

Dermatologische Rezepturen

GD Gesellschaft für Dermopharmazie
Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162/67454
Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de



Inhaltsverzeichnis:

1. Präambel
2. Therapeutisches Konzept
3. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Schutz vor Irrtümern
4. Qualität der Bestandteile
5. Bedenklichkeit und pharmakologisch-toxikologisch umstrittene Bestandteile
6. Wirkstoff- und Arzneimittelkombinationen
7. Verpackung und Anwendungssicherheit
8. Haltbarkeit
9. Konservierung und Hygiene
10. Vermeidung von Inkompatibilitäten und standardisierte Rezepturen
11. Kennzeichnung und Patienteninformation
12. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
13. Dermatologische und pharmazeutische Aus-, Fort- und Weiterbildung
14. Glossar
15. Literatur
16. Verfahren zur Konsensbildung

1. Präambel

Dermatologische Rezeptur bedeutet die Verordnung von Topika sowie deren Herstellung in einer Apotheke und Inverkehrbringen unter der Verantwortung eines Apothekers. Die Rezeptur orientiert sich an den besonderen Gegebenheiten des Patienten und seines Hautzustandes. Im engeren Sinne werden als Rezeptur auch die Rezepturformel und das Rezepturarzneimittel bezeichnet. Von dermatologischen Magistralrezepturen oder von standardisierten Rezepturen ist dann zu sprechen, wenn sich Rezepturen durch Erfahrung bewährt haben oder wenn auf rational begründete Empfehlungen in pharmazeutisch geprüften Rezepturensammlungen zurückgegriffen wird. Besondere Bedeutung im Zusammenhang mit der Standardisierung der Rezepturgrundlagen und Rezepturarzneimittel kommen den Arzneibüchern sowie Codices zu. Soweit auf derartige Vorgaben nicht zurückgegriffen wird, handelt es sich um eine Individualrezeptur beziehungsweise Ad-hoc-Herstellung.

Ärzte und Apotheker sind gemäß der

Entschiebung CM/ResAP(2011)1 des Europarates zum Arzneimittelherstellung in Apotheken und gemäß der Arzneibuchmonographie „Praeparationes pharmaceuticae“ (Nachtrag Ph. Eur. 7.6) sowie der nationalen Gesetzgebung für die Qualität der Rezepturmittel verantwortlich und erwägen das Verhältnis von Nutzen zu unerwünschter Wirkung für den Patienten entsprechend dem aktuellen Wissen. Das therapeutische Konzept muss bekannt sein.

Wesentliche Bedeutung kommt bei der dermatologischen Rezeptur einem Qualitätsmanagementsystem (QMS) zu. Hierfür tragen Ärzte und Apotheker ebenso Verantwortung wie Kammern, Fachgesellschaften, Berufsverbände und Arzneimittelhersteller, die Ausgangsstoffe und Packmittel bereitstellen. Die Qualität der dermatologischen Rezeptur ist unter den Aspekten von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität jeweils einzeln sowie gesamthaft zu betrachten. QMS in Apotheken sind in Deutschland in der ApBetrO verbindlich geregelt und im Arzneibuch für die Arzneimittelherstellung vorgeschrieben. Leitlinien der BAK zur Qualitätssicherung sowie GMP-Regeln nach Ph. Helv. stehen zur Verfügung. Maßnahmen der internen und externen Qualitätskontrolle, wie die ZL-Rezeptur-Ringversuche, sind angemessen zu realisieren.

Die Leitlinie verbindet die Belange der dermatologischen Verordnung und Arzneimitteltherapie mit den pharmazeutischen Möglichkeiten und den Grundsätzen der guten pharmazeutischen Praxis im Rahmen der geltenden Rechtsnormen, indem berechnigte Forderungen gemeinsam und gegenseitig anerkannt werden.

2. Therapeutisches Konzept

Magistralrezepturen beziehungsweise Individualrezepturen eröffnen ein breites Spektrum für individuelle Ansätze in der Dermatotherapie. Das vom Arzt gewählte Therapiekonzept definiert die Qualitätsforderung an das Rezepturmittel und muss für den Apotheker im Wesentlichen aus der Verschreibung erkennbar sein. Deshalb ist die Art der Anwendung und eine genaue Gebrauchsanweisung beizufügen. Andernfalls muss das Therapiekonzept durch Rückfrage des Apothekers beim Arzt bestätigt werden, damit die Plausibilitätsprüfungen ausgeführt und gegebenenfalls konstruktive Problemlösungen vorgeschlagen werden können (siehe Punkt 3.).

Der Apotheker muss dieses Konzept bei Herstellung und Abgabe der Rezeptur unterstützen, indem er jeweils für die betreffende Anwendungsart Unbedenklichkeit, Verträglichkeit, geeignete Galenik, Hygiene, Konservierung, Haltbarkeit, passende Kennzeichnung, Applizierbarkeit und Verpackung sicherstellt. Er soll die Adhärenz (verordnungsgetreue Anwendung, Compliance) des Patienten fördern.

3. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Schutz vor Irrtümern

Dermatologische Verschreibungen müssen genau und eindeutig ausgestellt werden. GMP-Konformität der Wirkstoffe soll gegeben sein. Unklarheiten sind durch Rücksprache vor der Herstellung zu beseitigen. Notwendige, gravierende Abweichungen von der Verordnung bedürfen der ausdrücklichen Zustimmung. Für den Fall, dass die Verordnung durch eigene Nachforschung eindeutig gesichert werden kann, soll der Apotheker den Arzt im Hinblick

auf zukünftige Verordnungen nachträglich informieren (Vorlage siehe z.B. NRF-Arbeitshilfen).

Rücksprachen sind erforderlich, wenn

- formale Unklarheiten auftreten,
- Wirkstoffe bedenklich oder umstritten sind (siehe Punkt 5.),
- sich die Qualität von Bestandteilen nicht sichern lässt (siehe Punkt 4.),
- Dosierungen beziehungsweise Konzentrationen ungewöhnlich sind,
- die genaue Gebrauchsanweisung einschließlich Behandlungsdauer oder die Art der Anwendung unklar ist (siehe Punkte 2. und 11.),
- aufgrund von Inkompatibilitäten und/oder Instabilität keine oder nur unzureichende Wirksamkeit zu erwarten ist oder
- die pharmazeutische Qualität ohne gravierende Veränderung der Rezepturformel unzureichend wäre (siehe Punkte 8. und 10.).

Auf Anregung der Kommission Magistralrezepturen der DDG sind ausgewählte Dermatika-Wirkstoffe mit so genannten oberen Richtkonzentrationen im NRF (Tab. I.6.-1) gelistet, ebenso Dosisempfehlungen in der Pädiatrie. Bei Überschreitung dieser Konzentration in rezepturmäßiger Verordnung soll der Arzt seine Absicht beispielsweise durch ein Ausrufungszeichen kenntlich machen.

4. Qualität der Bestandteile

Die arzneimittelrechtlich erforderliche Qualität der Rezepturbestandteile muss vom Apotheker festgestellt und belegt werden. Dazu dienen Arzneibücher, Codices, valide Prüfzertifikate, der Status als verkehrsfähiges Fertigarzneimittel oder die Herstellungsdokumentation bei

den in der Apotheke selbst hergestellten Zwischenprodukten (Arzneiträger und Rezepturkonzentrate). Die Validität des Prüfzertifikats ist auch dann zwingend erforderlich, wenn vorgefertigte Grundlagen als Körperpflegemittel oder Medizinprodukte verkehrsfähig sind. Die Herstellung einer Rezeptur aus einem Kosmetikum als Grundlage ist nur dann statthaft, wenn die Inhaltsstoffe dieses Kosmetikum klar definiert und mit Qualitätszertifikaten (Stichwort: Arzneibuchqualität) durch den Hersteller belegbar sind, ansonsten ist die Rezeptur so nicht herstellbar.

5. Bedenklichkeit und pharmakologisch-toxikologisch umstrittene Bestandteile

Bedenkliche Rezepturen dürfen weder hergestellt noch angewendet werden. Die Bedenklichkeit kann sich unter anderem unmittelbar aus den pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften bestimmter Wirkstoffe beziehungsweise sonstiger Rezepturbestandteile ergeben oder aus dem Zusammenwirken von Bestandteilen oder vor dem Hintergrund der beabsichtigten Dosis, Konzentration, Anwendungsart und Anwendungsdauer.

Ärzte und Apotheker haben bei Beurteilung den aktuellen Erkenntnisstand der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften zu beachten. In Deutschland sind über die wissenschaftlichen Publikationen hinaus Stellungnahmen des BfArM, der AMK und der AkdÄ zu beachten. Für die übrigen Länder gelten die analogen Bezüge. Im Zweifel sollen Informationen bei Einrichtungen der Kammern, Fachgesellschaften, Berufsverbänden oder den zuständigen Behörden eingeholt werden.

Die Nutzen/Risiko-Abschätzung bei umstrittenen Bestandteilen beziehungsweise Rezepturen ist vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen vorzunehmen. Eine ausnahmsweise positive Beurteilung ist schriftlich zu dokumentieren. Wirtschaftliche Gesichtspunkte dürfen in diesem Zusammenhang keine Rolle spielen.

6. Wirkstoff- und Arzneimittelkombinationen

Magistralrezepturen sollen rational nachvollziehbar zusammengesetzt sein und Wirkstoffe jeweils in therapeutisch wirksamen Konzentrationen enthalten.

Zwei oder mehr Wirkstoffe sollen nur in begründeten Ausnahmefällen in Externa kombiniert werden. Mehrfachkombinationen sind nicht nur mit steigender Zahl der Wirkstoffe zunehmend schwerer rational nachzuvollziehen, sondern auch kaum noch in ihrer pharmazeutischen Qualität zu überschauen und zu sichern (siehe GD-Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen). Dies gilt insbesondere bei pH-Abhängigkeit der Wirksamkeit und/oder der Stabilität sowie bei der Verarbeitung von Fertigarzneimitteln (siehe Punkt 10.).

Ein Fertigarzneimittel soll möglichst mit der identischen Grundlage oder nach Plausibilitätsprüfung durch den Apotheker mit einer voraussichtlich kompatiblen Grundlage verarbeitet werden.

7. Verpackung und Anwendungssicherheit

Magistralrezepturen müssen so verpackt werden, dass die erforderliche

Arzneimittelqualität einschließlich der mikrobiologischen Qualität im vorgesehenen Anwendungszeitraum gewährleistet ist und das Arzneimittel bestimmungsgemäß und sicher angewendet werden kann. Verpackungsempfehlungen aus Arzneibüchern, Codices, der Fachliteratur sowie der Standesvertretungen sollen beachtet werden. Die Qualität der Primärpackmittel soll durch Prüfzertifikate belegt sein.

8. Konservierung und Hygiene

Dermatologische Rezepturarzneimittel müssen hygienisch einwandfrei hergestellt werden und auch während des Anwendungszeitraumes mikrobiologisch einwandfrei bleiben. Zur Herstellung dürfen deshalb nur hygienisch unbedenkliche Ausgangsstoffe (einschließlich Wasser) und Packmittel verwendet werden. Arzneibuchforderungen (Ph. Eur.), der GD-Hygieneleitfaden und die relevanten -Leitlinien (BAK) sind zu beachten.

Mikrobiell anfällige Magistralrezepturen zur Mehrfachanwendung sollen durch Zusatz eines geeigneten Konservierungsmittels vor mikrobiellem Verderb geschützt werden. Enthaltene Konservierungsstoffe müssen gekennzeichnet werden (siehe Punkt 11.). Wenn die Konservierung ausgeschlossen werden soll und kann, hat der Arzt dies zu vermerken („Nicht konserviert!“). Die Aufbewahrungsfrist ist dann entsprechend zu beschränken.

9. Haltbarkeit

Rezepturarzneimittel sind tagesgenau mit dem Verfallsdatum und ggf. mit der Aufbewahrungsfrist zu kennzeichnen. Vorgaben für standardisierte Rezepturen und differenzierte Empfehlungen für die Individualrezeptur finden sich z.B. im NRF.

10. Vermeidung von Inkompatibilitäten und standardisierte Rezepturen

Soweit Fertigarzneimittel oder standardisierte (NRF)-Rezepturen zur Verfügung stehen, sollen 16 individuell komponierte Rezepturen nur in begründeten Fällen verschrieben werden (Ad-hoc-Verordnungen). Falls im gegebenen Zusammenhang möglich, sind Rezepturen aus anerkannten und allgemein zugänglichen Vorschriften (DAB, DAC/NRF, Standardzulassungen oder ADKA-Vorschriften) zu bevorzugen.

Bei Verarbeitung der Wirkstoffe mit einfach zusammengesetzten Dermatika-Grundlagen aus anerkannten und allgemein zugänglichen Vorschriften (Ph. Helv., DAB, DAC/NRF) lassen sich mögliche Inkompatibilitäten weitgehend voraussagen und durch Ausweichen auf Alternativen vermeiden.

Rezepturen auf der Basis von Fertigarzneimitteln oder vorgefertigt bezogenen Grundlagen sollen nur dann verschrieben werden, wenn seitens des Herstellers experimentell gesicherte Daten zur physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Qualität und Haltbarkeit über einen für die vorgesehene Behandlung angemessenen Zeitraum vorgelegt werden können.

11. Kennzeichnung und Patienteninformation

Rezepturarzneimittel sind von der Apotheke nach arzneimittelrechtlichen Vorgaben in deutscher Sprache zu kennzeichnen. Wirkstoffe, beziehungsweise als Ausgangsstoffe verwendete Fertigarzneimittel, sind nach Art und Menge zu deklarieren. Die Bezeichnung muss eindeutig

sein, sodass der Patient beziehungsweise der Empfänger nicht über den Inhalt getäuscht wird. Sonstige Bestandteile sind nach den geltenden Bestimmungen zu kennzeichnen. Bei Konservierungsmitteln wird zumindest die Angabe nach der Art empfohlen. Patientennamen und genaue Gebrauchsanweisung sind zu kennzeichnen. Lokalisation, Häufigkeit und Dauer der Anwendung sollten angegeben werden.

12. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ärzte und Apotheker sollen Beobachtungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch bei Magistralrezepturen dokumentieren und den dafür vorgesehenen Meldeempfängern übermitteln (Arzneimittelkommissionen AMK, AkdÄ, BMG). Es empfiehlt sich, eine Kopie der Dokumentation in der Apotheke beziehungsweise Arztpraxis abzulegen.

13. Dermatologische und pharmazeutische Aus-, Fort- und Weiterbildung

Die Einrichtungen der Kammern, Berufsverbände, Fachgesellschaften und Arzneimittelhersteller sind aufgerufen, den aktuellen Erkenntnisstand zum rationalen Umgang mit dermatologischen Magistralrezepturen in Studium und Ausbildung beziehungsweise Fort- und Weiterbildung der Ärzte, Apotheker und der betreffenden Assistenzberufe weiterhin angemessen einzubeziehen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern.

14. Glossar

ABDA	ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz (Deutschland)
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung (Deutschland)
BAK	Bundesapothekerkammer (Deutschland)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)
BMG	Gesundheitsministerium (Österreich, Meldesystem „rote Hand“)
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
GD	GD Gesellschaft für Dermopharmazie
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
SR	Standardrezepturen 1990 (DDR)
Standard- zulassungen	Sammlung von Monographien zu Arzneimitteln gemäß § 36 AMG, die von der Pflicht zur Einzelzulassung befreit sind
Swissmedic	Schweizerisches Heilmittelinstitut
ZL	Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

15. Literatur

1. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) / Neues Rezeptur-Formularium (NRF), NRF-Kapitel Allgemeine Hinweise, Abbildungen I.4.-1 und I.5.-1 sowie Tabellen I.2.1, I.4.-2, I.4.-3 und I.6.-1, Govi-Verlag, Eschborn / Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
2. AMK-Information 111/15/11, Bedenkliche Rezepturarzneimittel (Stand Februar 2011), Pharm. Ztg. 15/2011 103–105; siehe auch NRF, Abschnitt I.5.2.1. sowie www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Bedenkliche-Rezepturarzneimittel.pdf.
3. BAK – Bundesapothekerkammer, Leitlinien zur Qualitätssicherung. Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe (8.5.2012), Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel (9.5.2006), Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel (8.5.2012), Hygienemanagement (4.5.2010), www.abda.de.
4. GD-Hygieneleitfaden für Apotheken zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen in der revidierten Fassung vom 1. September 2010, Fachgruppe „Magistralrezepturen“ der GD, www.gd-online.de.
5. Meigel, W. N., Altmeyer, P., Jahn, S., und die DDG-Kommission "Magistrale Rezepturen", Empfehlungen zu "Magistralen Rezepturen" erarbeitet, Hautarzt 48 (1997) 702. Siehe auch Dt. Derm. 45 (1997) 600.
6. Schweizerische Pharmakopöekommission, Texte: 17.1 Allgemeine Anforderungen an die

Herstellung von Arzneimitteln, 17.2 Erläuterungen zu den Allgemeinen Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln, 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen, 21.1 Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen. In: Swissmedic – Schweizerisches Heilmittelinstitut (Hrsg.), Pharmacopoea Helvetica, 11. Ausgabe, BBL – Vertrieb Publikationen, Bern 2012.

7. Standardisierte Rezepturen – Formelsammlung für Ärzte, 6. Ausgabe, Govi-Verlag, Eschborn 2012.

8. Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen in der Fassung vom 21. März 2013, Empfehlungen der Fachgruppe „Magistralrezepturen“ der GD, www.gd-online.de.

9. Entschließung CM/ResAP(2011)1 des Ministerkomitees beim Europarat vom 19.1.2011 zu Qualität und Risikomanagement bei der Arzneimittelherstellung in Apotheken für den spezifischen Patientenbedarf, <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>.

16. Verfahren zur Konsensbildung

Die Leitlinie wurde als Konsensuspapier von der Fachgruppe Magistralrezepturen der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben. Sie ersetzt die nur zur Aktualisierung der Literaturangaben geänderte Fassung vom 20. April 2012.

Federführende Autoren:

- Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
- Dr. Holger Reimann, Eschborn
- Prof. Dr. med. Wolfgang Gehring, Karlsruhe
- Dr. Erich Leitner, Bruck/Mur (Österreich)

Zur Veröffentlichung freigegeben: 21. März 2013

Nächste Aktualisierung geplant: März 2016