

Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis

Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung, § 13 (2b) AMG

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Regina Hörksen, Dr. med. Hans Harjung

Kurzfassung eines Artikels aus „Arznei-
verordnung in der Praxis“, siehe unten.

Ärzte dürfen ohne eine Herstellungserlaubnis Arzneimittel in ihrer Praxis zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellen. Diese Tätigkeit muss allerdings der zuständigen Überwachungsbehörde angezeigt werden. In diesem Artikel wird der rechtliche Rahmen beschrieben sowie die Überwachung dieser Tätigkeit aufgrund der veröffentlichten Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung.

Rechtlicher Rahmen

Bis 2009 konnten Ärzte sowie andere zur Ausübung der Heilkunde befugte Personen (Heilpraktiker) Arzneimittel herstellen und persönlich anwenden, soweit dies unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung erfolgte, ohne dass diese Arzneimittelherstellung den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) unterlag. Die 15. Novelle zur Anpassung des AMG hat 2009 diese Rechtslage – nach der Gesetzesbegründung aus Gründen der Arzneimittelsicherheit – maßgeblich geändert.

Ärzte und Heilpraktiker bedürfen daher nach aktueller Rechtslage grundsätzlich weiterhin keiner Herstellungserlaubnis, solange sie Arzneimittel zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstellen (§ 13 Abs. 2b AMG). Diese Ausnahme gilt allerdings nicht für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP; u. a. Genterapeutika, somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) und xenogene Arzneimittel. Auch die Herstellung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, ist nicht

erlaubnisfrei, es sei denn, es handelt sich nur um eine Rekonstitution (Definition: siehe Kasten „Gesetzlicher Rahmen“, nur in unserer Online-Ausgabe).

Die erlaubnisfrei herzustellenden Arzneimittel sind allerdings nach § 67 AMG mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung durch den herstellenden Arzt bzw. Heilpraktiker der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen (Informationen dazu unter: www.zlg.de). Die Anwendung von Arzneimitteln ist nicht Gegenstand der Überwachung nach § 64 AMG. Eine erlaubnisfreie Herstellung ist auch gemäß § 20d AMG für Ärzte vorgesehen, die Gewebe oder Gewebesubstanzen persönlich bei einem Patienten anwenden. Für die Gewinnung von Gewebe oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen (§ 20b AMG) sowie für die Be- und Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Geweben oder Gewebesubstanzen (§ 20c AMG) ist ergänzend zur Anzeige nach § 67 AMG ein Antrag auf Herstellungserlaubnis zu stellen.

Was ist eine Herstellung von Arzneimitteln?

Die Herstellung von Arzneimitteln ist im § 4 Abs. 14 AMG definiert. Danach ist Herstellen „das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe“ eines Arzneimittels. Beispiele für eine Herstellung sind Mischinjektionen und Mischinfusionen. Damit ist z. B. die Herstellung von Mischungen schmerzlindernder und/oder entzündungshemmender Medikamente zur Schmerztherapie eine Arzneimittelherstellung nach § 13 Abs. 2b AMG und damit anzeigepflichtig. Weite-

re Beispiele für Arzneimittelherstellung sind u. a. die Mischung einer Glukose- und Aminosäuren-Infusionslösung zur parenteralen Ernährung, die Herstellung einer Lösung zum oralen Glukosetoleranztest, die Aufbereitung von Eigenblutinjektionen und das Zubereiten von Testallergenen für die Epikutantestung.

Sonderfall Rekonstitution

Hiervon als Sonderfall abzugrenzen ist die nicht anzeigepflichtige Rekonstitution eines Fertigarzneimittels (§ 13 Abs. 1a AMG) – also eines Arzneimittels, das im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht wurde, zusätzlich aber unmittelbar vor Anwendung in seine anwendungsfähige Form gebracht werden muss. Ein Beispiel für Rekonstitution ist das Auflösen von Lyophilisaten und Pulvern z. B. beim Gebrauchsfertigmachen von Impfstoffen.

Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln

Die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln – und damit auch die Überwachung der Herstellung – obliegt in Deutschland den zuständigen Behörden der Länder, also der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). Ihr nachgeordnet sind Arbeitsgruppen wie u. a. die Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB). Im Dezember 2017 legte die AG AATB einen Leitlinienentwurf mit Anforderungen an die erlaubnisfreie Herstellung steriler Arzneimittel vor, mit dem Ziel, eine bundeseinheitliche Grundlage nach § 13 Abs. 2b AMG zu schaffen.

Der Leitlinienentwurf konnte sich aber nicht durchsetzen und wurde von der AG AATB zu einer Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln umformuliert. Die im August 2018 verabschiedete 35-Seiten-Version soll ausdrücklich als Handlungshilfestellung für Ärzte und Heilpraktiker dienen (verfügbar unter: www.zlg.de → Arzneimittel → Service → Dokumente).

Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln

Als Basis der erlaubnisfreien Herstellung sieht die Auslegungshilfe vor, dass jeder Arzt oder Heilpraktiker die für die individuelle Herstellung angemessenen Bedingungen zur Qualitätssicherung festlegen, anwenden und darüber die erforderlichen Nachweise führen soll – dies unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben. Die Auslegungshilfe listet auch explizit die einschlägigen Regelwerke sowie weitere Empfehlungen, Leitlinien etc. der Überwachungsbehörden der Länder auf. Alle diese sind implizit vom herstellenden Arzt und Heilpraktiker zu kennen.

Risikomanagement

Laut Auslegungshilfe können folgende vier Grundsatzfragen zur Risikoidentifizierung herangezogen werden:

- Welche Fehler können auftreten?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Fehler auftreten?
- Welche Maßnahmen zur frühzeitigen Entdeckung von Fehlern bestehen (Kontrollstrategie)?
- Was sind die Folgen für den Patienten (Schweregrad)?

Die daraus abgeleiteten Risiken sollen in angemessener Weise auf ein vertretbares Maß verringert oder bestenfalls ausgeschaltet werden – dies gilt es in Reviews ständig neu zu überprüfen.

Risikobewertung

Als Risikobewertung werden aufgeführt:

- Art der Applikation
 - Dauer der Applikation
 - Komplexität der Herstellung
 - Dosierung
 - Qualität der Ausgangsstoffe
 - Vulnerabilität des Patienten
 - vorhandene räumliche Gegebenheiten
- Daraus werden drei Risikoklassen – niedrig, mittel, hoch – abgeleitet, an die sich die Vorgaben und Maßnahmen zur Risikominimierung orientieren.

Aufgrund des Risikos, Patienten zu schädigen, wird die verbindliche Einführung eines Qualitätssystems für die erlaubnisfreie Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG gefor-

dert. Zu diesem Qualitätssicherungssystem mit u. a. Schulung des assistierenden Personals, Anforderungen an Räumlichkeiten und Ausrüstung, Prozess- und Methodvalidierung, Hygienemaßnahmen etc. gibt die Auslegungshilfe konkrete Empfehlungen, auch zur notwendigen Protokollierung des Herstellungsprozesses und zu den Anforderungen an die Qualitätskontrolle. Der Nachweis der Einhaltung der Qualitätsparameter ist vom Arzt oder Heilpraktiker in geeigneter Weise zu führen.

Insbesondere ist zu beachten, dass auch die Prüfung von Arzneimitteln einschließlich mikrobiologischer Prüfungen durch externe Prüfeinrichtungen (z. B. Labore) der Anzeigepflicht gem. § 67 AMG unterliegt. Das Prüfergebnis muss aber der Arzt oder Heilpraktiker verantworten. Die Auslegungshilfe bietet im Anhang ein Muster einer Risikobewertung der Herstellung von Arzneimitteln sowie eine beispielhafte Checkliste.

Folgen für die ärztliche Praxis

Der Versuch, die Überwachungspraxis zu vereinheitlichen, ist begrüßenswert. Allerdings ist eine unterschiedliche Auslegung sowie Priorisierung der beschriebenen Maßnahmen durch die 36 Landesbehörden nicht auszuschließen. Das macht es unmöglich, eine genaue Empfehlung für die Ärzteschaft abzugeben.

Primäres Ziel der Auslegungshilfe sollte die Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung sein. Für die erfolgreiche Umsetzung der Auslegungshilfe ist es unabdingbar, dass es sich um sinnvolle und praktikable Anforderungen handelt. Die aufgestellten Anforderungen dürfen dabei weder die ärztliche Therapiefreiheit einschränken noch unverhältnismäßig sein. Inwieweit dies bei den vorliegenden umfangreichen und detaillierten Vorgaben zum Qualitätsmanagement inklusive Risikomanagement noch gegeben ist, darf angezweifelt werden. [...]

Insgesamt ist die Verhältnismäßigkeit des beschriebenen Maßnahmenkatalogs kritisch zu hinterfragen. Zur erlaubnisfreien Herstellung von Parenteralia durch den Arzt wird ein umfangreiches Qualitätssicherungssystem vorausge-

setzt und Maßnahmen beschrieben, die sämtliche Teilaspekte abdecken, die für erlaubnispflichtige Herstellungstätigkeiten nach § 13 Abs. 1 AMG vorgeschrieben sind. Die Forderung eines solchen derart umfänglichen Qualitätssicherungssystems erscheint unverhältnismäßig und nicht mit der gesetzlich verankerten erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG vereinbar. [...]

Zu begrüßen hingegen ist die Klarstellung in der Auslegungshilfe, dass mit Ausnahme der homöopathischen Eigenblutanwendung nach Homöopathischem Arzneibuch (HAB) alle anderen Anwendungen von Eigenblut bzw. die Herstellung dieser Produkte in der Praxis unter das Transfusionsgesetz (TFG) fallen und somit ausschließlich von Ärzten durchgeführt werden dürfen. [...]

Fazit für die Praxis

Trotz der Einwände aller Organisationen der ärztlichen Standesvertretung ist die Auslegungshilfe verabschiedet worden. Es empfiehlt sich daher für die ärztliche Praxis, die üblichen Herstellungsvorgänge nach § 13 Abs. 2b AMG zu überprüfen und zu evaluieren. Besonders wichtig ist es sicherzustellen, dass eine Anzeige nach § 67 AMG bei der zuständigen Landesbehörde (www.zlg.de) erfolgt ist. Informationen sowie Merkblätter dazu finden sich auf den Internetseiten der Kassenärztlichen Vereinigungen.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev

E-Mail: avp@akdae.de

Regina Hörskén

Dr. med. Hans Harjung

* Den vollständigen Artikel mit den Literaturangaben und weiteren hilfreichen Links (Quellen [7–15]) lesen Sie in „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), Ausgabe 1–2, März 2019 Kommentare, kostenfrei abrufbar unter:



www.akdae.de. Nebenstehender QR-Code für Smartphones führt direkt zum Artikel.

Gesetzlicher Rahmen: Arzneimittel-Gesetz (AMG) [1]

§ 4 Sonstige Begriffsbestimmungen

(15) Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

(31) Rekonstitution eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.

§ 5 Verbot bedenklicher Arzneimittel

(1) Es ist verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden.

(2) Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

§ 8 Verbote zum Schutz vor Täuschung

(1) Es ist verboten, Arzneimittel oder Wirkstoffe herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die

1. durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind oder

2. mit irreführender Bezeichnung, Angabe oder Aufmachung versehen sind. Eine Irreführung liegt insbesondere dann vor, wenn

a) Arzneimitteln eine therapeutische Wirksamkeit oder Wirkungen oder Wirkstoffen eine Aktivität beigelegt werden, die sie nicht haben,

b) fälschlich der Eindruck erweckt wird, dass ein Erfolg mit Sicherheit erwartet werden kann oder dass nach bestimmungsgemäßem oder längerem Gebrauch keine schädlichen Wirkungen eintreten,

c) zur Täuschung über die Qualität geeignete Bezeichnungen, Angaben oder Aufmachungen verwendet werden, die für die Bewertung des Arzneimittels oder Wirkstoffs mitbestimmend sind.

§ 13 Herstellungserlaubnis

(2b) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf ferner nicht eine Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist, soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden. Satz 1 findet keine Anwendung auf

1. Arzneimittel für neuartige Therapien und xenogene Arzneimittel sowie

2. Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt.

§ 55 Arzneibuch

(8) Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behälter und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen.

§ 67 Allgemeine Anzeigepflicht

(1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, einführen, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.

(2) Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach § 13 nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzuzeigen.