

Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen

Nicht zeitgemässe Rahmenbedingungen für die Magistralherstellung

Johannes M. Froehlich

Dr. sc. nat., Dozent an der ETH Zürich, Pharmazeutisches Institut, Fachbereich «Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen», Leiter der Klus-Apotheke AG, Zürich

Ein herzkrankes Neugeborenes benötigt dringend ein Diuretikum in einer nicht verfügbaren Dosis, eine rektale Nifedipinsalbe ist in der Schweiz nicht erhältlich, ein Midazolam-Nasenspray dient als rasch wirkendes Notfallmedikament, ein Transplantiertes benötigt eine genau angepasste Dosis eines Immunmodulators, ein Schaum verhindert den Juckreiz bei älteren Patienten, eine Dreierkombination Dermatika erleichtert die Anwendung, eine Lutschtablette verbessert die Patienten-Compliance, tiefst dosierte Atropin-Augentropfen (0,01%) verbessern das Schielen (Strabismus) und viele weitere Beispiele ... Gemeinsam ist diesen, dass es sich um individuell verschriebene und hergestellte Arzneimittel für einzelne Patienten in kleinen Mengen handelt, welche auch als Magistralrezepturen (*Formula magistralis*) oder im Spital als Spitalpräparate (*Formula hospitalis*) bekannt sind. In der grossen Mehrheit der Fälle werden altbekannte Wirkstoffe in eine neue galenische Form verarbeitet (Abb. 1: Gründe;). Teilweise bestehen aber auch experimentelle Ansätze mit neuen Indikationen und Anwendungen – ganz nach dem

Prinzip der ärztlichen Therapiefreiheit. Damit befinden wir uns partiell im sogenannten Off-Label-Bereich mit allen seinen Konsequenzen und Risiken. Die *bestmögliche Therapie* kann heute dank solcher Verschreibungen und Herstellungen dem Patienten zur Verfügung gestellt werden (Abb. 1). Dies ist keinesfalls selbstverständlich, denn die Versorgung steht vor diversen Herausforderungen:

- Ende 2016 wurde der Sterilanhang in der Schweizerischen Pharmakopöe publiziert und kurz danach in Kraft gesetzt mit grossen Unklarheiten, wie nun zum Beispiel Augentropfen ohne Sterilzonen weiterhin herzustellen sind.
- In den USA gab es 2016 immense Qualitätsprobleme im Bereich «Compounding», sogar mit Todesfällen – besonders bei der Herstellung von Parenteralia, die zu einer deutlichen Verschärfung der Regularien geführt haben. Mittelfristig wird sich dies auch auf die Schweiz und Europa auswirken.
- Last, but not least werden die Anforderungen seit Jahren laufend hochgeschraubt, während die Vergütung nach wie vor auf der Basis von 1996 und dem damaligen Arzneimitteltarif (ALT) erfolgt. Kostendeckend ist dies schon lange nicht mehr.

Gründe für eine Magistralrezeptur

- Abdeckung therapeutischer Lücken
- Gewünschter Wirkstoff wird nicht als «Spezialität» angeboten
- Einsatz therapeutisch sinnvoller Wirkstoffkombinationen
- Anwendung ausserhalb der Zulassung (off-label use)
- Wirkstoff ist a priori zu wenig stabil
- Grundlage (Vehikel) der Spezialität kommt z.B. aus allergologischen Gründen nicht in Frage.
- Die Magistralrezeptur kann dem Patienten sowie dem Therapieschema individuell angepasst werden.
- Die Magistralrezeptur erhöht in der Regel die Patienten-Compliance
- Die zur Therapie notwendige Menge / Dosis kann genau rezeptiert werden
- Einbezug klinischer Erfahrungen
- Keine geeignete Packungsgrösse erhältlich
- Aus wirtschaftlichen Gründen
- Out-of-stock Situationen
- Vorteilhafte galenische Arzneiform u. Applikationsform
- Einzeldosen-Behältnisse (bessere Stabilität)

Evaluation des Stellenwerts

Eine kürzlich bei ca. 8% aller Schweizer Apotheken (n = 140) sowie bei repräsentativen Spitälern (n = 16) durchgeführte Umfrage ging der Frage des Stellenwerts der in Schweizer Spitälern und Apotheken erfolgenden Herstellung in kleinen Mengen zum heutigen Zeitpunkt nach.

Herausfordernd für die Analyse war, dass es neben den Magistralrezepturen zahlreiche weitere spezifische Herstellungsformen gibt:

- *Defekturen (Formula officinalis*; offizinelle Präparate in grösseren Mengen nach einer bekannten Vorschrift)
- *Hauspezialitäten (Formula propria*; selbst entworfene Mittel zur Abgabe in der einzelnen Apotheke oder Drogerie)

Abbildung 1: Gründe für die Verschreibung einer Magistralrezeptur.

- Präparate ohne Standardisierung (meist Naturpräparate)
- Herstellung von *Blisterpackungen* für Patienten in Spitälern oder Alters- und Pflegeheimen mit den Einzel- und Tagesdosen oftmals über eine Woche vorbereitet
- Klinische Prüfmuster
- «Zubereitung» oder Vorbereitung eines Arzneimittels gemäss den Angaben der Fachinformation kurz vor Anwendung, welche keine besondere Herstellbewilligung benötigt

das Endpräparat nicht nochmals umfassend analysiert werden. Insbesondere bei der Einzelherstellung ist eine entsprechende Qualitätskontrolle oft nur sehr beschränkt möglich. Bei wiederholter Herstellung und Nachfrage können mitunter aber durchaus auch industrieähnliche Kontrollen umgesetzt werden. Unterschieden werden in der Schweiz Herstellbewilligungen nach *kantonalen* oder *eidgenössischer* Gesetzgebung (Swissmedic-Herstellbewilligung) mit entsprechenden Kontrollen.

Konkret unterliegt jedes verschriebene Präparat einer *Risikoberechnung* (AMBV, Anhang 1b; Tab. 1). Einbezogen werden die Anwendungsart, das Risiko des Wirkstoffes, die jährliche Produktionsmenge, der Herstellungsprozess sowie die Abgabeform. Jedes Kriterium wird mit einem Faktor von 1 bis 5 (Ausnahme Abgabe mit 0,2 bis 5) klassiert und dann multipliziert. Präparate mit einer Gesamt-Risikozahl von über 100 dürfen nicht mit der weitverbreiteten kantonalen Bewilligung hergestellt werden, sondern benötigen die wesentlich aufwendigere Swissmedic-Herstellbewilligung.

Wichtige rechtliche Bestimmungen betreffen auch die *Verschreibung*. Ärztlicherseits darf verschrieben sowie in der Praxis angewendet werden, nicht jedoch darf eine Magistralrezeptur abgegeben oder frei gehandelt werden (keine Selbstdispensation möglich). Dies ist in der heutigen Zeit der «allzeitlichen» Verfügbarkeit nicht immer so klar vermittelbar. Wie wichtig das Prinzip der Herstellung und Abgabe ist, zeigt die Risikoberechnung des Gesetzgebers. Bei Abgabe durch den Hersteller ist der Faktor 25 Mal niedriger als bei exklusiver Abgabe durch einen anderen Betrieb, der herstellen lässt. Patienten können sich eine Magistralrezeptur fast immer in der Apotheke individuell herstellen lassen, aber nicht immer ist jede Apotheke hierzu befähigt (Bewilligung,

Die rechtlichen Rahmenbedingungen

All die oben genannten Präparategruppen geniessen eigentlich eine *Ausnahmebewilligung* nach Art. 9 des Schweizer Heilmittelgesetzes (HMG). Üblich sind industriell hergestellte Fertigpräparate oder Spezialitäten, welche von den Arzneimittelbehörden registriert respektive zugelassen werden. Die *Formula-Präparate* bestanden lange vor jeder industriellen Fertigung, sind damit sozusagen der Ursprung jeglicher pharmazeutischen Tätigkeit und somit eine absolute Kernkompetenz des Apothekers. Zahlen belegen, dass die Bedeutung der Arzneimittelherstellung sprunghaft ansteigt.

Qualitativ gesehen unterstehen sie neben den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs den Regeln des Schweizer Arzneibuchs – Pharmacopoea Helvetica –, Kapitel 20 und 21. Es handelt sich um die *Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP)* für Arzneimittel in kleinen Mengen. Die Qualität der hergestellten Präparate hängt wesentlich vom Prozessablauf, von den Herstellungsbedingungen im jeweiligen Labor sowie von der Expertise des einzelnen Herstellers ab, denn meist kann

Anwendungsart:	Faktor	Mengenverhältnis: im Lohnauftrag hergestellte Arzneimittel - für die Abgabe an die eigene Kundschaft hergestellte Arzneimittel:	Faktor		
parenterale Anwendung	5	ausschliesslich im Lohnauftrag	5		
ophthalmologische Anwendung in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen	4	hauptsächlich im Lohnauftrag (Verhältnis: rund 2:1)	4		
inhalative Anwendung	4	ausgeglichen (Verhältnis: rund 1:1)	3		
enterale oder topische Anwendung mit Anforderungen an Sterilität	4	hauptsächlich für die eigene Kundschaft (Verhältnis: rund 1:2)	2		
enterale Anwendung	3	ausschliesslich für die eigene Kundschaft	0.2		
ophthalmologische Anwendung am unverletzten Auge	1	Herstellungsprozess:	Faktor		
topische Anwendung	1			aseptische Herstellung	5
Inhärente Risiken des Wirkstoffs*:	Faktor	aseptische Herstellung mit Endsterilisation	4		
		lösen und mischen	3		
		verdünnen	2		
		abfüllen nicht steriler Arzneiformen	1		
Jährliche Produktionsmenge:					
flüssige Arzneiformen in üblichen Packungseinheiten oder Applikationseinheiten in Liter	feste Arzneiformen, Stückzahl	halbfeste Arzneiformen (Zäp/chen), Stückzahl	halbfeste Arzneiformen (Salben, Cremes etc.) in Gramm	Augentropfen in Liter	Faktor
mehr als 2000	mehr als 120 000	mehr als 40 000	mehr als 200 000	mehr als 200	5
1000 - 2000	60 000 - 120 000	20 000 - 40 000	100 000 - 200 000	100 - 200	4
500 - 999	30 000 - 59 999	10 000 - 19 999	50 000 - 99 999	50 - 99	3
100 - 499	6000 - 29 999	2000 - 9999	10 000 - 49 999	10 - 49	2
weniger als 100	weniger als 6000	weniger als 2000	weniger als 10 000	weniger als 10	1

*Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien beurteilt: Kanzerogenität, Mutagenität, Umwelttoxizität, Allergierisiko, therapeutische Breite, Dosierungseinheit, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert Änderungen), pharmazeutische Qualität (Pharmakopöekonformität).

Tabelle 1: Risikoberechnung nach der AMBV, Anhang 1b. Das Risiko berechnet sich aus der Multiplikation der fünf einzelnen Unterbereiche mit deren Faktor.

Infrastruktur, Ausgangsstoffe, Know-how). Damit entstehen spezialisierte Apotheken oder auch Laboratorien, die im *Lohnauftrag* für andere Apotheken oder Spitäler herstellen. Der Arzt als Verschreiber kann ein Rezept ausstellen, aber keinen Lohnauftrag erteilen. Somit darf er nur für den Praxisgebrauch allenfalls hergestellte Präparate nach Art. 9 bestellen oder in Auftrag geben. Dies wurde auch gerichtlich in diversen Entscheidungen wiederholt so bestätigt.

Bei der Befragung diverser Zentren und Apotheken ergab sich ein breit gefächertes Bild über die Bedeutung der Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen.

Deutliches Wachstum in den letzten Jahren

Auch wenn keine genauen Statistiken zu den Umsätzen auf Krankenkassenebene bestehen, deuten diverse Aussagen und Beobachtungen auf ein deutliches Wachstum im Bereich von 30–70% in den letzten zehn Jahren hin. Dies ist erstaunlich, da die Tarife bei weitem nicht kostendeckend sind. Die Zahlen weisen auf die Bedeutung der Nische einer «*patientengerechten*», allenfalls individualisierten Therapie und Pharmazie hin.

Während die grosse Mehrheit aller Offizinapotheken in der Schweiz über eine eigene *kantonale Herstellbewilligung* verfügt, sind es bei den Spitälern nur noch ca. 56%. 91,2% aller Offizinapotheken stellen Magistralrezepturen selber her, 60,8% beziehen Produkte von anderen Lohnherstellern und 13,7% stellen Hausspezialitäten selber her. Einige grössere Spitäler sowie auch ca. fünf Industrie-Lohnhersteller verfügen über eine Swissmedic-Herstellbewilligung, mit der oftmals auch Lohnherstellungen für andere Spitäler und Apotheken

durchgeführt werden. Viele Spitäler konzentrieren sich auf sterile Arzneiformen (ca. 67%) einschliesslich der Onkologika, während in den Apotheken die Dermatika, Kapseln und flüssigen Oralia im Vordergrund stehen. Aseptische Formen wie die Augenpräparate werden zusehends nur noch von spezialisierten Laboratorien oder grösseren Herstellbetrieben produziert. Während knapp über 50% der Spitäler dem Bereich der Arzneimittelherstellung in kleinen Mengen eine grosse Bedeutung zugestehen, sind es bei den Offizinapotheken nur noch ca. 24,5%. Für 43% der Offizinapotheken respektive 22% der Spitäler ist die Herstellung unbedeutend. Alle beklagen den hohen Qualitätsaufwand (z.B. in der Analytik, bei der Reinigung, bei der Dokumentation), die daraus folgenden Personalkosten und die schon lange nicht mehr kostendeckenden Tarife. Dies erklärt dann auch, warum sowohl im Spital wie auch in der Offizin die Herstellung keine tragende Säule für den Gesamterfolg der jeweiligen Betriebe darstellt. Damit kommt klar zum Ausdruck, dass die *Serienfertigung* und damit die *Spezialisierung* über Erfolg und Misserfolg entscheiden. Deutlich wird dies bei durchschnittlichen Zahlen von 950 Packungen pro Monat pro Spitalapotheke und berechneten Durchschnittserstattungen von ca. 17 CHF pro Herstellung. In den Offizinapotheken ergaben sich monatliche Durchschnittszahlen von ca. 20 Individualrezepturen pro Apotheke, 4–5 Defekturen, 3 Hausspezialitäten und 4–10 Lohnherstellungen mit einem Durchschnittspreis von ca. 30 CHF. Da einzelne Herstellungen mit der gesamten Dokumentation sehr rasch 2 bis 2,5 Stunden benötigen, deckt die Vergütung längst nicht mehr den Aufwand. In der Praxis ist die Variabilität enorm.

Als Herausforderung werden folgende Aspekte genannt:

- Die geringe Anzahl an Verschreibungen und damit auch das langsam verschwindende Know-how respektive Interesse
- Der hohe Aufwand für Qualitätsmanagement und dessen kontinuierliche Pflege
- Die Rohstoffbewirtschaftung und Analytik
- Die Infrastruktur mit ihren hohen Kosten
- Der hohe Zeit- und Personalaufwand
- Das teilweise fehlende Management-Verständnis

Zusammengefasst geht es um bessere wirtschaftliche Bedingungen, vereinfachte Regularien sowie zentralisierte Dienstleistungen (z.B. Analytik oder eine *umfassende Information*). Eine bessere Zusammenarbeit der Ärzte und Apotheker zugunsten der Patienten wurde explizit gefordert:

1. Die Verordnung von Magistralrezepturen mit ihren besonderen Herausforderungen sollte weiterhin in die Ärzteausbildung einbezogen werden.

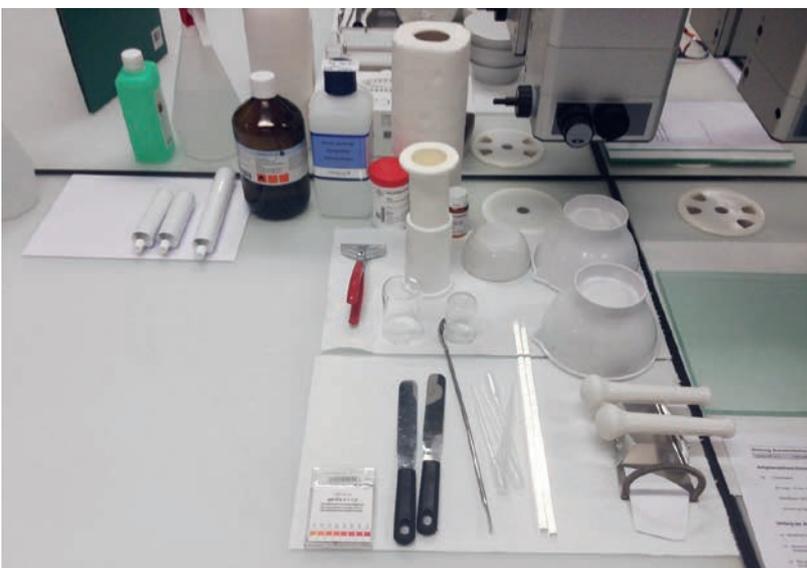


Abbildung 2: Rezeptur zur Herstellung einer halbfesten Arzneiform mit diversen Utensilien (Labor ETH Zürich 2017).

2. Die längeren Planungs- und Herstellzeiten sind vielen Ärzten nicht bewusst und sollten bei einer Auftragserteilung berücksichtigt werden.
3. Eine Feedback-Kultur über Erfolg oder Misserfolg einer solchen Therapie ist angezeigt.
4. Die Entwicklung neuer Präparate muss zentral und auch über staatliche Mittel gefördert werden. Dies kann zu gewissen Standards und Normen führen, welche wiederum die Qualitätssicherung erleichtern.
5. Die wirtschaftlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen müssen verbessert werden.

Eine intelligente Verschreibung und Bedürfnisdefinition fördert nicht nur die pharmazeutische Kompetenz, sondern vor allem auch die Patientenbetreuung.

Chancen und Ausblick

Unsere Medizin könnte von einer exemplarischen Kooperation zwischen Ärzten und Apothekern enorm profitieren. Kompetenzzentren, angegliedert an die Hochschulen und grösseren Spitäler, würden eine Fortentwicklung sicherstellen (Tab. 2: Grenzen der Magistralrezepturen). Die personifizierte und individuelle Medizin würde damit erst richtig ermöglicht.

Die Herstellung in kleinen Mengen bietet beachtliche Chancen auf ganz unterschiedlichen Ebenen. Das damit verbundene Umfeld muss im Hinblick auf höhere Qualitätsansprüche bei hohem Kostenbewusstsein und dem Wunsch nach individualisierter Therapie gestärkt werden. Dies beansprucht eine engere Zusammenarbeit der Kliniker und Verschreiber mit den herstellenden Apotheken zum Nutzen der Patienten. Die teilweise berechtigten höheren Qualitätsanforderungen müssen

mit Tarifierungsanpassungen einhergehen und können nicht noch auf Basis einer vollkommen veralteten ALT des letzten Jahrhunderts abgegolten werden. Wir müssen uns bewusst werden, dass die individualisierte Herstellung in anderen Ländern einen ganz anderen Stellenwert genießt und von staatlicher Hand in grossem Stil ausgebaut wird (z.B. Niederlande, Finnland).

Kurz vor der Einführung neuer Therapieformen mit noch «individuellere Ansätzen» (Proteonomics, Genomics, Radionomics) verschmilzt offensichtlich die klassische Magistralherstellung mit den Small-Scale-Anwendungen der Pharmaindustrie. Diese investiert in neue Diagnostik- und Therapieformen, die für einzelne Patienten individuell gefertigt werden (z.B. die Radiopharmazie) – allerdings mit ganz anderen Kostenstufen. Damit benötigen wir in Zukunft genau diese Herstellkompetenz möglichst patientennahe in enger Kooperation mit dem behandelnden Arzt.

Heute werden die umfangreichen Investitionskosten und tagtäglichen Aufwände von wenigen engagierten Spital- und Offizinapotheken getragen und weiter ausgebaut. Dieses Engagement ohne *return on investment* und insbesondere ohne «Gesamtplanung» limitiert längerfristig unsere Leistungsbereitschaft. Bereits heute bestehen ungenügende Kapazitäten im GMP-Bereich. Es ist also dringender Handlungsbedarf angesagt (Tab. 3: Postulate)!

Bildnachweise

Abbildungen 1 und 2: John M. Fröhlich;

Tabelle 1: https://www.gef.be.ch/gef/de/index/direktion/organisation/kapa/rechtliche_grundlagen.assetref/dam/documents/GEF/KAPA/de/Hilfsmittel_zur_Durchfuehrung_der_Risikopruefung_BAG_20110126_d.xls

Tabelle 2: Grenzen der Herstellung in kleinen Mengen.

- Begrenzte Möglichkeit der Validierung der Prozesse (Produktion, IT, Qualitätskontrolle)
- Hohe Variabilität der Bedürfnisse
- Humanfaktor: Individuelle Kompetenz und Expertise sind qualitätsrelevant
- Prozessoptimierung – Kampagnenherstellung und Gefahr der Querkontamination
- Ausgangsstoff-Qualität und -Stabilität
- Qualität und Stabilität der Rezeptur
- Mikrobiologische Qualität
- Therapeutische Qualität und Follow-up
- Pharmakovigilanz
- Infrastrukturanforderungen
- Umweltschutz
- Packmittel-Kompatibilität und Verwechslungsgefahr
- Ökonomische Grenzen
- Mangelndes Know-how von Ärzteseite (Verschreibung)

Tabelle 3: Wichtige *Postulate* im Bereich der Arzneimittelherstellung.

1. Zentralisierung von Hochrisikobereichen wie der Zytostatikaherstellung und -zubereitung
2. Erhöhter Bedarf nach GMP-Herstellbereichen, für hochaktive Stoffe sowie für besondere Hygienezonen (aseptisch) wahrnehmen und planen; Finanzierung von entsprechenden Herstell- und Kompetenzzentren (kantonal, eidgenössisch)
3. Das Abgaberrisiko vom pharmazeutischen Herstellerrisiko klar trennen, um damit die Lohnherstellung zu fördern und nicht zu bestrafen
4. Weiterbildung und ganz allgemein die Kompetenz im Bereich der personalisierten Medizin bewusst fördern
5. Ringversuche und Qualitätssicherung fördern
6. Ökonomische Rahmenbedingungen optimieren und an die Regularien anpassen
7. Begeisterung und Kompetenz für den Bereich Herstellung sowohl klinisch wie auch pharmazeutisch gezielt fördern

Korrespondenz:
Dr. sc. nat.
Johannes M. Fröhlich
Rebwiesstrasse 29C
CH-8702 Zollikon
froehlich[at]jakrowiss.ch