

**Stellungnahme des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.  
zum Entwurf einer Leitlinie der AG AATB über**

**„Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)“**

Gemäß der Einleitung richtet sich das Dokument an die pharmazeutischen Überwachungskräfte der Länder und beinhaltet Regelungen, die bei der Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte und Heilpraktiker zu beachten sind. Die Krankenhausapotheke ist daher nicht direkt Gegenstand der Regelungen.

Da es sich aber bei der Herstellung der Parenteralia vielfach um die Herstellung durch Ärzte oder unter deren Verantwortung im Krankenhaus handelt, sind die Krankenhausapotheker mittelbar betroffen und werden an der Umsetzung der Regelungen im Krankenhaus zumindest beteiligt sein (s. auch LL Entwurf 2.2. Maßnahmen zur Risikominimierung). Zudem handelt es sich bei der Herstellung von Parenteralia in der Krankenhausapotheke auch um eine erlaubnisfreie Herstellung und die Regelwerke und somit auch die Qualität sollten übereinstimmend sein. Die Umsetzbarkeit und Umsetzung des Leitlinienentwurfs in der Praxis, die Einordnung im internationalen Vergleich und die Konsistenz mit dem Apothekenrecht sind daher primär Gegenstand dieser ADKA-Stellungnahme. Es handelt sich nicht um eine abschließende Kommentierung aller Einzelaspekte.

Das Ziel der Leitlinie, nämlich die Qualitätssicherung der Herstellung steriler Arzneimittel im Gesundheitswesen, wird von der ADKA ausdrücklich begrüßt. Selbstverständlich darf kein vermeidbares Risiko von den Arzneimitteln für die Patienten ausgehen. Ein wesentliches Qualitätsmerkmal von Parenteralia ist deren Sterilität.

Die Rekonstitution von industriell hergestellten Parenteralia in Form von Fertigarzneimitteln stellt einen Spezialfall der Herstellung von Parenteralia dar. International werden die Anforderungen bei der Rekonstitution risikobasiert festgelegt, so auch in der europäischen Resolution CM/Res 2016(2) zur „Guten Rekonstitutionspraxis von Parenteralia in Gesundheitseinrichtungen“ (außerhalb von Apotheken). Die Empfehlungen dieser Resolution werden in Deutschland von den Ärzten/Heilpraktikern nur unzureichend umgesetzt. Insbesondere wird die Risikostratifizierung und die erlaubnisfreie Herstellung von ‚Hochrisiko‘-Produkten kaum entsprechend den Regelwerken durchgeführt. Das gilt auch für die Herstellung von Parenteralia aus Fertigarzneimitteln und Maßnahmen, die über die Angaben der Packungsbeilagen, also über die Rekonstitution hinausgehen (z.B. Herstellung von Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung).

Der Leitlinienentwurf in seiner jetzigen Form erfordert grundlegende Änderungen der Infrastruktur für die erlaubnisfreie Arzneimittelherstellung im Krankenhaus (und im niedergelassenen Bereich). Es müssten für die Rekonstitution/Herstellung von Parenteralia, räumliche und personelle Voraussetzungen geschaffen werden, die finanziell und organisatorisch eine enorme Herausforderung darstellen. Im Krankenhaus müsste entsprechend der CM/Res 2016 (1) und 2016 (2) eine Risikostratifizierung und Zentralisierung der Herstellung von Risikoprodukten in der Krankenhausapotheke erfolgen. Auch dafür sind wesentliche Investitionen in Räume, Ausrüstung und Personal erforderlich.

Die Krankenhausapotheker sind für die Rekonstitution/Herstellung auf Station als Fachexperten und beauftragte Person gemäß CM/Res 2016 (1) vorzusehen und auch bereit dazu. Ihnen obliegt

die Risikobewertung, Erstellung von Standardvorschriften, Schulung und Training der Rekonstitution durch ärztliches und Pflegepersonal. Auch um dieses Szenario in die klinische Praxis umzusetzen, bedarf es deutlicher Nachbesserungen bei der Risikostratifizierung hinsichtlich der Risikozuordnung in Tabelle 1. Dazu gehören beispielsweise:

- Einordnung der Applikationsform i.m. und s.c. als mittleres Risiko: Die Applikationsform sollte sich bei mittlerem Risiko auf intravasal beschränken (intraarteriell = i.a. fehlt).
- Einordnung der Applikationsformen intravitreal und intraarteriell als hohes Risiko: In der Regel handelt es sich um Injektionen die aus Fertigarzneimitteln rekonstituiert werden. Infolge der Kategorisierung wären diese nur in Reinräumen und höchsten Anforderungen an Ausrüstung und Personal zu rekonstituieren. Eine Übertragung der Rekonstitution an die Krankenhausapotheke oder Dritte ist mit einem unverhältnismäßig hohen logistischen Aufwand verbunden und aufgrund der langen Transportwege und Lagerung ist keine Risikominimierung hinsichtlich der Sterilität zu erwarten. Vielmehr sollten die industriellen Hersteller und die Zulassungsbehörden darauf hinwirken, dass die eingesetzten Fertigarzneimittel applikationsfertig als Fertigspritze auf den Markt kommen.
- die Angaben komplexer Herstellungsvorgang sowie Langzeit- oder Dauerinfusion in der Kategorie ‚Hoch‘ bedarf einer Konkretisierung.
- die Angabe ‚Herstellung im Voraus im Rahmen eines individuellen Therapieplans‘ ist erklärungsbedürftig, insbesondere in Abgrenzung zur Angabe ‚Infusionen, bei denen zwischen Herstellung und Anwendung mehr als eine Stunde liegt.‘

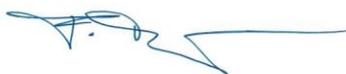
Auf Seite 5 der Leitlinie wird im vorletzten Absatz festgestellt: „Bei der Herstellung von Parenteralia, die in die obige Risikoklasse ‚Hoch‘ einzustufen sind, dient insbesondere die Einhaltung der Vorgaben der ‚Guten Herstellungspraxis‘, wie sie z.B. im EU-GMP-Leitfaden [4] oder im PIC/S Dokument PE10 [2] beschrieben werden, der Risikominimierung.“ Hier muss der Hinweis auf den EU-GMP Guide entfallen, da dieser für die industrielle Herstellung gilt. Vielmehr wäre eine Konkretisierung entsprechend der CM/Res 2016 (2) oder ein Hinweis darauf angebracht. Bei der Rekonstitution/Herstellung aus Fertigarzneimitteln ergibt sich aus der Anwendung des EU-GMP Guide Annex 1 kein Zusatznutzen und keine Risikominimierung. Dies gilt auch für die weiteren Hinweise auf den EU-GMP Guide für die Risikoklasse ‚Mittel‘ hinsichtlich der Bekleidungsregeln und Zuordnung der Reinraumklasse C (Tabelle 3). Es sollten für die erlaubnisfreie Herstellung durch Arzt oder Pflege grundsätzlich keine höheren Anforderungen gestellt werden als in § 35 Apothekenbetriebsordnung. Letzteres gilt auch für die Angaben zur Überwachung von Risiken während der Herstellung (Tabelle 8), die dringend der Revision bedarf.

Insgesamt empfehlen wir, eine gemeinsame Überarbeitung des Leitlinienentwurfs mit Experten der stellungnehmenden Verbände. Machbarkeit und Akzeptanz des Regelwerks in der klinischen Praxis bedürfen vielerlei Klarstellungen und besserer gegenseitiger Einblicke in die Intentionen und Zwänge der Beteiligten. Die Inhalte müssen mit Evidenz belegt und die Empfehlungen kategorisiert werden. Für derartige Beratungen stehen wir gerne mit unserer krankenhaush pharmazeutischen Kompetenz zur Verfügung.

Berlin, den 18. Januar 2018



Rudolf Bernard  
Präsident



Prof. Dr. Frank Dörje, MBA  
1. Vizepräsident



Jürgen Bieberstein  
Geschäftsführer