



## Anlage 6

**V o t e n**  
**des**  
**Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht**  
**nach § 53 Absatz 2 AMG**  
**76. Sitzung, 28. Juni 2016**  
**zu Positionen, deren Änderung zugestimmt wird**

### 4. Ephedrinhaltige Parenteralia

#### Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt einstimmig, ephedrinhaltige Parenteralia der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

#### **BEGRÜNDUNG**

##### Wirkstoff, Anwendungsbereiche und Nebenwirkungen

Ephedrin ist ein sympathomimetisches Amin, das direkt an Alpha- und Betarezeptoren wirkt. Darüber hinaus übt Ephedrin über eine verstärkte Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen eine indirekte Wirkung aus. Wie alle Sympathomimetika stimuliert Ephedrin das Zentralnervensystem, das Herz-Kreislauf-System, die Atmung und die Sphinkteren im Verdauungs- und Harntrakt.

Als Nebenwirkungen von Ephedrin treten u. a. motorische Unruhe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Erbrechen und Tachykardien auf. Bei höherer Dosierung kann es zu erheblichen Blutdruckanstiegen und zu Arrhythmien kommen; bei Überdosierungen wurden zusätzlich Krampfanfälle, Atemdepressionen und komatöse Zustände beobachtet. Die zentral erregende Wirkung des Ephedrins ist in seiner Qualität der des Amphetamins und Methamphetamins vergleichbar, nur schwächer ausgeprägt. Ephedrin führt bei Anwendung höherer Dosen zu einer Toleranzentwicklung und besitzt ein Abhängigkeitspotential.

Ephedrinhaltige Arzneimittel wurden (und werden) in den Hauptindikationsgebieten Erkältungskrankheiten, Grippe, Asthma, Bronchitis und Hypotonie eingesetzt.

##### Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

Ephedrin und seine Salze sind bereits seit 1984 zur oralen Anwendung unter folgenden Voraussetzungen verschreibungspflichtig:

- a) in Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil nur dieser Stoff oder dieser Stoff zusammen mit Coffein zugesetzt ist,
- b) in anderen Zubereitungen, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Einzeldosis von mehr als 10 mg oder bei Retardzubereitungen eine Tagesdosis von mehr als 40 mg, berechnet als Ephedrinbase, angegeben ist oder diese Zubereitungen Coffein enthalten.

Zum Zeitpunkt der Unterstellung ephedrinhaltiger Arzneimittel unter die Verschreibungspflicht im Jahr 1984 war der Stoff in über 2000 Arzneimitteln in Deutschland enthalten. In der Mehrzahl handelte es sich um Kombinationspräparate u. a. mit Analgetika, Spasmolytika und Coffein. Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgte aufgrund der missbräuchlichen Verwendung von ephedrinhaltigen Präparaten, insbesondere von Monopräparaten und Kombinationen mit Coffein. In den nachfolgenden Jahren sank die Anzahl zugelassener und registrierter Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ephedrin stark ab.

Derzeit (Stand: April 2016) sind in Deutschland fünf ephedrinhaltige Arzneimittel verkehrsfähig zugelassen bzw. registriert:

- ein Arzneimittel zur oralen Anwendung,
- ein Homöopathikum zur parenteralen Anwendung (i. m., i. v., s. c.),
- drei Arzneimittel zur intravenösen Anwendung

Die drei Arzneimittel zur intravenösen Anwendung wurden zwischen 2013 und 2015 im Rahmen von MR<sup>1</sup>- bzw. DC<sup>2</sup>-Verfahren für folgende, in Teilen identische Indikationen zugelassen:

- Behandlung einer durch eine Spinal- oder Periduralanästhesie verursachten Hypotonie (ein Arzneimittel)
- Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal- oder Periduralanästhesie und/oder einer Allgemeinanästhesie mit oder ohne Abfall der Herzfrequenz im Rahmen eines chirurgischen oder geburtshilflichen Eingriffs (zwei Arzneimittel)

Gemäß den Fachinformationen sind alle drei Arzneimittel verschreibungspflichtig.

### **Diskussion**

Ephedrin ist in oraler Darreichungsform bereits seit 1984 weitestgehend verschreibungspflichtig. Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgte, um der missbräuchlichen Anwendung oral anzuwendender ephedrinhaltiger Arzneimittel entgegen zu wirken.

Seit 2013 wurden drei ephedrinhaltige Arzneimittel zur intravenösen Applikation in Deutschland zugelassen, deren Einsatz aufgrund ihres Indikationsgebietes (Hypotonie während Spinal-/Peridural-/Allgemeinanästhesie) zwingend eine ärztliche Verordnung und Therapiekontrolle erfordert. Laut Fachinformation sind diese Arzneimittel verschreibungspflichtig, was sich gegenwärtig aber nicht in Anlage 1 der AMVV widerspiegelt.

Von einer Unterstellung von Ephedrin in parenteraler Anwendung wäre das derzeit einzige zur parenteralen Anwendung verfügbare Homöopathikum nicht betroffen, da dieses Präparat Ephedrin in der Potenz D4 enthält.

### **Zusammenfassung**

Es wird empfohlen, die Anlage 1 der AMVV im Hinblick auf Ephedrin in parenteraler Darreichungsform bezüglich der Verschreibungspflicht dem Zulassungsstatus anzupassen und dafür eine entsprechende Ergänzung der Position „Ephedrin“ um den Zusatz „- zur parenteralen Anwendung -“ in Anlage 1 der AMVV vorzunehmen und diese wie folgt zu fassen:

#### **„Ephedrin**

- zur oralen Anwendung
- a) in Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil nur dieser Stoff oder dieser Stoff zusammen mit Coffein zugesetzt ist,

---

<sup>1</sup> Mutual Recognition

<sup>2</sup> Decentralised

- b) in anderen Zubereitungen, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Einzeldosis von mehr als 10 mg oder bei Retardzubereitungen eine Tagesdosis von mehr als 40 mg, berechnet als Ephedrinbase, angegeben ist oder diese Zubereitungen Coffein enthalten -  
- zur parenteralen Anwendung -“.

## 5. Succimer

### Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt einstimmig, Succimer - ausgenommen in Kits für ein radioaktives Arzneimittel - der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

Seite 4 von 8

### **BEGRÜNDUNG**

#### Hintergrund

Im Januar 2016 hatte sich eine Bürgerin an das BfArM gewendet mit einem Antrag auf Änderung der Verkaufsabgrenzung für DMSA-Infusionen (mögliche Unterstellung unter die Verschreibungspflicht, Begründung: anaphylaktischer Schock nach Verabreichung durch Heilpraktiker). Dies zum Anlass nehmend hat das BfArM den Sachverhalt eingehend geprüft.

#### Wirkstoff

Succimer (meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure, Dimercaptobernsteinsäure, DMSA) ist eine organische Säure, die wasserlösliche Komplexe mit den meisten Schwermetallen bildet. Als vicinale Dithiolverbindung besitzt Succimer zwei SH-Gruppen als Bindungsstelle zur Bildung von Chelatkomplexen.

#### Indikation und Anwendung

Succimer wird in der Medizin bei Schwermetallvergiftungen insbesondere mit Quecksilber, Blei und Arsen eingesetzt. Succimer bildet mit vielen Metallen wasserlösliche Komplexe und führt zu einer gesteigerten renalen Metallelimination. Hauptindikation sind hierbei akute Vergiftungszustände. Außerdem wird der Stoff als Komplexbildner für radioaktive Isotope in der medizinischen Diagnostik (z. B. bei der Nierenzintigraphie) verwendet (Kit für ein radioaktives Arzneimittel).

Zusätzlich zu den genannten medizinischen Einsatzgebieten wird Succimer sowohl oral als auch intravenös zur „Ausleitungs- oder Entgiftungstherapie“ bei vermuteter chronischer Metallintoxikation mit verschiedenen Metallen in der alternativen Medizin und der Umweltmedizin angewendet. In diesem Rahmen wird der Stoff auch bei sogenannten „Mobilisationstests“ als Diagnostikum zur Beurteilung von Schwermetallbelastungen eingesetzt. Ein typisches Anwendungsgebiet in diesem Kontext ist eine vermutete chronische Quecksilbervergiftung bei amalgambelasteten Patienten.

#### Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung

In Deutschland gibt es zwei zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Succimer: TechnoScan DMSA und ROTOP-DMSA. Beide Arzneimittel enthalten als arzneilich wirksamen Bestandteil Succimer (als Trockensubstanz, 1,2 bzw. 1,0 mg) zur Herstellung eines radioaktiven Arzneimittels (Radioisotope sind nicht Bestandteil des Kits). Nach der Markierung mit Technetium 99 werden sie zur Nierenzintigraphie verwendet. Beide Arzneimittel sind apothekenpflichtig. Nach radioaktiver Markierung wird die Lösung intravenös injiziert.

In Deutschland gibt es keine Zulassungen für succimerhaltige Arzneimittel in der Indikation Metallintoxikation.

In den Mitgliedsländern der EU sind insgesamt 37 succimerhaltige Arzneimittel zugelassen, 35 davon in der o. g. Indikation zur Anwendung bei der Nierenzintigraphie nach radioaktiver Markierung mit Technetium 99.

Des Weiteren gibt es in Frankreich zwei Arzneimittel (Succicaptal 100 und 200 mg Hartkapseln) zur oralen Anwendung zur „Behandlung von Blei- und Quecksilbervergiftungen“. Für Succicaptal gibt es auch in der Schweiz eine Zulassung. Sowohl in Frankreich als auch in der Schweiz ist

Succinylsulfocapsal verschreibungspflichtig. Entsprechend der Fachinformation von Succinylsulfocapsal soll die Behandlung einen Zeitraum von 19 Tagen umfassen (tägliche Einnahme).

Auch außerhalb Europas sind succimerhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Metallintoxikationen verfügbar, was im Rahmen von Importmöglichkeiten eine Rolle spielt. So ist in den USA das succimerhaltige Arzneimittel Chemet mit einer relativ engen Indikation zur oralen „Behandlung von Bleivergiftungen bei Kindern mit einem Blutspiegel an Blei oberhalb von 45 µg/dl“ zugelassen. Das Arzneimittel ist in den USA verschreibungspflichtig [1].

In Deutschland wird – unabhängig von den zugelassenen Arzneimitteln – Succimer offensichtlich sowohl in oraler Darreichungsform (100 und 200 mg Kapseln) als auch für die intravenöse Anwendung (Ampullen zu 200 mg) von bestimmten rezepturaktiven Apotheken vorgehalten und angeboten [2]. Da der Stoff in Deutschland nicht verschreibungspflichtig ist, ist eine Abgabe ohne ärztliche Verordnung möglich.

### **Nebenwirkungen und Risiken**

Typische Nebenwirkungen von Succimer in Dosierungen, wie sie im Rahmen von Metallintoxikationen eingesetzt werden, sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit), unangenehme Geruchsbildung (Atem, Urin) und Unverträglichkeitsreaktionen sowie Transaminasenerhöhungen. In seltenen Fällen können schwere allergische Reaktionen auftreten. Da die Komplexbildung nicht spezifisch mit ausgewählten Metallen erfolgt, kann es zur erhöhten renalen Ausscheidung von wichtigen Spurenelementen wie Kupfer und Zink kommen.

Diskutiert wird auch, inwiefern eine durch Komplexbildner induzierte Umverteilung von Metallen im Organismus zu einer Anreicherung toxischer Metalle in kritischen Organen wie z. B. dem Gehirn und zu einer Zunahme der Vergiftungssymptomatik führen kann [3, 4].

Nach Bleiexposition bei Versuchstieren wurde festgestellt, dass Succimer zu einer signifikanten Verbesserung des Lernverhaltens und der Aufmerksamkeit der Tiere in Abhängigkeit vom Umfang der Bleiexposition und der Ausprägung der Defizite führt. Die Untersuchungen ergaben allerdings auch, dass die Succimergabe bei Tieren, die keiner Bleiexposition ausgesetzt waren, schädliche Effekte auf Wahrnehmung und Aufmerksamkeit hatte. Diese waren in ihrem Ausmaß denen bei einer hohen Bleiexposition vergleichbar [5].

In der nationalen Nebenwirkungsdatenbank des BfArM ist nur ein Fall zum Wirkstoff Succimer aus dem Jahr 2016 verzeichnet. Dieser berichtet über eine schwere Unverträglichkeitsreaktion nach wiederholter intravenöser Applikation von 200 mg Succimer im Rahmen einer Behandlung durch einen Heilpraktiker. Zu den o. g. zugelassenen succimerhaltigen Arzneimitteln Technescan DMSA und ROTOP-DMSA liegen keine Nebenwirkungsberichte aus Deutschland vor.

### **Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung des chemisch verwandten DMPS**

Neben Succimer gibt es einen weiteren, neueren Chelatbildner, der ebenfalls zu den vicinalen Dithiolverbindungen zählt, mit Succimer chemisch nah verwandt ist und ähnliche Eigenschaften wie Succimer besitzt. Es handelt sich hierbei um die 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (DMPS).

In Deutschland sind zwei Arzneimittel mit dem Wirkstoff DMPS zugelassen: Dimaval Injektionslösung (i. m./i. v.) und Dimaval Hartkapseln. Beide Arzneimittel werden zur Behandlung von Metallvergiftungen eingesetzt. Die Indikationen lauten entsprechend der Fachinformation wie folgt:

Dimaval Hartkapseln:

- klinisch manifeste, chronische und akute Vergiftungen mit Quecksilber (anorganische und organische Verbindungen, Dampf, metallisches Quecksilber),
- chronische Vergiftungen mit Blei.

Dimaval Injektionslösung:

- Akute Vergiftung mit Quecksilber (metallisch, Dampf, anorganische und organische Verbindungen), wenn die orale Behandlung oder die Behandlung über eine Magensonde nicht möglich ist.

Seite 6 von 8

DMPS ist seit dem 1. Juli 1996 beruhend auf einem Votum des Sachverständigen-Ausschusses (36. Sitzung) verschreibungspflichtig. Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgte aufgrund der Nebenwirkungen (insbesondere allergische Reaktionen, in Einzelfällen schwere Hautreaktionen) und der nicht spezifischen Wirkung, so dass auch essentielle Spurenelemente wie Zink und Kupfer (= schwefelaffine Metalle) ausgeschieden werden. Des Weiteren wurde seinerzeit in der Begründung angeführt, dass die unmittelbaren und mittelbaren Risiken (letztere bei Anwendung ohne Diagnosestellung, Laborkontrolle oder Therapiekontrolle) eine ärztliche Überwachung und Diagnosestellung erforderlich machen.

Ein Antrag von Heilpraktikern zur Freistellung des Stoffes von der Verschreibungspflicht wurde auf der 40. Sitzung im Januar 1998 vom Ausschuss abgelehnt.

### Diskussion

Mit Succimer ist – neben DMPS – ein Chelatkomplexbildner für die Behandlung von Metallintoxikationen verfügbar, der im Vergleich zu den früher üblicherweise verwendeten Chelatbildnern Dimercaprol und  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  deutlich weniger Nebenwirkungen aufweist und oral verabreichbar ist. Hauptindikation für die Chelatkomplexbildner ist die akute Schwermetallintoxikation.

Succimer wird darüber hinaus als Komplexbildner für radioaktive Isotope in der medizinischen Diagnostik (Nierenzintigraphie) eingesetzt. In Deutschland gibt es für Succimer nur in der zuletzt genannten Indikation zugelassene Arzneimittel. Succimerhaltige Arzneimittel zur Therapie von Metallintoxikationen sind in Deutschland nicht verfügbar, allerdings in einigen anderen Ländern wie Frankreich, der Schweiz und den USA. In den genannten Ländern sind nur orale Darreichungsformen zugelassen, die entsprechenden Arzneimittel sind dort verschreibungspflichtig.

In Deutschland ist Succimer derzeit nicht verschreibungspflichtig. Es besteht eine Regelungslücke, die wahrscheinlich darauf zurück zu führen ist, dass in Deutschland derzeit nur Arzneimittel mit sehr geringem Succimergehalt (1,2 bzw. 1,0 mg je Durchstechflasche), der als unbedenklich einzustufen ist, zugelassen sind. Bei einer generellen Unterstellung von Succimer unter die Verschreibungspflicht würden auch diese Arzneimittel (TechneScan DMSA und ROTOP-DMSA) verschreibungspflichtig werden. Sie dienen als Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Nierenzintigraphie. Die Anwendung erfordert die Überwachung durch einen Arzt, eine Selbstmedikation kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Eine Verschreibungspflicht für diese Arzneimittel dürfte somit unter praktischen Aspekten aufgrund der sehr spezifischen Indikation keine Bedeutung haben und auch nicht notwendig sein. Es wird daher empfohlen, für diese Arzneimittel die derzeitige Verkaufsabgrenzung (apothekenpflichtig) beizubehalten und entsprechend Kits für ein radioaktives Arzneimittel von einer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht auszunehmen.

Im Bereich der alternativen und Umweltmedizin wird Succimer im Rahmen von sogenannten „Mobilisationstests“ sowie bei „Ausleitungs- und Entgiftungstherapien“ zur Diagnostik und Behandlung bei vermuteter chronischer Metallintoxikation eingesetzt. Das Umweltbundesamt hat bereits im Jahr 1999 darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Succimer und DMPS bei vermeintlichen chronischen Metallintoxikationen, wie sie in der Umweltmedizin praktiziert wird, aufgrund der vorhandenen Daten nicht zu rechtfertigen ist [3]. Auch in der neueren Literatur finden sich keine Daten, die diese Einsatzbereiche wissenschaftlichen belegen. Vielmehr wird unter verschiedenen Aspekten von dem Einsatz abgeraten bzw. gewarnt:

Guidotti et al. weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Chelatbildnern engmaschig kontrolliert werden muss und nur angewendet werden sollte, wenn entsprechende klinische Symptome auf-

treten [6]. Eine „präventive“ Therapie sei abzulehnen. Es bestehe die Gefahr, dass durch die infolge der Therapie erfolgte Mobilisierung der Schwermetalle die Toxizität insbesondere für Nervensystem und Niere erhöht wird. Im Übrigen würden die Kriterien für die Therapie einer Schwermetallbelastung kontrovers diskutiert – bezüglich Blei sähen viele Experten einen Behandlungsbedarf bei Erwachsenen erst oberhalb eines Blutspiegels von 80 – 100 µg/dl und deutlichen klinischen Symptomen. Unterstrichen wird, dass die entscheidende Therapieoption die Vermeidung einer weiteren Exposition sei. Ebenso abzulehnen sei der Einsatz von Chelatbildnern zur Behandlung von Autismus. Die Erkrankung wird von den Anwendern einer solchen Therapie ohne entsprechende wissenschaftliche Nachweise mit einer Quecksilberexposition in Verbindung gebracht.

Obwohl die Chelattherapie bei chronischer Metallintoxikation die Ausscheidung von Schwermetallen forciert, ist die Wirkung auf Morbidität und Mortalität nicht belegt. Vielmehr können schädliche Effekte auftreten [7].

Ruha legt dar, dass sich bei der Mehrzahl der Menschen Metalle im Urin nachweisen lassen und zwar unabhängig von einer bekannten oder vermuteten Exposition und dass diese Werte generell nach Gabe von Chelatbildnern ansteigen [8]. Für eine provozierte Ausscheidung im Rahmen von „Mobilisationstests“ gäbe es keine Referenzwerte und kein standardisiertes und validiertes Vorgehen bei der Testdurchführung. Der diagnostische Wert solcher Tests und die Wirksamkeit derartiger „Ausleitungstherapien“ sind nicht belegt und sie sollten nicht durchgeführt werden [8, 9].

### **Zusammenfassung**

Succimer hat in Deutschland nur eine Zulassung als Kit zur radioaktiven Markierung mit Technetium 99, nicht jedoch zur Behandlung von Metallintoxikationen. Für den chemisch nah verwandten Chelatbildner DMPS gibt es in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Anwendung bei Vergiftungen mit Blei und Quecksilber. DMPS ist ohne Ausnahme der Verschreibungspflicht unterstellt, Succimer ist dagegen gegenwärtig nicht verschreibungspflichtig.

Der Einsatz von Succimer außerhalb der zugelassenen Indikationen im Rahmen von „Mobilisationstests“ oder „Entgiftungstherapien“ in der alternativen und Umweltmedizin ist wissenschaftlich nicht belegt und birgt Risiken.

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht von Succimer mit Ausnahme von Kits für ein radioaktives Arzneimittel wird daher empfohlen.

### **Literatur**

- 1) Wax PM: Current Use of Chelation in American Health Care. J Med Toxicol 9, 303-307 (2013).
- 2) Schlett S: Pharmakokinetische Daten zu DMSA (meso-2,3-Dimercaptosuccinylsäure). Eine Information der Klösterl-Apotheke München. Stand: Oktober 2008. [www.amalgam-informationen.de/dokument/DMSA-Info.pdf](http://www.amalgam-informationen.de/dokument/DMSA-Info.pdf) [aufgerufen am 19. Mai 2016].
- 3) Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 42 (19), 823-24 (1999).
- 4) Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C: Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. J Pharmacol Exp Ther 243(3), 804-13 (1987).
- 5) Stangle DE, Smith DR, Beaudin SA, Strawderman MS, Levitsky DA, Strupp BJ: Succimer chelation improves learning, attention, and arousal regulation in lead-exposed rats but produces lasting cognitive impairment in the absence of lead exposure. Environ Health Perspect 115, 201-209 (2007).
- 6) Guidotti TL, McNamara J, Moses MS: The interpretation of trace element analysis in body fluids. Indian J Med Res 128, 524-532 (2008).

- 7) Kosnett MJ: Chelation for Heavy Metals (Arsenic, Lead, and Mercury): Protective or Perilous? Clin Pharmacol and Therapeutics 88 (3), 412-415 (2010).
- 8) Ruha AM: Recommendations for Provoked Challenge Urine Testing. J Med Toxicol 9, 318-325 (2013).
- 9) Bertsche T, Schulz M: Succimer zur Ausleitungstherapie? Pharmazeutische Zeitung online 25/2003. [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm7\\_25\\_2003](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm7_25_2003) [aufgerufen am 19. Mai 2016].