über ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel muss gemäß Arzneimittelverschreibungsverordnung eine Gebrauchsanweisung enthalten. Damit ist das Rezept eine wesentliche Quelle für Informationen zum Therapiekonzept.

Auch für die Plausibilitätsprüfung einer nichtverschreibungspflichtigen Zubereitung ist die Gebrauchsanweisung wichtig. Notwendige Informationen werden deshalb bei Arzt und/oder Kunde eingeholt.

Des Weiteren enthalten aktuelle standardisierte Vorschriften zur Arzneimittelherstellung (z. B. NRF, DAC, DAB oder die Standardzulassungen) Angaben zur Durchführung der Arzneimitteltherapie.

Auf der Grundlage der Kenntnisse zum Therapiekonzept kann die Verordnung geprüft werden. Die folgenden Punkte sind insbesondere zu beurteilen.

- Ist die verordnete Menge ausreichend bzw. sinnvoll bemessen für die Therapie (evtl. bis zum nächsten Arztbesuch)?
- Ist die Konzentration der Wirkstoffe plausibel (nicht zu hoch, aber auch nicht zu niedrig)?
- Ist die Grundlage geeignet zur Therapie der Erkrankungen (vor allem bei Hauterkrankungen)?
- Sind Besonderheiten bei der Applikation zu berücksichtigen (z. B. Notwendigkeit von Applikationshilfen)?

Die Prüfung der Wirkstoffkonzentration hat besondere Bedeutung bei der Herstellung von Arzneimitteln mit stark wirksamen Arzneistoffen, wie z. B. Glucocorticoiden. Auch bei der Anwendung von Dermatika kann eine Überdosierung schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Fälle von dramatischen Nebenwirkungen, die durch Anwendung von Rezepturen mit stark überhöhter Dosierung an Glucocorticoiden hervorgerufen wurden, sind bekannt.

In **Tab. 2.1** findet sich eine Übersicht über die therapeutisch üblichen Konzentrationen häufig verordneter Arzneistoffe in Dermatika. Die Informationen sind den „Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen“ der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. sowie dem NRF entnommen.

Eine weitere Informationsquelle ist das Buch „Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen“ (Haffner). Hier findet sich eine Vielzahl von Wirkstoffen mit Angabe der in der Therapie üblichen Dosierungen. Enthalten sind auch Arzneistoffe zur kutanen Anwendung oder zur Anwendung auf Schleimhäuten. Zu beachten ist, dass bei der regelmäßigen Aktualisierung alte (obsolete) Arzneistoffe bewusst nicht entfernt werden.

- **MERKE** Auch wenn das Buch „Normdosen gebräuchlicher Arzneistoffe und Drogen“ eine wichtige Orientierungshilfe bei der Prüfung der Wirkstoffkonzentration ist, darf das Auffinden von Stoffen in der Liste nicht als Indiz für die Sinnhaftigkeit der Therapie interpretiert werden!

Therapeutische Konzentration: Als therapeutische Konzentration wird der in der Dermatologie übliche Konzentrationsbereich z. B. in den GD-Wirkstoffdossiers angegeben.

Obere therapeutische Richtkonzentration: Im NRF (Kapitel I.6.5.) werden obere therapeutische Konzentrationen für verschiedene Wirkstoffe angegeben. Diese Angaben werden auf Wunsch und in Abstimmung mit der Kommission Magistrale Rezepturen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft veröffentlicht und sollen zum Hinterfragen zu hoher Dosierungen in der Verordnung führen.

Die Angaben entsprechen dem anerkannten Stand der pharmazeutischen Wissenschaften. Sie sind nicht unmittelbar rechtsverbindlich, dennoch soll eine Überschreitung therapeutisch begründet sein. Der Arzt kann seine Absicht durch einen Vermerk, z. B. in Form eines Ausrufezeichens, auf der Verordnung kenntlich machen. Ansonsten soll die Apotheke vor der Herstellung mit dem Arzt Rücksprache nehmen.

■ **MERKE** Die in den GD-Wirkstoffdossiers und im NRF angegebenen oberen Richtkonzentrationen haben normativen Charakter. Eine Überschreitung ist als Unklarheit im Sinne der ApBetrO zu werten und vor der Herstellung der Rezeptur abzuklären.

■ **Tab. 2.1** Therapeutische Konzentrationen und obere Richtkonzentrationen für Wirkstoffe in Dermatika. (Aus GD-Wirkstoffdossiers und NRF)

Wirkstoff	Therapeutische Konzentration	Obere Richtkonzentration
Betamethason-dipropionat	–	0,1 %
Betamethason-17-valerat	0,05–0,1 % in Salben, Cremes, Lösungen, Haftpasten zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut	0,15 %
Capsaicin	–	zu Therapiebeginn 0,025 %, Verlauf der Behandlung 1,0 %
Chloramphenicol	0,25–1 % (2 %) in hydrophilen Cremes und Lösungen	–
Chlorhexidindigluconat, -diacetat	0,1–1 %	–
Clioquinol	0,5–3 % in Cremes, Salben, Pasten und Schüttelmixturen, in Pudern bis 25 %	3 %
Clobetasolpropionat	–	0,05 %
Clotrimazol	1 % und 2 % in Cremes, Salben, Pasten, Lösungen	–
Dexamethason	0,01–0,05 % in Salben, Cremes, Lösungen	0,05 %
Dithranol	0,05–3 % in Cremes, Salben, Pasten und Lösungen	zu Behandlungsbeginn: 0,1 %, bei Weiterbehandlung: 3,0 %
Erythromycin	0,5–4 % in Cremes, Gelen, alkoholischen Lösungen	–

■ **Tab. 2.1** Therapeutische Konzentrationen und obere Richtkonzentrationen für Wirkstoffe in Dermatika. (Aus GD-Wirkstoffdosiers und NRF) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Therapeutische Konzentration	Obere Richtkonzentration
Estradiol/-benzoat	–	0,015 %
Estriol	–	0,1 %
Fuchsin (kleinflächig)	–	0,5 %
Gentamicinsulfat ¹	0,1–0,2 %	0,2 %
Hydrochinon	–	3,0 %
Hydrocortison	0,25–1 % in Salben, Cremes, Hautemulsionen, Lösungen	–
Kaliumpermanganat (anwendungsfertige Lösung)	–	0,001 %
Methoxsalen	PUVA-Creme-Therapie: 0,0006–0,005 % PUVA-Bad-Therapie: 0,5–1,0 mg/L Badewasser	0,005 %
Methylrosaniliniumchlorid	–	0,5 % (kleinflächig)
Metronidazol	0,5–2 % in Cremes, Gelen, Lösungen	3,0 %
Miconazolnitrat	1–2 %	–
Minoxidil	2–5 %	5,0 %
Polidocanol 600	3–5 % in Cremes, 3–10 % in abwaschbaren Ölen und Ölbädern	–
Prednisolon	0,1–0,5 % in Salben, Cremes, Hautemulsionen, Lösungen	–
Salicylsäure	1–20 % in Salben, Cremes, Lösungen, Kopfülen, Schälpasten	3 % (für die großflächige Anwendung)
Steinkohlenteer	–	10 %
Steinkohlenteerlösung	1–20 % in Salben, Cremes, Gelen, 5–10 % in Tinkturen und 0,5–3 % als abwaschbare Zubereitung zur Anwendung auf der Kopfhaut	20 %
Testosteron/-propionat	–	2,0 %

■ **Tab. 2.1** Therapeutische Konzentrationen und obere Richtkonzentrationen für Wirkstoffe in Dermatika. (Aus GD-Wirkstoffdosiers und NRF) (Fortsetzung)

Wirkstoff	Therapeutische Konzentration	Obere Richtkonzentration
Tretinoin	0,01–0,1 % in Salben, Cremes, Hydrogelen, alkoholischen Lösungen und Haftpasten	0,1 %
Triamcinolon-acetonid	0,025–0,1 % in Salben, Cremes, Hydrogelen, Haftpasten zur Anwendung auf Haut und Schleimhaut, 0,2 % in alkoholischen Lösungen	0,1 %
Triclosan	1–3 % (1./2. Lebensjahr: 1–1,5 %, Vorschulalter: 1–2 %, ab 6 Jahre: 2 %)	3,0 %
Zinkoxid	5–60 %	–

¹ Gentamicin ist ein Reserveantibiotikum für die systemische Anwendung und wird nicht für Rezepturen zur kutanen Anwendung empfohlen. Das NRF enthält deshalb keine Vorschriften für gentamicinsulfathaltige Externa.

Besondere Therapiekonzepte

Bestimmte Wirkstoffe werden im Rahmen spezieller Konzepte angewendet. Die Kenntnis dieser Anwendungsgebiete ist zur Bewertung der Rezeptur und zur Information der Patienten wichtig.

- Extern anzuwendende Glucocorticoide werden in der Regel als Kurzzeittherapie angewendet. Zu Behandlungsbeginn werden entsprechende Zubereitungen ein- bis dreimal täglich dünn aufgetragen, die Fortsetzung der Therapie erfolgt als **Intervalltherapie** (im Wechsel mit wirkstofffreien Grundlagen) oder als **Stufentherapie**.
- Methoxsalen wird im Rahmen der **PUVA-Therapie** bei Psoriasis eingesetzt. Nach der Anwendung der Zubereitung (Creme, Bad) auf den betroffenen Hautarealen erfolgt die Behandlung mit UVA-Strahlung.

Ergibt die Prüfung der Verordnung, dass die Wirkstoffe nicht in den publizierten therapeutisch üblichen Konzentrationen eingesetzt werden sollen, muss diese Unklarheit durch Rücksprache mit dem Arzt beseitigt werden. Bestätigt der Arzt die Verordnung, so ist das entsprechend zu dokumentieren. Alternativ kann der Arzt bereits bei der Verordnung einen entsprechenden Vermerk auf dem Rezept vornehmen, eine Rückfrage erübrigt sich dann. Besonderes Fingerspitzengefühl ist gefragt, wenn Unklarheiten darüber bestehen, ob die Rezeptur für das Anwendungsgebiet bzw. das gewünschte Therapieziel geeignet ist.

■ **DEFINITION** Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung von Fertigarzneimitteln ausnahmsweise und unter strengen Voraussetzungen bei Indikationen, die über die zugelassenen Anwendungsgebiete hinausgehen (siehe NRF Kapitel I.5.).

Die Verordnung von Fertigarzneimitteln im Rahmen des Off-Label-Use ist aufgrund der Therapiefreiheit des Arztes im Einzelfall generell möglich, spielt allerdings für Rezepturen keine Rolle, da bei der individuellen Arzneimittelherstellung keine Zulassung nach § 21 AMG mit Angabe von Anwendungsgebieten notwendig ist. Im NRF werden Anwendungsgebiete nur in allgemeiner Form oder beispielhaft angegeben. Die Angabe ist aber nicht vollständig. Die Anwendung von Rezepturarzneimitteln bei weiteren als den angegebenen Indikationen ist daher möglich.

Trotzdem besteht für die Apotheke die Verpflichtung, Unklarheiten auszuräumen und bei Bedenken über die Eignung des Arzneimittels, z. B. bei scheinbar nicht geeigneten Grundlagen, mit dem Arzt Rücksprache zu halten.

■ **MERKE** Die Apotheke ist generell nicht berechtigt, in die ärztliche Therapie einzugreifen bzw. die ärztliche Therapiefreiheit einzuschränken. Das gilt, solange aus qualitativer Sicht keine Aspekte gegen die Herstellung und Abgabe des Arzneimittels sprechen. Kann das verordnete Arzneimittel nicht in der erforderlichen Qualität hergestellt werden bzw. gibt es weitere Aspekte, die die Abgabe verbieten (z. B. Bedenklichkeit des Arzneimittels), so muss die Apotheke die Herstellung ablehnen!

2.4 Weitere Plausibilitätsprüfungen der verordneten Zubereitung

Wenn die Verordnung vollständig und leserlich vorliegt und wenn die verordneten Wirkstoffe in therapeutisch üblichen Konzentrationen eingesetzt werden sollen, ist des Weiteren zu prüfen, ob die Rezeptur wie verordnet hergestellt werden kann. Zu prüfende Aspekte sind im Folgenden beschrieben.

- Sind bedenkliche Stoffe oder Stoffe mit negativer Nutzen-Risiko-Bewertung enthalten?
- Kann die Rezeptur in der geforderten Qualität hergestellt werden oder gibt es Unverträglichkeiten zwischen den Inhaltsstoffen?
- Ist die Rezeptur zumindest über den Anwendungszeitraum chemisch, physikalisch und mikrobiologisch stabil?
- Sind alle notwendigen Bestandteile in der geforderten Qualität vorhanden?

2.4.1 Abgabebeschränkungen

Bedenklichkeit nach § 5 AMG

Arzneimittel, die bedenkliche Stoffe enthalten, dürfen nach § 5 AMG nicht abgegeben oder angewendet werden. Bei Anwendbarkeit von § 5 AMG gilt die Verpflichtung nach § 17 ApBetrO zur unverzüglichen Belieferung von ärztlichen Verschreibungen nicht. Dem steht auch die Therapiefreiheit des Arztes **nicht** entgegen.