

Qualitätskontrolle patientenindividuell hergestellter Parenteralia in Nordrhein-Westfalen (NRW)

Ergebnisbericht zur analytischen Untersuchung von in Apotheken hergestellten Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

Einleitung

Im Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (LZG.NRW) befindet sich am Standort Münster die amtliche Arzneimitteluntersuchungsstelle des Landes NRW. Dort werden im behördlichen Auftrag industrielle Fertigarzneimittel und von Apotheken hergestellte Arzneimittel untersucht; darunter jährlich ca. 100 patientenindividuell hergestellte Infusionslösungen mit hauptsächlich onkologischen Wirkstoffen. Von 2018 bis 2022 wurden 519 Proben mit 37 unterschiedlichen Wirkstoffen hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Qualität analysiert und beurteilt. Dieser Beitrag thematisiert kurz den Hintergrund zur intensivierten Qualitätskontrolle von in Apotheken hergestellten parenteralen Arzneimitteln in NRW und gibt vor allem einen Einblick in die praktische Durchführung und Ergebnisse der Untersuchungen aus fünf Jahren.

Hintergrund: Alte Apotheke Bottrop und Konsequenzen für die behördliche Überwachung von Apotheken, die parenterale Arzneimittel herstellen

Der Fall Alte Apotheke Bottrop um vorsätzlich unterdosierte bis wirkstofffreie und damit in ihrer Qualität erheblich geminderte Arzneimittel zur Krebsbehandlung hat 2016 bundesweit große Betroffenheit ausgelöst. Die politische Aufarbeitung des Falls hat in NRW insbesondere zu Veränderungen in der Überwachung von Apotheken geführt, die parenterale Arzneimittel nach § 35 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) herstellen. Seit Mitte 2017 inspizieren die zuständigen Behörden der Kreise und kreisfreien Städte in NRW kontinuierlich anlassunabhängig und möglichst unangemeldet alle öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken, die über die räumlichen und personellen Voraussetzungen nach § 35 ApBetrO verfügen und für Patientinnen und Patienten individuell Arzneimittel zur parenteralen Anwendung herstellen. Im Regelfall sieht das nordrhein-westfälische Überwachungskonzept umfängliche Vollrevisionen im zeitlichen Abstand von zwei Jahren und Teilrevisionen wie Personalkontrollen und Probenzüge aus dem Bereich der Onkologika zum Zwecke der amtlichen Untersuchung einmal im Jahr vor. Das jährlich zu erwartende Probenaufkommen ergibt sich demnach aus der Anzahl an nordrhein-westfälischen Apotheken, die patientenindividuelle Parenteralia für die Krebstherapie herstellen.

Untersuchung

In den Jahren 2018 bis 2022 sind in der Arzneimitteluntersuchungsstelle des Landes NRW 519 patientenindividuelle Parenteralia hinsichtlich der physikalisch-chemischen Prüfparameter Beschaffenheit, Wirkstoffidentität und Wirkstoffgehalt untersucht worden. Die Untersuchung dieser qualitativ und quantitativ heterogenen Proben erfordert ein hohes Maß an Vorbereitung, Organisation und Flexibilität im Laborbetrieb, wobei die Arzneimitteluntersuchungsstelle hier bereits auf Erfahrungen in der Untersuchung von Zytostatika-haltigen Parenteralia zurückgreifen konnte (Planprobenuntersuchung von onkologischen Fertigarzneimitteln, Untersuchungsschwerpunkt Zytok 2012 (Krankenhauspharmazie 2014;35:313-9), Untersuchung der sichergestellten Proben im Fall Bottrop).

Die Gesamtprobenzahl 519 bezieht sich auf untersuchte und abschließend gutachterlich beurteilte Proben. In der Arzneimitteluntersuchungsstelle eingegangene Proben, die aufgrund von Schäden an der Primärverpackung oder Wirkstoffauskristallisation nicht untersucht wurden, gingen nicht in die Statistik ein. Bei sogenannten Rückläufer-Proben lag das Herstellungsdatum vereinzelt so weit zurück, dass die physikalisch-chemische Stabilität zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits nicht mehr zweifelsfrei gegeben war. Solche Proben wurden ebenfalls nicht mehr untersucht bzw. die Ergebnisse nicht in der Auswertung berücksichtigt. Damit begründet sich die geringfügige Schwankung der jährlichen Zahlen an Proben und beprobten Apotheken (s. [Abbildung 1](#) [Abbildung 1](#) und [Abbildung 2](#) [Abbildung 2](#)).

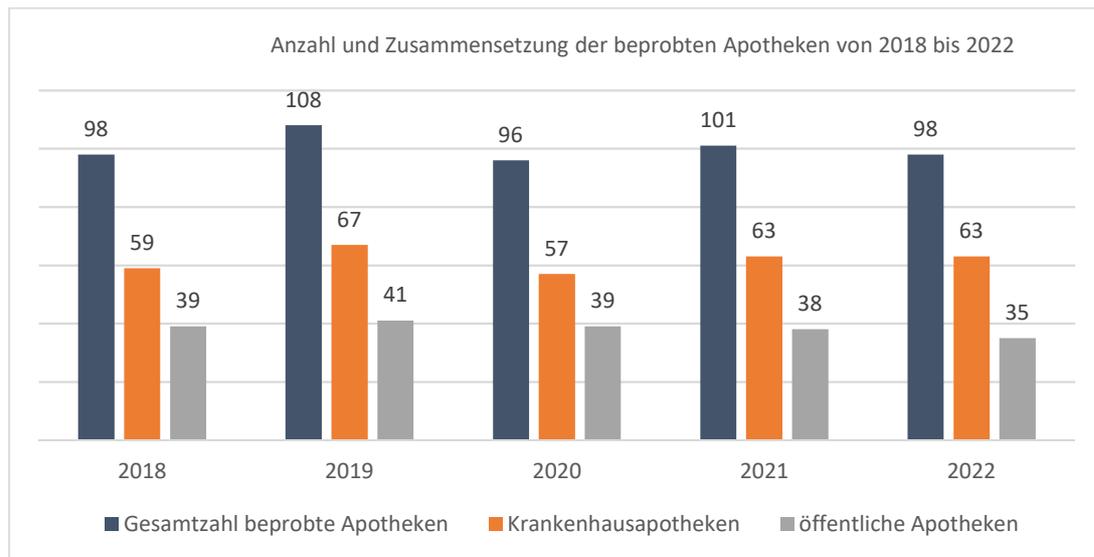


Abbildung 1: Anzahl und Zusammensetzung der beprobten Apotheken in den Jahren 2018 bis 2022

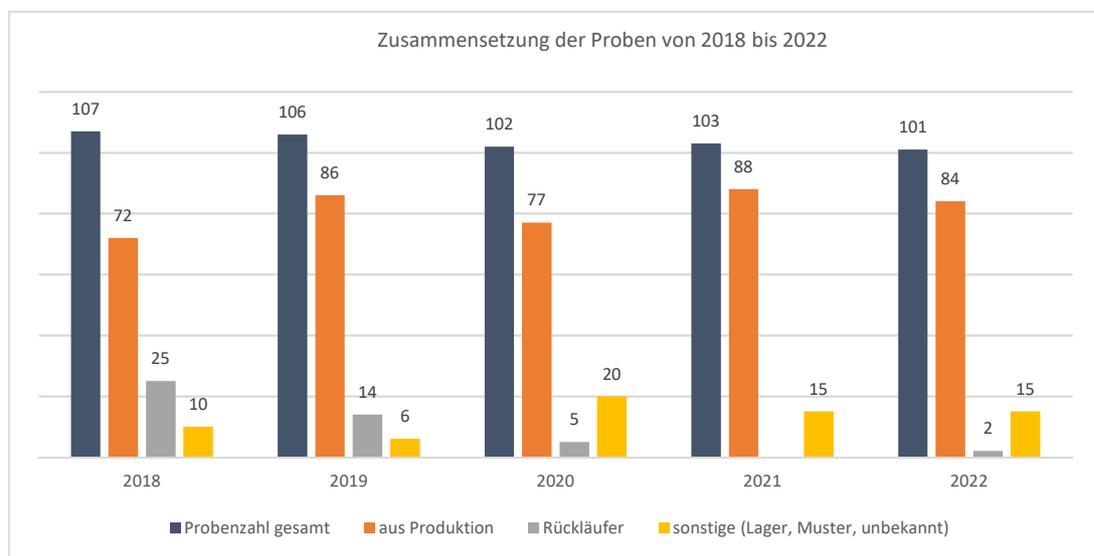


Abbildung 2: Gesamtprobenzahl und Zusammensetzung der Proben in den Jahren 2018 bis 2022 („aus Produktion“: Patientenbestimmte Probe unmittelbar aus Herstellung gezogen; „Rückläufer“: Patientenbestimmte Probe, die nicht zu Anwendung gekommen ist und entweder die Apotheke erst gar nicht verlassen hat oder zur Entsorgung von z.B. der Station an die Apotheke zurückgegangen ist; Sonstige: „Lager“ Patientenbestimmte Probe, die fertig hergestellt und bereit für Abholung ist oder Rückläufer zur Entsorgung; „Muster“: Keine Patientenprobe; Herstellung auf Anforderung der Behörde als Musterprobe, „Unbekannt“: Art der Probe nicht im Probenahmeprotokoll definiert

Bei den Proben handelte es sich bis auf eine Ausnahme um anwendungsfertige Lösungen zur Infusion mit überwiegend klassischen Zytostatika und monoklonalen Antikörpern (mAK). Die Probennahme erfolgte nach dem Zufallsprinzip bevorzugt aus der laufenden Produktion.

Aspekte der Arbeitssicherheit

Unter dem Begriff der klassischen Zytostatika wird eine chemisch heterogene Gruppe an Substanzen zusammengefasst, die unterschiedlich stark sowohl unmittelbar toxisch wirken als auch langfristig kanzerogene, mutagene und/oder reproduktionstoxische Eigenschaften besitzen können (CMR-Stoffe).

Folglich bergen Zytostatika als Probenmaterial ein Gefährdungspotential für Mensch und Umwelt und erfordern bei der Probenahme und während des Transports, der Lagerung und Untersuchung bis hin zur Entsorgung ein Konzept zur sicheren Handhabung und setzen im Untersuchungslabor entsprechende räumliche, technische und personelle Ausstattungen voraus.

Die Arzneimitteluntersuchungsstelle NRW verfügt zum Zwecke der Untersuchung onkologischer Proben über ein durch eine Schleuse abgetrenntes Labor mit Sicherheitswerkbank, an der ausschließlich entsprechend qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in geeigneter persönlicher Schutzausrüstung zu zweit arbeiten. Die Tätigkeiten an der Werkbank umfassen alle für die eigentliche Probenmessung erforderlichen Aufarbeitungsschritte zur Herstellung von Untersuchungs- und Kalibrierlösungen, wobei der offene Umgang mit Proben- und Standardmaterial unvermeidbar ist. So muss im Rahmen der Probenaufarbeitung zum Beispiel die wirkstoffhaltige Lösung zunächst unverändert und vollständig aus dem Primärbehältnis entnommen oder zur Herstellung der Kalibrierlösungen Standardsubstanz in Pulverform eingewogen werden.



Abbildung 3: Sicherheitswerkbank Claire pro C-3-190 der Fa. Berner. Für die Mehrheit der klassischen Zytostatika-Wirkstoffe sind gut qualifizierte Arzneibuchstandards verfügbar. Es erfolgen drei Einwaagen für eine Mehrpunktkalibration an einer Mikrowaage XPR 36 Mettler-Toledo.

Probenbearbeitung

In der routinemäßigen Qualitätskontrolle patientenindividueller Parenteralia liegt der Untersuchungsschwerpunkt auf den chemischen Prüfparametern Wirkstoffidentität und -gehalt. Im Rahmen einer Beschaffenheitsprüfung zu Beginn der Untersuchung wird die Probe einer allgemeinen Sichtkontrolle mit Augenmerk auf Unversehrtheit der Primärverpackung und Aussehen der Infusionslösung (Klarheit, Farbe) unterzogen.

Die auf dem Etikett einer parenteralen Zubereitung angegebene Wirkstoffmenge bezieht sich auf den gesamten Inhalt einer Probe (zum Beispiel Infusionsbeutel, Infusionsflasche, Spritze, Pumpe). Für die Gehaltsbestimmung wird daher der Gesamthalt bestimmt („Nettogewicht“) und für die Auswertung als Bezugsgröße herangezogen. Der Gesamthalt wird per Wägung ermittelt, in dem das Gewicht der vollen Probe (z. B. Infusionsbeutel mit Inhalt und ggf. Besteck) und das Leergewicht nach Abfüllung (Beutel, ggf. Besteck leer) bestimmt werden. Das Primärbehältnis wird demnach zur Ermittlung des Leergewichts komplett entleert und der Inhalt für die weitere Bearbeitung und Lagerung in ein geeignetes Gefäß überführt.



Abbildung 4: Vorbereitung der Abfüllung von drei verschiedenen Proben



Abbildung 5: Überführen der Infusionslösung, aufgrund der Gefahr von Rückständen im Infusionsbeutel (Dorn) und Besteck, wird das Behältnis aufgeschnitten



Abbildung 6: Überprüfung auf Restflüssigkeit in Besteckschlauch, restliche Abnahme mithilfe einer Spritze

Je nach Primärpackmittel (Infusionsbeutel, Infusionsflasche, Spritze, Pumpensystem wie Elastomerpumpen), Art eines evtl. vorhandenen Infusionsbestecks (Filter, Tropfkammer, Länge) und Probevolumen (<50 ml bis >1000 ml) stellt die vollständige Probengewinnung eine mehr oder weniger große Herausforderung dar. Es ist sicherzustellen, dass keine Flüssigkeitsreste im Behältnis oder in den Schläuchen des Infusionsbestecks verbleiben. Besonders bei kleinen Volumina von 50 ml Infusionslösung würden sich entsprechende Reste ergebnisrelevant auswirken. Ein Verbleib von z. B. 10 ml würde bei einem 50 ml Beutel bedeuten, dass bis zu 20 % des Wirkstoffs nicht erfasst werden. Bei größeren Volumina von z. B. 500 ml relativiert sich dieser Wirkstoffverlust auf gerade einmal 2 %.



Abbildung 7: Vielfalt der verschiedenen Primärpackmittel

Den Gehalt mittels Wägung zu ermitteln und als Bezugsgröße heranzuziehen ist aus mehreren Gründen eine notwendige Vorgehensweise: Um das Nennvolumen an Trägerlösung bis zum Erreichen des Verfalldatums garantieren zu können, werden die Beutel bei der Produktion überfüllt, wodurch die tatsächlichen Füllvolumina je nach Beutelgröße und Hersteller innerhalb festgelegter Spezifikationsgrenzen variieren.

Hinzu kommt, dass Infusionsbestecke je nach Herstellungsprozess vor oder nach der Zugabe des Fertigarzneimittelkonzentrats am Infusionsbeutel angebracht werden. Folglich kann das Besteck überwiegend wirkstofffreies Trägermedium oder gering konzentrierte wirkstoffhaltige Lösung enthalten. Würde für die Untersuchung nur ein Teil der Infusionslösung über das Besteck entnommen, könnten in Folge einer Verdünnung Mindergehalte resultieren.

Diese Unsicherheiten schließen es aus, das auf einer Zubereitung deklarierte, „theoretische“ Beutel-Nennvolumen (z. B. Nennvolumen Trägerlösung + Volumen Fertigarzneimittelkonzentrat) als Bezugsgröße für eine untersuchte Teilmenge heranzuziehen.

Analyseverfahren

Mit Ausnahme der allgemeinen Anforderungen an die Darreichungsform Parenteralia, wie sie sich aus der offiziellen Monographie des Europäischen Arzneibuchs ergeben, existieren für die Qualitätskontrolle patientenindividueller Parenteralia keine spezifischen Prüfvorschriften. Für die Bestimmungsverfahren der in verschiedenen Trägermedien gelösten Wirkstoffe mussten daher zunächst geeignete analytische Methoden entwickelt werden. Für die klassischen Zytostatika wurden zur Identifizierung und Quantifizierung v. a. Methoden in Anlehnung an die jeweiligen Wirkstoffmonographien der Arzneibücher (Ph. Eur., USP) eingesetzt. Mit Ausnahme der mAK wurden für alle in der Abbildung 8 aufgeführten Wirkstoffe Methoden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Diodenarraydetektion (HLPC/DAD) angewandt.

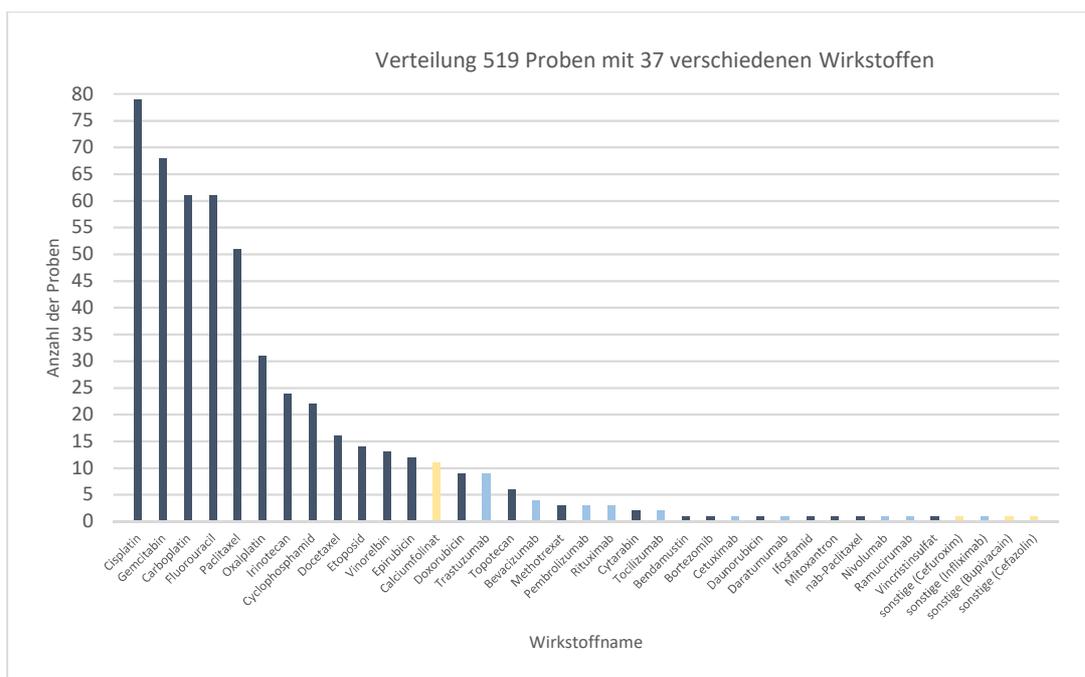


Abbildung 8: Wirkstoffe in den Jahren 2018 bis 2022 sortiert nach Häufigkeit, Angabe der Wirkstoffe als Wirkstoffbase ungeachtet möglicher Salz- und Hydratverbindungen, dunkelblau: Zytostatika, hellblau: mAK, gelb: Sonstige (Calciumfolinat, Antibiotika)

Arzneimittel mit mAK als wirksamem Bestandteil wurden über Nachweisverfahren aus der Proteinanalytik untersucht. Eine Identitätsprüfung erfolgte hier mittels kapillarisoelektrischer Fokussierung (cIEF). Der Wirkstoffgehalt wurde durch photometrische Bestimmung des Gesamtproteins gemäß 2.5.33 Methode 1 Ph. Eur. überprüft. Als Referenzmaterial dient bei diesen Prüfungen das jeweils zur Herstellung der Zubereitung verwendete Originalpräparat.

Bei den Platinverbindungen Cisplatin, Oxaliplatin und Carboplatin kommt eine Bestimmung des Platin-Gehalts mittels Optischer Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) in Frage. Ein über HPLC-DAD festgestellter Mindergehalt von Cisplatin wurde über dieses Verfahren bestätigt.

Probenspezifische Untersuchungszeiträume

Die physikalisch-chemische Stabilität applikationsfertiger Parenteralia wird neben Einflüssen von Licht, Temperatur oder mechanischen Einwirkungen bei Herstellung, Lagerung und Transport maßgeblich von der Art des Primärpackmittels, des Trägermediums sowie den wirkstoffspezifischen Eigenschaften mitbestimmt. In Abhängigkeit von der konkreten Zusammensetzung (Wirkstoffkonzentration, Trägermedium, Primärpackmittel) und der Lagerbedingungen (Raumtemperatur, Kühlschrank) können sich für ein und denselben Wirkstoff unterschiedliche physikalisch-chemische Stabilitäten ergeben.

Umfangreiche Sammlungen an physikalisch-chemischen Stabilitätsdaten zu parenteral Zytostatikazubereitungen stellen die STABIL-LISTE® und STABILIS®-Datenbank dar. Die Untersuchungszeiträume für die einzelnen Proben wurden überwiegend auf Basis der STABIL-LISTE® festgelegt. Für diese Zeitfenster, geltend ab dem Tag der Herstellung, belegen valide Daten die physikalisch-chemische Stabilität und es sind für den Wirkstoffgehalt die Anforderungen von 90 bis 110 % anwendbar.

Für viele Kombinationen von Wirkstoffen und Trägerlösungen zeigen die wissenschaftlich erhobenen Daten eine physikalisch-chemische Stabilität von bis zu 28 Tagen bei vorgegebener Lagertemperatur. Einige Wirkstoffe weisen je nach Lagerungstemperatur oder ihrer Konzentration in Lösung unterschiedliche Stabilitätszeiträume auf. Die Wirkstoffe Cyclophosphamid und Methotrexat bauen sich bei Raumtemperatur beispielsweise schneller ab und sind hier nur sieben Tage lang stabil, während es bei Kühlung (2-8 °C) ebenfalls bis zu 28 Tage sind. Bei Zubereitungen mit Etoposid bestimmt die Wirkstoffkonzentration in besonderem Maße über die Stabilität der Lösung, wobei die Zeitfenster von zwei bis 28 Tage variieren. Einige Wirkstoffe neigen insbesondere bei kühler Lagerung zu Auskristallisation (Docetaxel, Mitoxantron, Paclitaxel, 5-Fluorouracil).

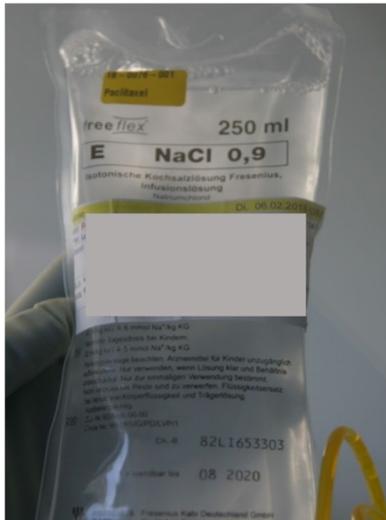


Abbildung 9:
Auskristallisierter
Wirkstoff, trübe Lösung

Tabelle 1: Überblick physikalisch-chemische Stabilitäten ausgewählter Wirkstoffe aus der STABIL®-Liste (G5=Glucose 5 %)

Wirkstoff (Top 10)	Physikalisch-chemische Stabilität (2-8 °C)	Physikalisch-chemische Stabilität Raumtemperatur (15-25 °C)	
Cisplatin	28 Tage	28 Tage	Lichtschutz, nur NaCl 0,9 %
Gemcitabin	28 Tage	28 Tage	
Carboplatin	28 Tage (G5) 3 Tage (NaCl 0,9 %)	28 Tage (G5) 7 Tage (NaCl 0,9 %)	Lichtschutz
5-Fluorouracil	28 Tage nur bei < 34 mg/ml	28 Tage	Lichtschutz
Paclitaxel	14 Tage	14 Tage	Auskristallisation!
Oxaliplatin	28 Tage	28 Tage	nur G5
Irinotecan	28 Tage	28 Tage	Lichtschutz
Cyclophosphamid	28 Tage	7 Tage	
Docetaxel	28 Tage	28 Tage	Auskristallisation!
Etoposid	-	28 Tage bei ≤ 0,2 mg/ml 4 Tage bei ≤ 0,3 mg/ml 2 Tage bei ≤ 0,4 mg/ml	Lichtschutz Nur NaCl 0,9 %

Die Haltbarkeit eines parenteralen Arzneimittels i. S. einer therapeutischen Anwendbarkeit am Patienten wird neben der physikalisch-chemischen Stabilität maßgeblich von der mikrobiologischen Stabilität definiert. Eine nach mehreren Wochen noch physikalisch-chemisch stabile Zubereitung wird aus mikrobiologischer Sicht - auch bei aseptischer Herstellung – in der Regel vorsorglich nicht mehr am Patienten angewendet. Die mikrobiologische Qualität der Proben wurde im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen nicht begutachtet.

Ergebnisse

Identität

Alle in den Jahren 2018 bis 2022 untersuchten Proben enthielten den deklarierten Wirkstoff.

Gehalt

Für den Wirkstoffgehalt der untersuchten Zubereitungen sind Abweichungen von bis zu 10 % von der deklarierten Wirkstoffmenge zulässig (Cyran/Rotta Apothekenbetriebsordnung-Kommentar zu § 8 Nr. 26 ff., Stand Januar 2018). Gehaltswerte, die mehr als $\pm 10\%$ von der Deklaration abweichen, sind in Zusammenhang mit der probenindividuellen Messunsicherheit zu betrachten. So ist ein Gehalt von 113 % abzüglich einer Messunsicherheit von 5 % ebenso nicht zu beanstanden, wie ein Gehalt von 87 % zuzüglich einer Messunsicherheit von 5 %. Liegt der Wirkstoffgehalt einer Probe auch unter Berücksichtigung der Messunsicherheit außerhalb des Spezifikationsbereichs von 90 bis 110 %, entspricht sie nicht den anerkannten pharmazeutischen Regeln gem. § 55 (8) Arzneimittelgesetz (AMG). Bei Abweichungen von mehr als $\pm 20\%$ zzgl. Messunsicherheit liegt ein in seiner Qualität erheblich gemindertes Arzneimittel i.S.v. § 8 AMG vor.

Die Abbildung 9~~Abbildung-10~~ zeigt, dass die Proben hinsichtlich des Wirkstoffgehalts eine insgesamt sehr gute physikalisch-chemische Qualität aufwiesen. Der überwiegende Anteil der untersuchten Proben lag nicht nur innerhalb des zulässigen Spezifikationsbereichs von 90 bis 110 %, sondern wich nicht mehr als $\pm 5\%$ ab und entsprach damit der Anforderung von 95 bis 105 % Wirkstoffgehalt, wie sie üblicherweise an industriell hergestellte Fertigarzneimittel gestellt wird.

Im gesamten Untersuchungszeitraum war eine Probe aufgrund einer unzureichenden chemischen Qualität mit einer Unterdosierung von 30 % als in seiner Qualität erheblich gemindert zu beurteilen. Es erfolgte eine intensive Fehleranalyse bei und mit allen Beteiligten – der herstellenden Apotheke, der probennehmenden Behörde und im Untersuchungslabor. Weder bei der Herstellung noch bei dem Untersuchungslabor konnte eine Ursache für den Mindergehalt ausgemacht werden. Weitere Proben aus der Apotheke waren unauffällig.

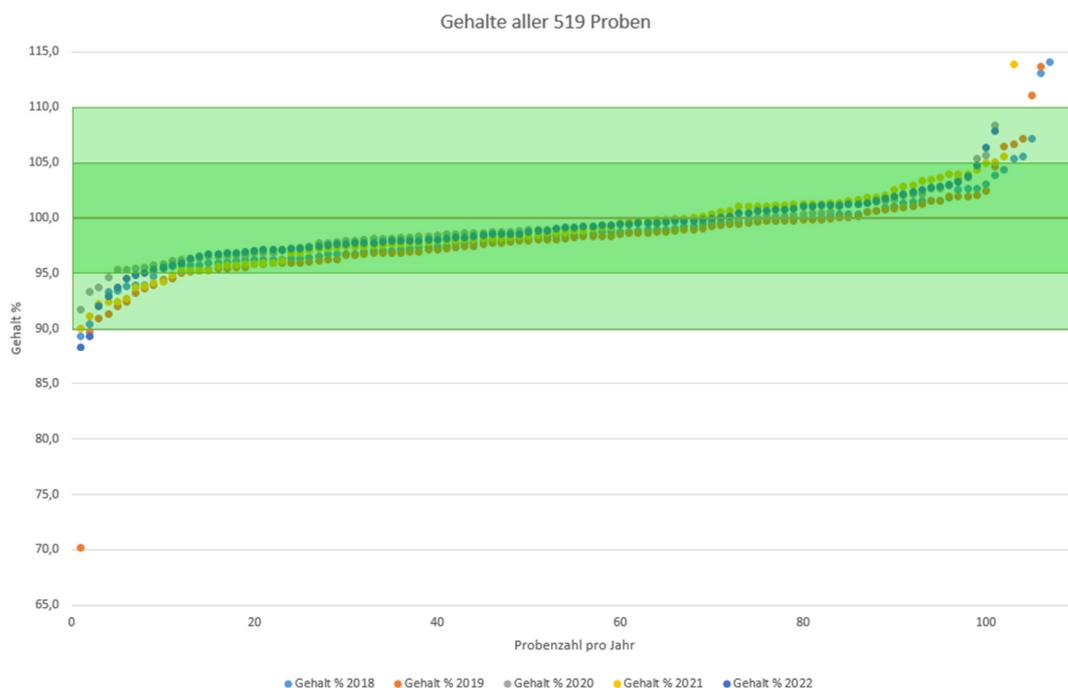


Abbildung 940: Übersicht aller einzelnen Wirkstoffgehalte, dargestellt ohne Berücksichtigung der individuellen Messunsicherheit. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Messunsicherheiten liegen mit Ausnahme einer Probe alle auch außerhalb der grün markierten Bereiche liegenden Proben innerhalb des Spezifikationsbereiches 90-110 %. Eine Probe war mit 70 % Wirkstoffgehalt zu beanstanden. 501 Proben (=96,5 %) entsprechen den Anforderungen von 95-105 % Wirkstoffgehalt, wie sie üblicherweise an Fertigarzneimittel gestellt werden

Kennzeichnung

Eine Überprüfung der Kennzeichnung nach den Vorgaben von § 14 Abs. 1 ApBetrO erfolgte nicht für alle Proben. So wurde die Kennzeichnung auf Wunsch der Auftraggeber bei 220 von 519 Proben begutachtet (42 %). Es wird daher nur kurz auf häufiger festgestellte Mängel in der Kennzeichnung eingegangen.

Als Folge einer nicht ausreichenden Unterscheidung zwischen der freien Wirkstoffbase und ihren Salzen oder Hydraten stimmen die Angaben von Wirkstoffbezeichnung und Wirkstoffmenge regelmäßig nicht überein (§ 14 Abs.1 Nr. 5 ApBetrO „Wirkstoff nach Art und Menge“). Besonders häufig betroffen sind die Wirkstoffe Irinotecan und Epirubicin. So wird auf dem Etikett beispielsweise eine Wirkstoffdosis von 350 mg Irinotecan freie Base angegeben, obwohl das Arzneimittel eine Wirkstoffdosis von 350 mg Irinotecan-HCl Trihydrat, entsprechend 303,2 mg Irinotecan freie Base, enthält. Es ergibt sich daraus eine Gehaltsabweichung von 15 %. Wenig hilfreich sind in diesem Zusammenhang fehlerleitende Fertigarzneimittelbezeichnungen mit Stärkeangaben, die sich nicht einheitlich auf Wirkstoffbase oder Salzform beziehen (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Fertigarzneimittel mit Wirkstoffen, die häufig falsch hinsichtlich "Art und Menge des Wirkstoffs" deklariert werden

Wirkstoff	Bezeichnung FAM	Wirkstärke	entsprechend
Epirubicin	Epirubicinhydrochlorid Hikma 2 mg/ml	2 mg/ml Epirubicin-HCl	1,87 mg/ml Epirubicin
	Epirubicin medac 2 mg/ml	2 mg/ml Epirubicin-HCl	
Doxorubicin	Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml	2 mg/ml Doxorubicin-HCl	1,87 mg/ml Doxorubicin
	Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml	2 mg/ml Doxorubicin-HCl	
Irinotecan	Irinotecan Accord 20 mg/ml	20 mg/ml Irinotecan-HCl Trihydrat	17,33 mg/ml Irinotecan
	Irinotecan HCL ratiopharm 20 mg/ml	20 mg/ml Irinotecan-HCl Trihydrat	
Folinsäure /	Folinsäure Tillomed 10 mg/ml	10 mg/ml Folinsäure	10,8 mg/ml Calciumfolinat
Calciumfolinat	Calciumfolinat EVER Pharma 10 mg/ml	10,8 mg/ml Calciumfolinat	10 mg/ml Folinsäure
	Calciumfolinat Hexal 10 mg/ml	10,8 mg/ml Calciumfolinat	

Die synonyme Verwendung von Fertigarzneimittelbezeichnungen und Wirkstoffbezeichnungen (Base, Salz) in Verordnungen und Kennzeichnungen stellt aus Sicht der Autoren eine potentielle Quelle für fehldosierte Arzneimittel dar, u. U. mit negativen Auswirkungen auf die Therapie der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 3: Beispiele für das Risiko für Fehldosierung bei unzureichender Differenzierung der Wirkstoffbezeichnungen

Wirkstoffbase	Wirkstoff Salzverbindung/Hydrat	Dosis Base (mg)	Dosis Salz/Hydrat (mg)	Abweichung %
Irinotecan	Irinotecan-HCl Trihydrat	100	115,4	15,4
Epirubicin	Epirubicin-HCl	100	106,7	6,7
Folinsäure	Calciumfolinat	100	108,0	8,0
Folinsäure	Calciumfolinat-Pentahydrat	100	127,1	27,1
Vincristin	Vincristinsulfat	100	111,9	11,9
Vinorelbin	Vinorelbintartrat	100	138,5	38,5

Darüber hinaus häufiger festgestellte Kennzeichnungsmängel betreffen fehlende Hinweise auf den Ethanolgehalt (v.a. bei Proben mit Paclitaxel, Docetaxel) und fehlende Angaben zu dem für die Herstellung verwendeten Fertigarzneimittel einschließlich der enthaltenen Bestandteile. Letztere Anforderung an die Kennzeichnung von parenteralen Individualrezepturen gilt seit Inkrafttreten des

Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) am 16.08.2019. Die Qualität der Kennzeichnung hat sich in den letzten fünf Jahren verbessert.

Fazit

Der Bottroper Betrugsfall, führte zu einem großen Vertrauensverlust auf Seiten der Patientinnen und Patienten. Die an der Versorgung krebserkrankter Menschen beteiligten Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker als auch die mit der Qualitätskontrolle beauftragten Behörden müssen dieses Vertrauen zurückgewinnen.

Nach dem Bekanntwerden der Betrugsfälle in 2016 wurden Vorschriften für eine verstärkte behördliche Regelüberwachung erlassen. Eine intensiverte unangekündigte Kontrolle der gesetzlichen Anforderungen erfolgt seither in jeder Apotheke, die parenterale Arzneimittel herstellt. Bei den Vorortkontrollen werden in all diesen Apotheken entsprechende Proben entnommen. Diese verschärften Kontrollen der Betriebe zusammen mit den amtlichen Probenuntersuchungen leisten einen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelqualität und sollen kriminellem Handeln bestmöglich entgegenwirken.

Das jährliche Probenaufkommen kann verglichen mit der Anzahl von parenteralen Zubereitungen, die öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken in NRW jährlich für die Krebstherapie herstellen, immer nur eine Stichprobe sein.

Die Ergebnisse der nun über mehrere Jahre durchgeführten amtlichen Qualitätskontrolle erlauben die Aussage, dass die physikalisch-chemische Qualität dieser in Apotheken für einzelne Patienten hergestellten Arzneimitteln nicht zu beanstanden ist.

Die Gutachten mit den Untersuchungsergebnissen und der Beurteilung der Probenqualität werden den Apotheken, die parenterale Arzneimittel herstellen, über die Amtsapotheker zur Verfügung gestellt. Sofern die Untersuchungsergebnisse Qualitätsmängel bei der stofflichen Zusammensetzung, der Kennzeichnung oder Herstellungsdocumentation aufzeigen, wird dem seitens der Gesundheitsämter nachgegangen. Verbessert hat sich dadurch die Qualität der Kennzeichnung und Dokumentation der Herstellung.