

## Behördliche Qualitätskontrolle patientenindividuell hergestellter Parenteralia in NRW

Ergebnisse aus fünf Jahren Untersuchung von in Apotheken hergestellten Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung

In der amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstelle des Landes Nordrhein-Westfalen (NRW), angesiedelt im Landeszentrum Gesundheit NRW (LZG.NRW), werden im behördlichen Auftrag illegale Arzneimittel, industrielle Fertigarzneimittel sowie von öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken hergestellte Arzneimittel untersucht. Zu den letztgenannten Arzneimitteln zählen jährlich ca. 100 Infusionslösungen für die Krebstherapie, die von nordrhein-westfälischen Apotheken für Patientinnen und Patienten individuell hergestellt werden (patientenindividuelle Arzneimittelherstellung). In den Jahren 2018 bis 2022 wurden 519 nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Proben mit insgesamt 37 unterschiedlichen Wirkstoffen untersucht. Es wurden die Qualitätsparameter Wirkstoffidentität und Wirkstoffgehalt analysiert. Die Beanstandungsrate von 0,2 % ist insbesondere für nicht industriell hergestellte Arzneimittel niedrig und belegt eine gute chemische Qualität<sup>1</sup> der Zubereitungen.

Nach Bekanntwerden schwerwiegender Missstände in Zusammenhang mit der Herstellung patientenindividueller Krebstherapeutika in einer Bottroper Apotheke im Jahr 2016 wurde die Überwachung von Apotheken in NRW mit Herstellung von sterilen Zubereitungen zur Infusion oder Injektion (Parenteralia) verstärkt. Im Rahmen umfänglicher Vollrevisionen im zeitlichen Abstand von zwei Jahren und jährlichen Teilrevisionen wie Personalkontrollen werden die gesetzlichen Anforderungen an die Herstellung überprüft. Ebenfalls jährlich stichprobenartig durchgeführte Probenzüge aus dem Bereich der Onkologika ermöglichen die unmittelbare Kontrolle patientenbestimmter Zubereitungen. Damit wird jede Apotheke in NRW, die Infusionslösungen für die Krebstherapie patientenindividuell herstellt, regulär mindestens einmal im Jahr beprobt.

Der Begriff Onkologika umfasst zytostatische Wirkstoffe der klassischen Chemotherapie (Zytostatika) und Protein-Wirkstoffe zielgerichteter Immuntherapien (monoklonale Antikörper mAK).

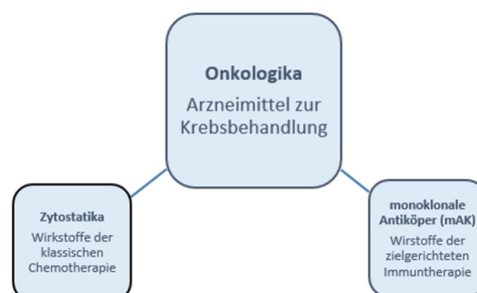


Abbildung 1: Unter den Begriff Onkologika fallen u.a. Wirkstoffe der klassischen Chemotherapie (Zytostatika) sowie der zielgerichteten Immuntherapie (Antikörper).

### Untersuchungsergebnisse

Die Beurteilung der chemischen Qualität erfolgte anhand bestimmter Akzeptanzkriterien. Es muss der auf dem Etikett einer Zubereitung genannte Wirkstoff

enthalten sein (Identitätsprüfung). Der Wirkstoffgehalt darf maximal um 10 % von der angegebenen Wirkstoffmenge abweichen (Gehaltsbestimmung).<sup>2</sup>

Tabelle 1: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Probenzahl	Identitätsprüfung: Wirkstoff korrekt	Gehaltsbestimmung: Wirkstoffgehalt (%) bezogen auf die deklarierte Wirkstoffmenge		
		95-105 %	90-110 %	< 90 % > 110 %
519	519 (100 %)	501 (= 96,5 %)	518 (= 99,8 %)	1 (= 0,2 %)

In allen 519 Proben wurde ausschließlich der jeweils deklarierte Wirkstoff identifiziert. Hinsichtlich des Wirkstoffgehalts erfüllten die untersuchten Proben überwiegend die Anforderungen von 95-105 % Wirkstoffgehalt, wie sie üblicherweise an industriell hergestellte Fertigarzneimittel gestellt werden. Der Wirkstoffgehalt von 518 Proben lag innerhalb des erforderlichen Spezifikationsbereichs von 90-110 %. Arzneimittel mit Wirkstoffgehalten, die auch unter Berücksichtigung einer probenindividuellen analytischen Messunsicherheit außerhalb 90-110 % liegen, entsprechen nicht den anerkannten pharmazeutischen Regeln gemäß § 55 (8) Arzneimittelgesetz (AMG). Bei starken Unter- oder Überdosierungen des Wirkstoffs von mehr als 20 % liegt ein in seiner Qualität erheblich gemindertes Arzneimittel i.S.v. § 8 AMG vor.

Im gesamten Untersuchungszeitraum von fünf Jahren war eine Probe aufgrund einer entsprechenden Wirkstoffunterdosierung von 30 % als in seiner Qualität als erheblich gemindert zu beanstanden. Die Fehler- und Ursachenanalyse für den Mindergehalt bei und mit allen Beteiligten – der herstellenden Apotheke, der probennehmenden Behörde und im Untersuchungslabor – blieb ergebnislos. Weitere anlassbezogene Nachproben aus dieser Apotheke sowie Proben aus den weiteren Untersuchungsjahren waren unauffällig.

## Fazit

Die Ergebnisse zeigen, dass die chemische Qualität der in NRW patientenindividuell hergestellten Zubereitungen für onkologische Behandlungen gut ist. Qualitativ hochwertige Arzneimittel sind Voraussetzung für eine sichere und wirksame Arzneimitteltherapie.

Die Betrugsfälle in der rezepturmäßigen Herstellung onkologischer Arzneimittel haben in der Vergangenheit zu einem großen Vertrauensverlust bei Patientinnen und Patienten geführt. 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. Die amtliche Probenuntersuchung und Kontrolle der gesetzlichen Anforderungen an die Herstellung vor Ort in der Apotheke leisten hier einen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelqualität und sollen kriminellem Handeln bestmöglich entgegenwirken.

<sup>1</sup> Die Qualität eines Arzneimittels wird gem. Arzneimittelgesetz (AMG) durch seine Beschaffenheit, definiert durch Identität, Gehalt, Reinheit, sonstige physikalisch-chemischer Eigenschaften und durch das Herstellungsverfahren bestimmt. Der Begriff der chemischen Qualität umfasst ausschließlich chemisch-physikalische Prüfparameter, hier Wirkstoffidentität- und Gehalt

<sup>2</sup> Cyran/Rotta Apothekenbetriebsordnung-Kommentar zu § 8 Nr. 26 ff., Stand Januar 2018