



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„GMP-Aspekte in der öffentlichen Apotheke
im Hinblick auf die Herstellung magistraler Rezepturen“

verfasst von / submitted by

Mag.pharm. Veronika Maria Dorothea Holzer

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2019 / Vienna 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

A 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Claudia Valenta

Bei Frau Prof. Valenta möchte ich mich sehr herzlich für die Betreuung dieser Masterarbeit und die sehr interessanten Gespräche zu meinem Arbeitsthema bedanken.

Auch all denjenigen, die mich während der Anfertigung dieser Masterarbeit motiviert haben, gilt mein Dank – nicht zuletzt meinen Arbeitskolleginnen, die mich durch flexiblere Arbeitszeiten bei der Fertigstellung dieser Arbeit nicht unwesentlich unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung: Qualität und die magistrale Rezepturanfertigung in öffentlichen Apotheken	1
2	Methodik	5
3	Die Entstehung von Qualitätsmanagement und GMP	6
3.1	Der Qualitätsbegriff	6
3.2	Qualitätsmanagement	6
3.3	GMP und seine Entstehung	7
4	Die magistrale Rezeptur in Österreich	10
4.1	Historische Entwicklung	10
4.2	Rechtliche Grundlagen	11
4.3	Stellenwert der magistralen Rezeptur in Österreich	12
4.4	Die Relevanz der Qualität	14
5	EU-GMP, die österreichische Gesetzgebung und Möglichkeiten für die Apotheke	17
5.1	Gliederung des EU-GMP-Leitfadens	17
5.2	EU-GMP Teil 1 Kapitel 1: Qualitätsmanagement	19
5.2.1	Etablierung eines Qualitätssicherungssystems	19
5.2.2	Qualitätskontrolle	21
5.2.2.1	Plausibilitätsprüfung	23
5.3	EU-GMP Teil 1 Kapitel 2: Personal	24
5.3.1	Personalstruktur	24
5.3.2	Schulung	26
5.3.3	Personalhygiene	27
5.4	EU-GMP Teil 1 Kapitel 3: Räume und Gerätschaften	27
5.5	EU-GMP Teil 1 Kapitel 4: Dokumentation	29
5.6	EU-GMP Teil 1 Kapitel 5: Produktion	31
5.6.1	Ausgangsmaterial und Wareneingang	32
5.6.2	Qualitätsrisikomanagement und Kreuzkontaminationen	33
5.6.3	Produktionsräume, Reinraumkonzept und Hygiene	34
5.6.3.1	Hygiene in der Apotheke	36

5.6.4	Validierung, In-Prozess-Kontrollen, Quarantäne und Freigabe	37
5.7	EU-GMP Teil 1 Kapitel 6: Qualitätskontrolle	39
5.8	EU-GMP Teil 1 Kapitel 7: Ausgelagerte Tätigkeiten	41
5.9	EU-GMP Teil 1 Kapitel 8: Beschwerden und Produktrückrufe	42
5.10	EU-GMP Teil 1 Kapitel 9: Selbstinspektion	43
6	Résumé	44
	Abkürzungsverzeichnis	51
	Tabellenverzeichnis	52
	Literatur	52
	Abstract	67

1 Einleitung: Qualität und die magistrale Rezepturanfertigung in öffentlichen Apotheken

Die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung der Bevölkerung ist die Kernaufgabe der öffentlichen Apotheken in Österreich und im Apothekengesetz und in der Apothekenbetriebsordnung 2005 (ABO) geregelt [1,2]. Ein nicht unwesentliches Element dieser Kernaufgabe und daher fixer Bestandteil des Apothekenalltags ist die Herstellung magistraler Rezepturen, also der Herstellung von individuellen Einzelrezepturen für eine bestimmte Person verordnet durch einen Arzt oder eine Ärztin. Im Zuge des Universitätslehrgangs Pharmazeutisches Qualitätsmanagement stellte sich mir als Apothekerin unweigerlich die Frage, wie der Status quo bei der Qualität und Qualitätssicherung der Herstellung magistraler Anfertigungen in öffentlichen Apotheken in Österreich aussieht.

International betrachtet wird die industrielle Arzneimittelherstellung in den letzten Jahrzehnten immer genauer reglementiert und kontrolliert. In Österreich hingegen ist die öffentliche Apotheke, sofern sie ein gewisses Herstellungsvolumen nicht überschreitet, von den strengen Vorgaben der Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO) scheinbar ausgenommen (§ 1 Abs 3 AMBO) [3]. Die Ermittlung dieses Herstellungsvolumens erfolgt dabei mit Hilfe des vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) erstellten, auf § 62 Abs 2c Arzneimittelgesetz (AMG) basierenden Bewertungsrasters [4,5].

Während Krankenhausapotheken aufgrund des großen Herstellungsvolumens daher in der Regel den strengeren Herstellungsvorschriften der AMBO unterliegen, ist im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern scheinbar keinerlei Anpassung der Vorschriften für die Arzneimittelherstellung in öffentlichen Apotheken erfolgt. Von den 1362 öffentlichen Apotheken in Österreich (Stand 31.12.17 [6]) haben nur knapp 50 eine Arzneimittelbetriebsbewilligung nach § 63 AMG (Stand 11.12.18) zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Eine Genehmigung zur Herstellung von Arzneimitteln besitzen jedoch nur 5 öffentlich agierende Apotheken, bei den anderen Apotheken mit einer solchen Genehmigung handelt es sich um Anstaltsapotheken (BASG-Register der Arzneimittelbetriebe, Stand 11.12.18 [7]).

Aus der Vertrauensstatistik „Trust in Professions 2016“¹ geht hervor, dass die österreichische Bevölkerung Apothekern zu 95% vertraut [8]. Dementsprechend ist es nicht abwegig anzunehmen, dass Patienten davon ausgehen, in der Apotheke nur Qualitätsprodukte zu erwerben. Qualität und Sicherheit sind schließlich ein Aushängeschild der österreichischen

¹ 2018 wurde Österreich nicht in die Umfrage inkludiert.

Apothekerschaft und werden regelmäßig, wie auch im Jahr 2018 mit der großangelegten Werbekampagne „Sicher? Nur mit Ihrer Apotheke!“, von der Österreichischen Apothekerkammer beworben [9].

Doch wie sieht es mit der Qualität der magistralen Anfertigungen tatsächlich aus? Bei meiner Recherche zu dieser Masterarbeit bin ich auf folgendes Zitat gestoßen, das zu denken gibt: „Oft scheint die Vorstellung zu herrschen, eine Salbengrundlage sei eine Art Pizza, die man mit allem belegen kann, was man gerade mag [10].“ Leider habe ich in meiner noch relativ kurzen Apothekenlaufbahn festgestellt, dass diese Ansicht in der Praxis tatsächlich vorkommt, sowohl bei Ärzten als auch bei Apothekern.

Es steht außer Frage, dass Fertiggrundlagen praktisch sind. Sie erleichtern das Rezeptieren von halbfesten und flüssigen Zubereitungen sowie deren Verrechnung mit den Krankenversicherungsträgern. Gemäß Apothekergesamtvertrag zwischen dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger und der Österreichischen Apothekerkammer kann nämlich nach Anlage 1 § 9 Abs 7 für auf dem Rezept nicht genannte, aber für die Herstellung zwingend notwendige Hilfsstoffe maximal der Mindestansatz nach Österreichischer Arzneitaxe in Rechnung gestellt werden [11,12]. Dies würde bedeuten, dass – damit der Apotheke kein finanzieller Schaden entsteht – jeder Arzt jede Rezeptur bis hin zum Stabilisator und Konservierungsmittel in Art und Menge aufschreiben müsste. Meiner eigenen Erfahrung nach wäre es daher im Apothekenbetrieb mehrmals am Tag nötig einen Arzt zu kontaktieren, um eine Rezeptur anzupassen oder zu ändern. Häufig ist das nicht möglich, da der Arzt nicht erreichbar ist oder die Antwort des Arztes lautet, er oder sie habe es immer schon so verordnet und der Apotheker habe es so herzustellen. Oder aber – „Machen Sie, was Sie wollen!“ Dann wird zwar die Rezeptur für den Patienten angepasst, die Apotheke erhält jedoch keine Bezahlung für die dabei zusätzlich anfallenden Kosten. Letztendlich ist vor allem der Patient verunsichert, denn in der Apotheke um die Ecke habe er die Zubereitung immer schon so wie vom Arzt verordnet bekommen.

Der pharmazeutisch-technische Umgang mit sogenannten „Problemrezepturen“ war schon Teil mehrerer Studien und wird auch in der Österreichischen Apothekerzeitung (ÖAZ) gelegentlich aufgegriffen [13,14,15]. Der rechtliche Aspekt hingegen, welche Gesetzgebung tatsächlich vorliegt bzw. zuständig ist und nach welchen Standards magistrale Rezepturen angefertigt werden sollten, ist bisher unzureichend untersucht und wenig herausgearbeitet worden.

Dass Leitlinien oder Standards für die Herstellung von Rezepturen in der Apothekenpraxis offenbar weitgehend fehlen, wird auch deutlich, wenn man die Informationsschreiben der Österreichischen Apothekerkammer, kurz Kammer-Infos, durchliest. Es macht nachdenklich, wenn von Seiten der Apothekerkammer darauf hingewiesen werden muss, beim Umgang mit hormonell wirksamen Stoffen Handschuhe zu tragen, wie es das ArbeitnehmerInnenschutzgesetz und die Verordnung des Bundesministers für Arbeit und Soziales über die Sicherheits- und Gesundheitsschutzdokumente (DOK-VO) fordern [16,17,18].

Die tatsächliche Anfertigung von magistralen Rezepturen in der Apotheke wird wenig überwacht. Im Zuge der Apothekenbetriebsüberprüfung können jedoch Organe der Bezirksverwaltungsbehörde und Sachverständige der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) nach § 70 ABO Proben von Arzneimitteln ziehen [2]. Gemäß dem Apothekenvisitationen-Erlass 2006 vom 11. November 2005 sind hier Einzelsubstanzen und magistrale Anfertigungen explizit erwähnt [19].

Ringversuche, die von der Österreichischen Apothekerkammer 2010 und 2011 geplant und vom chemisch-pharmazeutischen Laboratorium der Österreichischen Apothekerkammer durchgeführt wurden, sind in den darauffolgenden Jahren nicht weiter fortgesetzt worden. Dementsprechend konnte ich mittels Literaturrecherche weder ein zusammenfassendes Ergebnis noch eine statistische Auswertung der eingeschickten Proben finden. Auch ist es meines Erachtens nicht realistisch zu erwarten, dass viele Apotheken an einer freiwilligen, jedoch kostenpflichtigen Qualitätskontrolle (Teilnahmegebühr von € 110,00 pro Rezeptur im Jahr 2010) teilnehmen würden [20,21,22,23].

Geht man von einer einfachen Google-Suche² aus, findet man eine Vielfalt an Informationen zur Qualitätssicherung bei der Herstellung von Rezepturen in öffentlichen Apotheken. Aus deutschen fachbezogenen Online-Medien, wie der Deutschen ApothekerZeitung (DAZ [24]), der Pharmazeutischen Zeitung (PZ [25]) und ähnlichen Schriftreihen geht hervor, dass Qualitätssicherung in der öffentlichen Apotheke auch im Hinblick auf die Herstellung in regelmäßigen Abständen zum Thema gemacht wird. In vergleichbaren österreichischen Zeitschriften, vor allem in der ÖAZ [26] und der Pharmaceutical Tribune (PT [27]), findet man unter dem Stichwort „Qualität“ vergleichsweise wenig. Außerdem beziehen sich die gefundenen Stellen in erster Linie auf die Qualität in der Beratung und

² Die Google-Suche wurde am 11.12.2018 mit folgenden Stichworten durchgeführt: „Qualitätssicherung Apotheke“, „Qualitätssicherung Rezeptur Apotheke“, „Qualität Apotheke Österreich“, „Qualität Rezeptur Apotheke Österreich“ unter Ausschluss der Wörter „Shop“ und „Versand“ durchgeführt.

der pharmazeutisch-technischen Herstellung von Problemrezepturen oder auf Krankenhauspharmazie.

In der universitären Ausbildung von Pharmazeuten werden zwar Begrifflichkeiten wie Arzneibuchqualität und ähnliches erwähnt, Qualitätsmanagement oder Good Manufacturing Practice (GMP) fließen jedoch erst seit kurzem ein [28]. Auch der Aspirantenkurs, der schließlich den Universitätspharmazeuten zu einem praktischen Arbeiten in einer öffentlichen Apotheke hinführen soll, lässt das Thema der Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement in der Herstellung außen vor [29].

In dieser Hinsicht hat Deutschland seine Standards viel ambitionierter entwickelt als Österreich und die Regelungen zur Herstellung von Rezepturen in der Apotheke weit genauer definiert. Seit 2012 ist eine verpflichtende Dokumentation von Rezepturherstellungen in Apotheken inklusive einer Plausibilitätsprüfung nach § 7 Abs 1b der deutschen Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gefordert, seit 2014 ist ein Qualitätsmanagement für deutsche Apotheken verpflichtend (§ 2a ApBetrO) [30].

Da in österreichischen Apotheken (noch) kein Qualitätsmanagement verpflichtend ist, ist es nach meinem Dafürhalten wünschenswert, einen Leitfaden zu entwickeln, der es möglich macht, in einer Apothekenumgebung eine Qualitätssicherung durchzusetzen. Das Ziel der vorliegenden Masterarbeit ist es deshalb, die vorhandenen gesetzlichen Grundlagen in Österreich den Argumenten im Leitfaden der Europäischen Union zur Guten Herstellungspraxis (EU-GMP Leitfaden) gegenüberzustellen. Diese Analyse könnte die Basis für die weitere Definition rationaler Qualitätsstandards in der Herstellung magistraler Rezepturen in Österreich sein.

2 Methodik

In dieser Arbeit soll durch Literaturrecherche erarbeitet werden, welche Aspekte des EU-GMP-Leitfadens sich auch als Standard in der öffentlichen Apotheke umsetzen ließen oder wünschenswert wären. Dafür soll herausgearbeitet werden, welche Bereiche bereits über die bestehenden österreichischen Gesetze und Verordnungen abgedeckt sind und welche Maßnahmen ergriffen werden können, um die Umsetzung höherer Qualitätsstandards in öffentlichen Apotheken möglich zu machen.

Die ausgewerteten Quellen umfassen diverse relevante nationale Gesetze und internationale Standards, wissenschaftliche Publikationen, Fachbücher und nicht zuletzt ein genaues Studium der Kammerinformationen der Apothekerkammer (Intranet der Apothekerkammer) und der apothekenthemenspezifischen ÖAZ [26].

Die allgemeine Internetrecherche wurde mit Google (<https://www.google.de/>) durchgeführt. Die wissenschaftliche Recherche stützt sich auf Ergebnisse der Suchmaschinen Google Scholar (<https://scholar.google.at/>) und Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), sowie die direkte Suche in fachspezifischen Journals über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Universität Wien.

Im Bezug auf die Umsetzung von GMP-Aspekten in der Apotheke ist vor allem auch ein Vergleich mit der in Deutschland bestehenden Gesetzgebung interessant, da auch in Deutschland magistrale Rezepturen in der Verschreibungspraxis häufig vorkommen [31].

Nach einer umfassenden Analyse der bestehenden Situation soll ein Résumé gezogen werden, das Möglichkeiten für die Zukunft aufzeigt.

3 Die Entstehung von Qualitätsmanagement und GMP

3.1 Der Qualitätsbegriff

Ein gewisses Gefühl für „Qualität“ begleitet die Menschheit wahrscheinlich schon, seit das erste Mal Waren eingetauscht wurden. Das eingetauschte Produkt sollte den Ansprüchen der Tauschenden entsprechen. Bereits im Mittelalter waren Handwerksberufe in verschiedenen Zünften organisiert. Diese waren eines der ersten Organe zur Qualitätskontrolle [32]. Zünfte waren nach strikten Regeln aufgebaut und forderten von ihren Mitgliedern sowohl moralisches Verhalten als auch eine gleichbleibende Qualität der Erzeugnisse. Dadurch garantierten sie dem Kunden qualitativ hochwertige Produkte und faire Preise [33].

Wirft man einen Blick auf die Etymologie des Wortes „Qualität“, so spiegelt dieses den Bezug zu den Eigenschaften eines Produkts wieder. Qualität leitet sich vom lateinischen *qualitas* ab, welches mit „wie beschaffen, von welcher Art“ übersetzt werden kann [34]. Betrachtet man den Qualitätsbegriff heute, so hat sich im Wesentlichen nichts an seiner mittelalterlichen Bedeutung geändert.

Die momentan gültige und im deutschen Sprachraum gängige Definition basiert auf der ISO-Norm DIN EN ISO 9001:2015. Hier heißt es: „Qualität ist der Grad, in dem ein Satz inhärenter Merkmale Anforderungen erfüllt.“ Der Begriff „Qualität“ umfasst daher die Gesamtheit aller dem Gut oder der Dienstleistung innewohnenden Eigenschaften und Anforderungen an diese. Das bedeutet jedoch gleichermaßen, dass die Qualität eines bestimmten Produkts von sich aus keine feste Definition besitzt, sondern für das jeweilige Produkt oder den jeweiligen Prozess unterschiedliche Kriterien beinhaltet. Qualität kann demnach auch als Grad der Erfüllung von (Kunden-)Anforderungen verstanden werden [35].

3.2 Qualitätsmanagement

Eng mit dem Begriff der Qualität verbunden ist das Qualitätsmanagement, das alle organisatorischen Maßnahmen und Zielsetzungen umfasst, die zur Verbesserung der Prozesse oder Leistungen und damit zur Sicherung der Produkt- und Prozessqualität beitragen. Wichtige Aspekte sind dabei unter anderem die Gesetzgebung, die Wirtschaftlichkeit und nicht zuletzt die Forderungen der Kunden. Im Laufe des letzten Jahrhunderts haben sich dazu mehrere Normen und Zertifizierungsverfahren gebildet, besonders wichtig dabei sind

die bereits erwähnte ISO-Norm 9001 und das Qualitätsmanagementmodell der European Foundation for Quality Management (EFQM) [35,36].

Mit der Automatisierung und der Beschleunigung von Arbeitsprozessen im industriellen Zeitalter wurde das Etablieren von Qualitätsvorgaben immer wichtiger. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts erkannte die Wirtschaft, dass es billiger ist, defekte Produkte von vornherein zu vermeiden oder defekte Zwischenprodukte auszusortieren und nicht erst das defekte Endprodukt zu reparieren. Der Ingenieur Walter A. Shewhart entwickelte Anfang der 1930er Jahre eine der ersten statistischen Methoden zur Qualitätssteuerung [37]. Von ihm stammt auch die Überlegung, dass Verbesserungen in der Produktion durch einen zyklischen Prozess zu erreichen sind. Der sogenannte „Shewhart-Zyklus“ umfasste anfangs drei Stufen (Plan-Do-Check) und wurde von seinem Schüler W. Edwards Deming zum vierstufigen *Improvement Cycle* (Plan-Do-Check/Study-Act) weiterentwickelt [38].

Nach dem zweiten Weltkrieg verlagerte sich die Entwicklung des Qualitätsmanagements vor allem nach Japan, wo – basierend auf den Ansichten des Wirtschaftsingenieurs Joseph M. Juran – der japanische Chemiker Kaoru Ishikawa die Qualitätsmanagement-Maßnahmen durch die Einbeziehung aller Mitarbeiter auf allen Ebenen sowie durch genaue Ursache-Wirkungs-Diagramme erweiterte [39].

Wirft man einen Blick auf die Industrie der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, so lässt sich aus den vielen unterschiedlichen Ansätzen zum Qualitätsmanagement erkennen, dass sie alle ein gemeinsames Ziel haben: hochwertiges, möglichst fehlerfreies Produzieren als Kernaufgabe des Managements unter Einbindung aller Mitarbeiter auf allen Ebenen. Nur so können der Produktstandard hoch gehalten, die Kundenansprüche erfüllt und die Wirtschaftlichkeit eines Betriebs gewährleistet werden [40,41].

3.3 GMP und seine Entstehung

Ein weiteres Werkzeug, um die Qualität in der Arzneimittelherstellung zu gewährleisten, ist *Good Manufacturing Practice*, die Gute Herstellungspraxis, kurz GMP. GMP ist ein Grundsatz zur Qualitätssicherung von Produktionsumgebung und -ablauf bei der Herstellung von Produkten. In der pharmazeutischen Industrie spielt GMP bei der Herstellung von Wirkstoffen und Arzneimitteln eine zentrale Rolle, da hier auch geringe Qualitätsabweichungen direkt Auswirkung auf die Gesundheit der Verbraucher haben können [42].

Welche überaus schwerwiegenden Folgen Unwissenheit in der Arzneimittelproduktion haben kann und wie wichtig der Konsumenten- bzw. Patientenschutz ist, zeigen die zahlreichen Katastrophen und Skandale der Arzneimittelherstellungsgeschichte des letzten Jahrhunderts [43].

- 1901 kam es zum ersten großen medizinischen Skandal der Neuzeit, der St. Louis Tragödie in den USA, bei dem 13 Personen an einem mit Tetanuserregern verunreinigten Diphtherie-Antitoxin eines kranken Pferdes starben [44].
- 1937 starben bei der Massengill-Katastrophe in den USA mehr als 100 Personen, die einen mit Diethylenglykol verunreinigten Erkältungssaft zu sich genommen hatten [45]. Eine ähnliche Katastrophe ereignete sich auch 2007 in Panama, wo in einem Hustensaft statt Glycerin falsch beschriftetes Diethylenglykol zum Einsatz kam, woran 365 Menschen starben [46].
- 1955 kam es durch einen unzureichend inaktivierten Polioimpfstoff zu mehr als 40.000 Polioinfektionen in den USA mit 10 Todesfällen. Der Zwischenfall ging als *Cutter Incident* in die Medizingeschichte ein [47].
- Die folgenschwerste Arzneimittelkatastrophe des 20. Jahrhunderts verursachte der als Contergan® vermarktete Wirkstoff Thalidomid. Dieser wurde ab Ende der 50er Jahre in Kanada, Afrika und Teilen Europas als teilweise rezeptfreies Beruhigungsmittel eingesetzt, ohne dass dessen Teratogenität bekannt war. In Folge wurden etwa 10.000 Kinder mit starken Fehlbildungen geboren, etwa die Hälfte davon in Deutschland [48].

All die genannten Katastrophen hatten zur Folge, dass die Bestimmungen für die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln verschärft wurden. Die Massengill-Katastrophe führte dazu, dass ein Jahr später der *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* in den USA erlassen wurde, der es erforderlich machte, Arzneimittel bereits vor der Vermarktung auf ihre Sicherheit zu testen [45]. Der *Cutter Incident* führte seinerseits zu einer strengeren Kontrolle von Impfstoffen [47].

Die Contergan®-Katastrophe hatte die weitreichendsten Auswirkungen auf die Entwicklung der GMP. 1962 wurde der *United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* durch das *Kefauver Harris Amendment* abgeändert. Seit damals müssen Arzneimittel genauer auf ihre Wirksamkeit getestet und verschärfte Regeln zur Überprüfung ihrer Sicherheit beachtet werden [49].

1968 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation WHO den ersten GMP-Leitfaden, der in den 1980er Jahren verstärkt weiterentwickelt wurde [50].

1989 wurde in Europa der EU-GMP-Leitfaden veröffentlicht. Dieser wurde 2005 komplett umstrukturiert und in zwei Teile gegliedert: Teil 1 für Human- und Tierarzneimittel und Teil 2 für als Ausgangsstoffe gedachte Wirkstoffe [42].

1990 initiierte die Kommission der Europäischen Gemeinschaft das ICH-Programm (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) zur internationalen Harmonisierung von technischen Zulassungsanforderungen [51].

Die GMP-Anforderungen sind aus den Lehren medizinischer Katastrophen hervorgegangen und bilden die Grundlage dafür, dass medizinische Produkte rein, effektiv und sicher sind. Diese Anforderungen unterliegen ständigen Veränderungen und Erweiterungen, abhängig davon, welche neuen Erkenntnisse die Wissenschaft bringt [43]. Trotz aller Kontrollen ist eine Verunreinigung von Wirkstoffen auch heute noch möglich, wie der groß angelegte, europaweite Valsartanrückruf 2018 zeigt [52,53]. Obwohl die US-amerikanische Food and Drugs Agency (FDA) bei der Inspektion des betroffenen chinesischen Valsartan-Wirkstoffherstellers bereits im Mai 2017 Mängel festgestellt hatte, fasste die FDA erst unmittelbar nach dem europäischen Rückruf ihrerseits den Entschluss, die betroffenen Arzneimittel zurückzurufen [54,55].

4 Die magistrale Rezeptur in Österreich

4.1 Historische Entwicklung

Das Bedürfnis nach Gesundheit und Heilung von Krankheit und damit das Verlangen nach Therapie und Medizin sind so alt wie die Menschheit selbst. Apotheken als Institution der Medikamentenherstellung und Medikamentendispensation sind dagegen sehr, sehr jung.

Vorchristliche Kräutertafeln aus Mesopotamien sind eine der ersten nachweislichen Aufzeichnungen, die der Auswahl von Heilpflanzen dienten. Die ältesten dieser Listen wurden um 3000 v. Chr. verfasst [56]. Aus diesem Zeitraum stammt auch ein dem chinesischen Kaiser Shen Nung zugeschriebenes Werk, das die Beschreibung von 365 Kräutern und Substanzen enthält [57]. Der um 1700 v. Chr. in Ägypten verfasste Papyrus Ebers umfasst neben Krankheitsbeschreibungen und Diagnosemethoden rund 880 medizinische Rezepte und Heilmittel [58]. Diese Zusammenfassungen bekannter Rezepturen setzten sich seit der Antike bis in die Gegenwart fort und mündeten in die Erstellung verbindlicher Arzneibücher bzw. Pharmacopöen. Im Jahr 1774 entstand die *Pharmacopoea Austriaco-provincialis*, die in der ganzen österreichischen Monarchie galt. Ab 1812 wurde sie durch die *Pharmacopoea Austriaca* ersetzt, die 1940 vom Deutschen Arzneibuch und 1960 durch das Österreichische Arzneibuch abgelöst wurde [59].

In der Antike und im Mittelalter wurden Arzneimittel grundsätzlich von Ärzten oder im Haushalt hergestellt. Im Mittelalter verlagerte sich die Produktion teilweise in Klöster. Eine gesetzliche Regelung, wer Arzneimittel verkaufen oder herstellen durfte, gab es nicht [60]. Die erste juristische Etablierung des „Apothekerberufs“ findet sich in den 1241 erlassenen *Novae Constitutiones* des Stauferkaisers Friedrich II. Hier wurde erstmals die Trennung der Berufe Arzt, als Diagnosesteller und Therapeut, und Apotheker, als Arzneimittelhersteller und -verkäufer, festgelegt [61]. Trotz der strikten Trennung beider Berufsgruppen, die bis auf wenige Ausnahmen, zum Beispiel hausapothekenführende Ärzte (§§ 28 ff Apothekengesetz), immer noch zutrifft, ist die enge Zusammenarbeit beider Berufsgruppen erforderlich, um den Patienten die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen [1].

Bis ins 19. Jahrhundert war der Beruf des Apothekers ein Lehrberuf. Bereits im 16. Jahrhundert besuchten jedoch erste Apotheker Vorlesungen an Universitäten um ihr medizinisches Wissen zu erweitern. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts verlagerte sich die Ausbildung

an Universitäten. Zu dieser Zeit wurde der Großteil der verwendeten Arzneimittel in Apotheken hergestellt. [60]

Mit dem chemisch-industriellen Fortschritt des 19. Jahrhunderts, an dem Apotheker wesentlich beteiligt waren, und der zunehmenden Möglichkeit, Arzneimittel synthetisch und in großen Mengen herzustellen, entstand die pharmazeutische Industrie [62]. Damit veränderte sich der Aufgabenschwerpunkt der Apotheken, der langsam weg von der alleinigen Herstellung und Abgabe von Arzneimitteln hin zu einer ausführlichen Gesundheitsberatung der Kunden wanderte [60].

4.2 Rechtliche Grundlagen

Neben der Beratung und Abgabe von Arzneimitteln an Patienten ist auch die Anfertigung von Arzneimitteln trotz allem immer noch wesentlicher Teil der Aufgaben einer öffentlichen Apotheke (§ 1 Abs 2 Z 2 ABO) [2].

In Österreich wird zwischen zwei verschiedenen Zubereitungen unterschieden, die in Apotheken vor Ort hergestellt werden können und als Arzneimittel gelten. Diese sind in § 20 ABO definiert:

„§ 20. (1) Magistrale Zubereitungen sind Arzneimittel, die in einer Apotheke durch einen Apotheker/eine Apothekerin nach ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten/eine bestimmte Patientin bzw. nach tierärztlicher Verschreibung für ein bestimmtes Tier zubereitet werden.

(2) Offizinale Zubereitungen sind Arzneimittel, die in einer Apotheke nach einer Monographie des Arzneibuches nach § 1 des Arzneibuchgesetzes hergestellt werden und dazu bestimmt sind, in der Apotheke, in der sie hergestellt worden ist [sic], unmittelbar an Verbraucher/Verbraucherinnen abgegeben zu werden.“ [2]

Für häufig benötigte Rezepturen kann ein Rezepturvorrat angelegt werden (§ 52 ABO) [2]. Dieser unterliegt jedoch besonderen Aufzeichnungspflichten (siehe Abschnitt 5.5).

Magistrale und offizinale Zubereitungen gelten als Arzneimittel, sind jedoch von der Zulassungspflicht nach § 7 Abs 2–3 AMG ausgenommen [4].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen magistraler und offizinaler Rezeptur besteht darin, dass es für offizinale Rezepturen genaue Herstellungsanweisungen (Arzneibuch) gibt, für magistrale Rezepturen nur in manchen, aber nicht in allen Fällen Herstellungsvorschriften

in Rezepturformularen zu finden sind. Sofern es für die Herstellung einer Anfertigung keine Monographie in einem Arzneibuch gibt, muss die Herstellung nach dem „Stand der Wissenschaft“ erfolgen. Auf die Problematik, die sich aus dieser Formulierung ergibt, wird in Abschnitt 5.2.1 genauer eingegangen.

Magistrale Rezepturen müssen der Verschreibung des Arztes entsprechen. Erkennbare Irrtümer müssen vorab abgeklärt werden, erst wenn die Verschreibung klar ist, darf das Arzneimittel hergestellt und abgegeben werden (§ 21 ABO) [2]. Sie unterliegen speziellen Anforderungen, was ihre Beschriftung betrifft. Nach § 22 ABO muss die Beschriftung der Behältnisse der magistralen und officinalen Zubereitung folgende Punkte beinhalten und verwechslungssicher angebracht werden:

- „Bezeichnung der Apotheke
- die Art der Anwendung in einer für den Verbraucher/die Verbraucherin allgemein verständlichen Form (Gebrauchsanweisung des verschreibenden Arztes)
- die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, sofern dies nach der Größe des Gebindes möglich ist,
- das Herstellungsdatum,
- das Kennzeichen der pharmazeutischen Fachkraft, die die Anfertigung hergestellt hat,
- einen Hinweis auf eine begrenzte Haltbarkeit,
- falls erforderlich, ein Hinweis auf besondere Lagerungsbedingungen“,
- Hinweise auf besondere Gefahren (zum Beispiel feuergefährlich) [2]

4.3 Stellenwert der magistralen Rezeptur in Österreich

Obwohl die Arzneimittelherstellung in der Apotheke viel von ihrer ursprünglichen Bedeutung verloren hat, die sie in Zeiten der de facto Monopolstellung für die Arzneimittelzubereitung innehatte, stellt sie immer noch eine relevante Aufgabe dar. Während einige Darreichungsformen, wie zum Beispiel „*pilulae* – Pillen“, bereits aus dem Arzneibuch verschwunden sind, ist die individuelle Anfertigung anderer Arzneimittel aus der österreichischen Verschreibungspraxis nicht wegzudenken [63]. Die Apothekenherstellung hilft die Therapie-Lücken zu schließen, die bei zugelassenen Arzneyspezialitäten vorhanden sind.

- Häufig ist gerade in der Pädiatrie keine geeignete Dosierung oder aber keine geeignete Darreichungsform auf dem Markt. Hier ist nach wie vor der Apotheker gefragt, solche Arzneimittel anzufertigen, die den speziellen Bedürfnissen von Kindern angepasst sind [64].
- Die Eigenherstellung erlaubt es, unterschiedliche Wirkstoffe zu kombinieren, um auf diese Weise deren Anwendung zu erleichtern und die Therapieadhärenz der Patienten zu fördern [65].
- Lieferengpässe mancher Fertigpräparate können durch den Nachbau in der Apotheke abgefangen werden [64].
- Die Herstellung in der Apotheke ermöglicht die Zubereitung von Arzneimitteln, für die kein zugelassenes Fertigpräparat auf dem Markt ist [64].
- Die Eigenherstellung kann unter Umständen finanzielle Vorteile bringen [64].

Dass das für die magistrale und officinale Rezeptur erforderliche Spezialwissen nach wie vor große Relevanz besitzt, zeigt sich an der Verordnungspraxis österreichischer Ärzte, besonders im dermatologischen Bereich. In der Behandlung von Hautkrankheiten sind rund 46% der Verschreibungen magistral anzufertigende Rezepturen. Dieser Prozentsatz ist über die letzten Jahre relativ konstant geblieben. Aber auch viele Hustenmittel, Augentropfen und Augensalben werden magistral verordnet [6].

Zur genauen Verschreibungsmenge magistraler Rezepturen gibt es in Österreich wenig aussagekräftige Daten. Aus der Broschüre „Apotheke in Zahlen 2018“ geht hervor, dass im Jahr 2016 13,3% (= 2,36 Mrd. €) der Ausgaben der Krankenversicherungsträger für Arzneimittel, die über öffentliche Apotheken abgegeben werden, aufgewendet wurden [6].

Eine Anfrage der Verfasserin dieser Masterarbeit bei der Österreichischen Apothekerkammer im November 2018 lieferte folgende Daten zum Krankenkassenumsatz der Apotheken mit magistralen Verschreibungen.

Jahr	Wert in % vom Kassenumsatz	Durchschnittswert je Packung in Euro
2015	1,9	13,48
2016	1,9	13,76

Tabelle 1: Auswertung der Rezeptanalyse (Krankenkassenumsatz)

Auch wenn der magistral verordnete Anteil der Arzneimittel nur einen kleinen Teil des gesamten Verordnungsvolumens ausmacht, so wird doch in Tabelle 2 ersichtlich, dass in bestimmten Fachrichtungen die magistrale Verordnung einen hohen Stellenwert einnimmt.

Fachrichtung	Wert	Packungen
Krankenhaus	0,98	3,98
Allgemeinmedizin	1,53	2,23
Orthopädie	3,49	3,57
Augenheilkunde und Optometrie	4,44	4,29
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	4,48	4,01
Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten	6,27	12,49
Kinder- und Jugendheilkunde	13,18	32,02
Haut- und Geschlechtskrankheiten	22,69	43,51

Tabelle 2: Auswertung von 2016 nach dem verschreibenden Arzt (Anteil der magistralen Zubereitungen am Gesamtumsatz der jeweiligen Gruppe)

4.4 Die Relevanz der Qualität

Arzneimittel, die industriell hergestellt werden, unterliegen in der EU strengen Qualitätskontrollen [66]. Die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln werden daher von den zuständigen Behörden regelmäßig kontrolliert, damit Ware minderer Qualität gar nicht erst auf den Markt kommt. In Österreich ist für derartige Kontrollen das BASG zuständig [4]. Da es für magistrale Rezepturen keine Zulassungen und damit keinen Zulassungsinhaber gibt, werden derartige Herstellungen nicht regulär vom BASG kontrolliert. Wie stark sich die Qualitätsanforderungen an zugelassene Arzneimittel von jenen an magistral hergestellte Rezepturen unterscheiden, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Fest steht, dass für die Herstellung magistraler Anfertigungen die Apotheke in Österreich die einzige Einrichtung ist, die die fachliche und räumliche Kompetenz besitzt, um die Versorgung der Bevölkerung zeitgerecht sicherzustellen. Die Qualität der Herstellung beruht vor allem auf dem Wissen des herstellenden Pharmazeuten und der technischen Ausstattung der Apotheke.

Unabhängig davon wie genau gearbeitet wird, auch bei der Ausführung von Magistraliter-Rezepten können ähnlich wie bei der Herstellung industriell gefertigter Arzneimittel Fehler mit fatalen Folgen auftreten. Bei magistral angefertigten Rezepturen sind diese Folgen jedoch verhältnismäßig überschaubar, da meist nur eine einzige Person betroffen ist. Es sind jedoch auch schon Todesfälle durch Apothekenanfertigungen bekannt geworden. So forderte eine veraltete Herstellungsanleitung und die fehlende Kontrolle durch einen Pharmazeuten das Leben eines Babys in Großbritannien [67]. Überdosierungen werden verhältnismäßig häufiger berichtet. Während in den USA ein Kind an einer 1000-fachen Überdosierung von Clonidin starb, konnte ein Vater in Deutschland die Überdosierung

eines Propranolol-Saftes für sein Kleinkind noch rechtzeitig aufgrund einer genauen Etikettenkontrolle verhindern [68,69]. Auch Verwechslungen von Arzneistoffen sind beschrieben.

Der Arbeitskreis Klinische Toxikologie der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie in Deutschland hat in einem Artikel in der DAZ mehrere Fallbeispiele dokumentiert:

- 10-fach überdosierte Methadon-Konzentration mit schwerer Opioid-Vergiftung des Substitutionspatienten
- 10-fach überdosierte Amilorid-Konzentration in Kapseln, die zu Intoxikationsercheinungen beim Patienten führten
- Überdosierung einer Salicylsäure-hältigen Salbe mit schweren Nebenwirkungen bei einem Kind
- Herstellung einer Rezeptur mit Atropin statt Amphetamin für ein Kind mit schweren Nebenwirkungen und Verwechslung von Methadon mit Amphetamin in einer ähnlichen Zubereitung [70]

Nicht zuletzt kommt es auch vor, dass Arzneimittel vorsätzlich zu stark verdünnt abgegeben werden, um den Gewinn der Apotheke zu erhöhen [71].

In Österreich finden sich in den apothekenrelevanten Medien kaum Berichte über Fehler durch Pharmazeuten in der Apotheke. Seit 2013 gibt es ein eigenes Meldesystem der Apothekerkammer für derartige Vorkommnisse (Critical incident reporting system – CIRS) [72,73]. Die Datenbank ist im Intranetbereich der Apothekerkammerhomepage zu finden. Hier können anonym Fehler oder Beinahe-Fehler gemeldet werden. Anschließend werden von Seiten eines Fachgremiums von Apothekervertretern Vorschläge gemacht, wie mit derartigen Vorkommnissen umzugehen ist und wie sie in Zukunft vermieden werden können. Seit Erstellung dieser Datenbank sind zum Stand vom 30.12.2018 42 Einträge erfolgt. Unter diesen beziehen sich 9 Meldungen auf Fehler bei magistralen Herstellungen, 5 auf falsche Beschriftungen und 3 auf Verwechslungen von Wirkstoffen. Der folgenschwerste dieser Einträge betrifft eine fehlende Angabe zur Einzeldosis bei magistral hergestellten Progesteronsuppositorien, die zu einer Fehldosierung der Patientin und als Konsequenz daraus zum Nicht-Erhalt einer Schwangerschaft führte [74].

Da Fehler durch Apotheken selten öffentlich gemacht werden, ist deren Häufigkeit und Schwere nur ungenügend nachzuvollziehen. Dass Fehler vorkommen, ist jedenfalls Tatsa-

che. Es gilt daher für die Zukunft Verfahren und Abläufe zu entwickeln, um Fehler soweit wie möglich zu verhindern und durch die verbesserte Qualität der magistralen Rezeptur größtmögliche Patientensicherheit zu gewährleisten.

5 EU-GMP, die österreichische Gesetzgebung und Möglichkeiten für die Apotheke

Der EU-GMP-Leitfaden für Human- und Tierarzneimittel findet sich im Band 4 der „Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union“ und detailliert die verschiedenen Bereiche, die für die Interpretation und Auslegung der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung bei Menschen und Tieren bestimmten Arzneimittel relevant sind, wie sie in der Richtlinie 91/356/EEC gefordert und durch die Richtlinien 2003/94/EC und 91/412/EEC verändert wurden [75].

Der EU-GMP-Leitfaden wird von der Europäischen Kommission herausgegeben und ist als solcher betrachtet rechtlich nicht bindend. Es handelt sich um sogenanntes *soft law*, eine nicht bindende Rechtsnorm [76,77]. In der Direktive 2003/94/EC wird lediglich die Adhärenz zum GMP-Prinzip gefordert, jedoch nicht auf diesen spezifischen Leitfaden verwiesen. Für die gelebte Praxis bedeutet dies trotzdem, dass eine Herstellerfirma sich zumindest an diesen Leitfaden zu halten hat bzw. Abweichungen sehr gut begründet sein müssen [66].

Die Europäische Kommission hat den EU-GMP-Leitfaden bis dato nur auf Englisch veröffentlicht. Das deutsche Bundesministerium für Gesundheit hat einige Kapitel ins Deutsche übersetzt [78].

5.1 Gliederung des EU-GMP-Leitfadens

Der EU-GMP-Leitfaden umfasst 4 Teile, wobei vor allem Teil I sich mit Vorgaben beschäftigt, die auch für öffentliche Apotheken in Österreich eine gewisse Relevanz haben.

- Teil I – Grundlegende Anforderungen für Arzneimittel
- Teil II – Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe
- Teil III – GMP-bezogene Dokumente
- Teil IV – GMP-Anforderungen für Arzneimittel für neuartige Therapien

In Teil I werden die unterschiedlichen Bereiche und Aspekte eines Betriebes detailliert, denen für ein einwandfreies Funktionieren des Betriebes und der Herstellung von Arzneimitteln besondere Beachtung geschenkt werden muss. Teil I bildet daher die Grundstruktur, nach der gearbeitet werden soll, um größtmögliche Sicherheit für Betrieb, Angestellte

und nicht zuletzt für die Patienten zu gewährleisten. Eine genauere Betrachtung von Teil I kann, sofern einige Argumente daraus umgesetzt werden, zu einer wesentlichen Verbesserung der Qualität und Qualitätskontrolle der magistralen Rezeptur in öffentlichen Apotheken beitragen [75].

Teil I gliedert sich in folgende Kapitel, die auf den nachfolgenden Seiten den bereits existenten gesetzlichen Anforderungen in Österreich gegenübergestellt werden.

- Kapitel 1 – Qualitätsmanagement (siehe Abschnitt 5.2)
- Kapitel 2 – Personal (siehe Abschnitt 5.3)
- Kapitel 3 – Räume und Gerätschaften (siehe Abschnitt 5.4)
- Kapitel 4 – Dokumentation (siehe Abschnitt 5.5)
- Kapitel 5 – Produktion (siehe Abschnitt 5.6)
- Kapitel 6 – Qualitätskontrolle (siehe Abschnitt 5.7)
- Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten (siehe Abschnitt 5.8)
- Kapitel 8 – Beschwerden und Produktrückrufe (siehe Abschnitt 5.9)
- Kapitel 9 – Selbstinspektion (siehe Abschnitt 5.10)

Teil II richtet sich an Wirkstoffhersteller [79]. In dieser Rolle findet sich die österreichische Apotheke in der Regel nicht.

In Teil III sind Vorlagen für diverse geforderte Aufzeichnungen zu finden, die für die Umsetzung der GMP-Anforderungen notwendig sind [80].

Auch Teil IV hat für öffentliche Apotheken keine Relevanz. Unter neuartigen Therapien werden somatische Zelltherapeutika, Gentherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebezubereitungen zusammengefasst, welche aufgrund ihrer Komplexität im Bezug auf die Herstellung in öffentlichen Apotheken undenkbar sind [81].

Zusätzlich zu den vier Hauptteilen enthält der EU-GMP-Leitfaden noch 18 Anhänge, die auf Besonderheiten der unterschiedlichen Arzneiformen eingehen und zusätzlich arzneiformspezifische Anforderungen stellen. Viele der dort behandelten Darreichungsformen, wie zum Beispiel medizinische Gase, werden in österreichischen Apotheken nicht hergestellt [82]. Für Apotheken besonders relevant ist jedoch zum Beispiel Anhang 9 „Herstellung von Liquida, Cremen und Salben“ [83]. Des Weiteren finden sich hier auch ergänzende Informationen zur Auswahl von Packmaterialien [84], Referenz- und Rückstellmustern [85] und zur Qualifizierung und Validierung [86].

Eine genaue Diskussion jedes einzelnen Anhangs würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es wird, soweit relevant, in der folgenden Erörterung des Teils I jedoch auf entsprechende Anhänge verwiesen werden.

Die Apotheke in Österreich unterliegt vielen unterschiedlichen Gesetzen, die den Großteil aller betrieblichen Eigenheiten regeln. Viele der für öffentliche Apotheken in Österreich relevanten Gesetze zeigen in den enthaltenen Punkten bereits eine gewisse Kongruenz zum EU-GMP-Leitfaden, jedoch nicht im gleichen Detail und vor allem nicht mit dem Hauptaugenmerk auf die Arzneimittelherstellung.

5.2 EU-GMP Teil 1 Kapitel 1: Qualitätsmanagement

5.2.1 Etablierung eines Qualitätssicherungssystems

Im Teil I des EU-GMP-Leitfadens geht es um die allgemeine Etablierung eines Systems zur pharmazeutischen Qualitätssicherung. Der Leitfaden fordert, dass alle Zulassungsinhaber von Arzneimitteln diese mit der in der Zulassung genannten Qualität herstellen können und das über den gesamten Lifecycle der Präparate hinweg. Um sicherzustellen, dass der Qualitätsstandard derart langfristig eingehalten werden kann, muss der Hersteller ein umfassendes pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem konzipieren, etablieren und durchsetzen. Mehrmals hervorgehoben wird, dass Qualitätssicherung Aufgabe der Geschäftsleitung ist, jedoch die Mitarbeit eines jeden Angestellten erfordert [87].

Das pharmazeutische Qualitätssicherungssystem hat alle Bereiche zu umfassen, die sich auf die Qualität eines Arzneimittels auswirken können. Ein Mittel zur Umsetzung eines solchen Qualitätssicherungssystems ist die Erstellung eines Qualitätsmanagementsystems unter Einhaltung eines GMP-konformen Arbeitens in Kombination mit einem Qualitätsrisikomanagement. Das gesamte System muss komplett dokumentiert und seine Effektivität kontinuierlich überprüft werden [87].

Die GMP umfasst alle Arbeitsschritte, die zur Fertigung eines Arzneimittels notwendig sind, beginnend bei der Herstellung des Prüfpräparates und bis zur Fertigung des marktreifen Produktes reichend. Alle Herstellungsschritte müssen klar definiert werden, wobei kritische Schritte eine Validierung erfordern. Die angewandten Herstellungsvorschriften müssen bezugnehmend auf die vorhandenen Räumlichkeiten eindeutig und unmissverständlich schriftlich festgehalten werden. Folgende personelle und infrastrukturelle Voraussetzungen müssen zwingend GMP-konform bereitgestellt werden:

- angemessen qualifizierte und geschulte Personalausstattung (siehe Abschnitt 5.3)
- geeignete Räumlichkeiten und geeigneter Platz (siehe Abschnitt 5.4)
- passende Ausrüstung (siehe Abschnitt 5.4)
- geeignete Materialien und Behältnisse sowie korrekte Beschriftungen (siehe Abschnitt 5.4)
- geeignete Lagerungs- und Transportmöglichkeiten (siehe Abschnitt 5.4) [87]

In Österreich gibt es für magistrale Anfertigungen aus naheliegendem Grund keine Zulassung (vergleiche dazu Abschnitt 4.2). Dementsprechend gibt es auch keinen Zulassungsinhaber und GMP findet generell keine Anwendung. Doch gerade im Bereich dieser rechtlich scheinbar weichen Regelung gibt es eine Formulierung, die ein funktionierendes Qualitätsmanagement und GMP in der Herstellung impliziert. Gemäß § 20 Abs 4 ABO und § 4 Abs 3 Arzneibuchgesetz hat die Herstellung der magistralen Rezeptur nach folgenden zwei Qualitätsmerkmalen zu erfolgen [2,88]:

- Die Herstellung hat nach dem Stand der Wissenschaft zu erfolgen.
- Die Herstellung von Arzneimitteln muss von einem Pharmazeuten durchgeführt oder zumindest überwacht werden.

Der „Stand der Wissenschaft“ ist rechtlich gesehen ein sehr ungenauer Begriff, der in keinem apothekenrelevanten österreichischen Gesetz eine genaue Definition findet. Als Stand der Wissenschaft wird im allgemeinen Sprachgebrauch der neueste wissenschaftliche Stand in einem bestimmten Fachbereich verstanden. Dieser kann sich jedoch stark und rasch ändern und ist aufgrund seiner Aktualität in Bezug auf unterschiedliche Wissenschaftsbereiche nur bestimmten Fachgruppen bekannt.

Genauer definiert ist der Stand der Technik, der in seiner Hierarchie jedenfalls unter dem Stand der Wissenschaft rangiert. Allerdings findet dieser Begriff in arzneimittelspezifischen österreichischen Gesetzen keine Erwähnung. Im § 2 Abs 8 ArbeitnehmerInnenschutzgesetz findet sich dazu jedoch die Formulierung: „Stand der Technik im Sinne dieses Bundesgesetzes ist der auf einschlägigen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Entwicklungsstand fortschrittlicher technologischer Verfahren, Einrichtungen und Betriebsweisen, deren Funktionstüchtigkeit erprobt und erwiesen ist. Bei der Bestimmung des Standes der Technik sind insbesondere vergleichbare Verfahren, Einrichtungen und Betriebsweisen heranzuziehen“ [17].

Bei einer Auslegung dieses Gesetzes auf Apothekenangestellte bedeutet dies, dass allein schon zum Personalschutz der Stand der Technik im Umgang mit Wirkstoffen einzuhalten ist. Für die Arbeit in der Herstellung von Arzneimitteln weisen die genannten Bestimmungen damit schon in Richtung GMP.

Im AMG finden sich unter § 4 Qualitätskriterien, denen Arzneimittel unbedingt entsprechen müssen, um dem Stand der Wissenschaft zu genügen:

- Sie müssen den Qualitätsanforderungen des Österreichischen oder Europäischen Arzneibuches entsprechen oder einem anderen Arzneibuch, dessen Standard auf derselben Ebene steht wie die beiden genannten.
- Wenn es keine Arzneibuchinformationen gibt, müssen international anerkannte Mindestnormen eingehalten werden.
- Wenn es weder Arzneibuchmonographien noch internationale Normen gibt, müssen die Normen durch den Hersteller gemäß dem jeweiligen Stand der Wissenschaft festgelegt werden [4].

Auch die nicht weiter ausgeführten „international anerkannten Mindestnormen“ weisen auf strikte Qualitätsanforderungen hin. Die gesetzlichen Grundlagen zur Umsetzung einer für Apotheken angepassten GMP sind also bereits geschaffen.

Dass Qualitätssicherung auch für Apotheken bereits vom Gesetzesgeber zum Thema gemacht wurde, ist im § 26 des Apothekerkammergesetzes ersichtlich [89]. Hier heißt es, „Die Apothekerkammer hat dafür Sorge zu tragen, dass Maßnahmen der Qualitätssicherung im Tätigkeitsbereich der Mitglieder entwickelt und umgesetzt werden.“ Zum heutigen Zeitpunkt ist jedoch erst eine Qualitätssicherungsleitlinie, die Qualitätssicherungsleitlinie zur „Versorgung und Betreuung der Bewohner von Alten- und Pflegeheimen oder sonstigen Betreuungseinrichtungen“ beschlossen worden [90].

5.2.2 Qualitätskontrolle

Ein weiterer essentieller Teil eines Qualitätsmanagementsystems ist die Qualitätskontrolle, sowohl während der Herstellung als auch vor der Freigabe des fertigen Produktes. Für ein zugelassenes Arzneimittel ist es, um die gleichbleibende Qualität zu belegen, unerlässlich, die jährliche Kontrolle der Konsistenz der Qualität in Form einer Produktqualitätsüberprüfung durchzuführen [87]. Da die magistrale Herstellung in der Apotheke nie in Chargengröße erfolgt, sondern in Form einer einzelnen Abgabe hergestellt wird, lassen

sich hier mehrere Punkte der Qualitätskontrolle nicht oder nicht einfach in die öffentliche Apotheke transferieren [2].

Eine magistrale Rezeptur wird nach der Herstellung häufig ohne weitere Qualitätsprüfung an den Kunden abgegeben. Bei einigen Darreichungsformen enthält das Europäische Arzneibuch Vorschriften für eine einfache Endkontrolle. Bei Kapseln lässt sich etwa durch ein einfaches Wiegen die Gleichförmigkeit der Masse bestimmen [91]. Bei Salben und Cremes, die mit Abstand den größten Teil der magistralen Rezeptur ausmachen, gestaltet sich eine Endkontrolle weit schwieriger. Hier wäre es hilfreich Leitlinien zu etablieren, die Parameter definieren, die zur Vereinheitlichung der Herstellung beitragen.

Da eine Qualitätskontrolle häufig schwer umzusetzen ist und ein händischer Rührvorgang schlecht validiert werden kann, sollte größeres Augenmerk auf ein Risikomanagement gelegt werden. Auch hier unterscheidet sich die Apotheke wesentlich von großen Herstellerbetrieben. Arzneimittelherstellungsbetriebe haben sich häufig auf eine Darreichungsform spezialisiert. Selbst wenn auf derselben Produktionsschiene mehrere Produkte hergestellt werden, so handelt es sich meistens um dieselbe Darreichungsform.

Apotheken haben die Aufgabe, möglichst alle händisch herstellbaren Darreichungsformen anzubieten (siehe Abschnitt 5.4) [92]. Das birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für Kreuzkontaminationen, Verwechslungen von Ausgangssubstanzen und Ähnlichem. So ist es bereits vorgekommen, dass zum Auflösen eines Antibiotikumsaftes in der Apotheke versehentlich Alkohol statt Wasser³ verwendet wurde [93]. Weitere Vorfälle sind in Abschnitt 4.4 gelistet.

Neben der Verwendung vieler unterschiedlicher Substanzen wird die Situation dadurch erschwert, dass die Herstellungsarbeiten meistens sehr schnell erfolgen müssen. Es kommt durchaus vor, dass ein Herstellungsprozess unterbrochen werden muss, um einen Kunden zu bedienen. Neben den unterschiedlichen Arten von Darreichungsformen ist auch die Wirkstärke der Präparate sehr unterschiedlich. So ist das Risiko einer Überdosierung von Atropin-Kapseln aufgrund der hohen Wirkstärke und der daraus resultierenden niedrigen Dosierung des Wirkstoffes weitaus höher als bei einer Mischung von Ultrabas[®] und Ultrasicc[®]⁴. Vor der Herstellung solcher besonders stark wirksamer Präparate sollte daher

³ Meldung im ApoCIRS der Apothekerkammer. Es entstand kein Schaden am Menschen, da dem Vater des Kindes die Verwechslung vor der Verabreichung des Arzneimittels auffiel.

⁴ Bei Ultrabas[®] und Ultrasicc[®] handelt es sich um zwei häufig verwendete halbfeste Fertiggrundlagen, die in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen als indifferente Pflegecremen zur Anwendung kommen [94].

eine Risikoanalyse mit möglichen Fehlerquellen durchgeführt werden, um das Risiko für den Patienten zu minimieren.

Eine quantitative Bestimmung des Wirkstoffes im Fertigpräparat wird in der Regel in der öffentlichen Apotheke nicht möglich sein.

Neben dem Risiko, das der Wirkstoffdosierung inhärent ist, muss auch die Rezeptur in ihrer Gesamtheit betrachtet werden. Da zu einer magistralen Rezeptur keine komplette Validierung möglich ist, sollte – um dem Stand der Wissenschaft zu entsprechen – bereits vor der Herstellung evaluiert werden, ob die Rezeptur pharmazeutisch darstellbar ist. Darreichungsform, Verträglichkeit der Wirkstoffe und Hilfsstoffe, Stabilität und im Sinne des Apothekergesamtvertrages auch die Wirtschaftlichkeit sollten durch einen Pharmazeuten vorab überprüft werden [2,11].

Ein Mittel, um diesen Vorgang zu definieren und dokumentieren, ist die in Deutschland gesetzlich verankerte Plausibilitätsprüfung.

5.2.2.1 Plausibilitätsprüfung

Seit 2012 ist nach § 7 Abs 1b ApBetrO in Deutschland vor der Herstellung einer magistralen Rezeptur (in Deutschland als Rezepturarzneimittel bezeichnet) eine verpflichtende Plausibilitätsprüfung durchzuführen. Ziel dieser Prüfung ist es, strukturiert mögliche Fehler in der Verordnung schon vorab herauszufinden und eine stabile Rezeptur herzustellen. Die Plausibilitätsprüfung ist von einem Pharmazeuten durchzuführen, und ihr Ergebnis definiert, ob eine Rezeptur hergestellt werden kann oder nicht [30].

Die Plausibilitätsprüfung nach § 7 Abs. 1b ApBetrO muss insbesondere Folgendes berücksichtigen:

1. „die Dosierung,
2. die Applikationsart,
3. die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezepturarzneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum sowie
4. die Haltbarkeit des Rezepturarzneimittels [30].“

Zusätzlich wird im § 7 Abs. 1c ApBetrO ein umfangreiches Herstellungsprotokoll gefordert [30].

Um Haltbarkeiten und Inkompatibilitäten zu ermitteln, stehen mehrere Nachschlagwerke zu Verfügung, darunter der DAC sowie das NRF [95], Tabellen für die Rezeptur [96] und nicht zuletzt bei Fertiggrundlagen Informationen der Hersteller [94].

Die Plausibilitätsprüfung muss nicht für jede eingehende Rezeptur von Grund auf neu erstellt werden. Es ist erlaubt, auf bereits hergestellte Rezepturen Bezug zu nehmen. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass der wissenschaftliche Erkenntnisstand voranschreitet und Rezepturen gegebenenfalls anders und neu zu beurteilen sind [97].

In einer Umfrage der Onlinezeitschrift Apotheke Adhoc sprachen sich im Dezember 2012 56% der 457 Umfrageteilnehmer gegen die Plausibilitätsprüfung aus und bezeichneten sie als überflüssig, nur 17% fanden sie sinnvoll [98]. Drei Jahre später sprachen sich in einer ähnlichen Umfrage 46% der 233 Teilnehmer positiv gegenüber der Prüfung aus, nur 37% kritisierten sie [99].

Im Prinzip wird auch in der österreichischen ABO im § 21 eine ähnliche Prüfung gefordert, jedoch kein derartig strukturiertes Vorgehen wie die deutsche Plausibilitätsprüfung fixiert. In § 21 ABO heißt es: „Magistrale Zubereitungen müssen der Verschreibung entsprechen. Enthält eine Verschreibung einen erkennbaren Irrtum, ist sie unleserlich oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht hergestellt werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist [2].“

5.3 EU-GMP Teil 1 Kapitel 2: Personal

5.3.1 Personalstruktur

Die Produktion von Arzneimitteln kann nicht ohne Personal stattfinden. Nach EU-GMP Teil 1 Kapitel 2 trägt die Geschäftsleitung die Verantwortung dafür, eine ausreichende Anzahl an qualifiziertem Personal bereitzustellen. Zusätzlich muss in einem Personalorganigramm die Hierarchie der folgenden Personen klar definiert werden:

- Leiter der Herstellung
- Leiter der Qualitätskontrolle
- Sachkundige Person(en) [100].

Um Interessenskonflikten vorzubeugen, muss die Funktion des Leiters der Herstellung von der Funktion des Leiters der Qualitätskontrolle getrennt werden. Diese Positionen dürfen nie von derselben Person besetzt werden [100].

Mitarbeiter in Verantwortungspositionen/Schlüsselpositionen sollen eine klare Arbeitsplatzbeschreibung erhalten. Eine dieser Schlüsselpositionen in Arzneimittelbetrieben hat die Sachkundige Person (*Qualified Person*, QP) inne. Die Schaffung dieser Position in Arzneimittelbetrieben wurde bereits in der Richtlinie 2001/83/EC gefordert und nimmt eine zentrale Rolle im Qualitätsmanagement und in der Qualitätssicherung ein [101]. In Österreich wurde sie im § 2 Abs 13b Arzneimittelgesetz und § 7 AMBO umgesetzt [3,4].

Im § 7 Abs 1 AMBO wird gefordert: „Jeder Betrieb eines Herstellers von Arzneimitteln, jeder Betrieb eines Importeurs sowie jeder Betrieb, der Arzneimittel kontrolliert, muss ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügen [3].“

Zur Hauptverantwortlichkeit der Sachkundigen Person zählt die Aufgabe zu kontrollieren, dass jede Arzneimittelcharge unter Beachtung der in dem betroffenen Mitgliedsstaat geltenden Gesetze und in Übereinstimmung mit der Zulassung hergestellt und geprüft wurde. Sie hat also eine wichtige Garantiefunktion für die Produktqualität nach außen hin. Diese Aufgaben und Verantwortlichkeiten können delegiert werden, jedoch nur an andere Sachkundige Personen. Genaue Anforderungen an die Chargenfreigabe durch Sachkundige Personen finden sich im Anhang 16 des EU-GMP-Leitfadens [102].

Die Struktur des Apothekenpersonals ist in der Pharmazeutischen Fachkräfteverordnung und in der Pharmazeutisch-kaufmännischen Assistenz-Ausbildungsverordnung geregelt [103,104]. Apotheken müssen gemäß § 3 Abs 1 ABO ausreichend pharmazeutisches Personal beschäftigen, damit der ordnungsgemäßen Betrieb der Apotheke gewährleistet ist [2].

Als Pharmazeutische Fachkräfte werden alle in öffentlichen oder Anstaltsapotheken tätigen Pharmazeuten bezeichnet. Diesen sind folgende Arbeitsschritte alleinig zu überlassen (§ 2 Abs 1 Pharmazeutische Fachkräfteverordnung):

1. „die Entwicklung, Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln;
2. die Abgabe von den Apotheken vorbehaltenen Arzneimitteln;
3. die Beratungs- und Informationstätigkeit über Arzneimittel;
4. die Überprüfung von Arzneimittelvorräten in Krankenanstalten;
5. das Medikationsmanagement [103].“

Aspiranten dürfen diese Tätigkeiten nur unter Aufsicht eines allgemein berufsberechtigten Apothekers durchführen (§ 2 Abs 2 Pharmazeutische Fachkräfteverordnung [103]). „Zur Unterstützung der Anfertigung von Arzneimitteln auf Vorrat sowie zur Ergänzung der Vorräte von rezeptfreien Arzneimitteln in der Offizin kann auch das nichtpharmazeutische Hilfspersonal, herangezogen werden, allerdings nur unter Beaufsichtigung eines allgemein berufsberechtigten Apothekers“ (§ 2 Abs 3 Pharmazeutische Fachkräfteverordnung [103]).

In der pharmazeutisch-kaufmännischen Assistent-Ausbildungsverordnung sind die Arbeitsbereiche des pharmazeutisch-kaufmännischen Assistenten (PKA) in der Apotheke festgelegt. Diese sind für die meisten wirtschaftlichen Belange der Apotheke zuständig, unter anderem um den Warenbedarf zu ermitteln und die fachgerechte Lagerung sicherzustellen. Zu den weiteren Aufgaben des PKA zählen Rechnungslegung, Preiskalkulation, Durchführung betrieblich administrativer Aufgaben und nicht zuletzt Beratung der Kunden zu Nicht-Arzneimitteln (Kosmetik, Nahrungsergänzung,...) sowie Unterstützung der Apotheker bei der Herstellung von Arzneimitteln und beim Verkauf apothekenpflichtiger Arzneimittel [104].

In Apotheken arbeiten daher generell nur zwei Berufsgruppen, Pharmazeuten und PKA. Während vom Gesetz her zwar gewisse Aufgaben den Pharmazeuten vorbehalten sind, wird in keiner Weise eine GMP-ähnliche Struktur des Personals gefordert. Um den Informationsfluss und die Einhaltung des wissenschaftlichen Standards bei der Herstellung von Arzneimitteln sicherzustellen, ist es jedoch sinnvoll eine Person zu nennen, bei der das Wissen über die Herstellung zusammenläuft und dadurch eine Art Ressort für die Herstellung zu schaffen.

Da keine Sachkundige Person für die Chargenfreigabe genannt werden muss, ist dies eine Aufgabe, die dem Pharmazeuten zufällt, der die jeweilige magistrale Herstellung angefertigt oder kontrolliert hat. Eine derartige Empfehlung von Seiten der Apothekerkammer gibt es jedoch nicht.

5.3.2 Schulung

Der EU-GMP-Leitfaden fordert die Schulung von neu eingestelltem Personal in den Belangen Herstellungsvorgänge, Ausrüstung und Qualitätsmanagement. Zusätzlich sind fortlaufende Schulungen des Personals im Bezug auf Qualität, Qualitätssicherung, Hygiene, Herstellungsvorschriften, etc. gefordert. Die praktische Umsetzung der Schulungsinhalte muss evaluiert und dokumentiert werden [100].

Verpflichtende Schulungen für die Apothekenausstattung sind bislang in Österreich nicht vorgesehen. Durch den steigenden Einsatz von neuen Technologien und elektronischen Hilfsmitteln im Labor, zum Beispiel des in § 30 Abs 7 ABO vorgeschriebenen Laminar Airflow, ist jedoch sehr wohl der Bedarf an technischen Einführungsschulungen nötig, deren Durchführung auch dokumentiert werden sollten [2]. Ohne Dokumentation kann nicht nachgewiesen werden, dass solche Gerätschaften korrekt ver- und angewendet werden.

Schulungen im pharmazeutisch-medizinischen Bereich werden von vielen Firmen und von der Apothekerkammer auf freiwilliger Basis angeboten. Standespolitisch wird die kontinuierliche berufliche Fortbildung von Apothekern erwartet [105]. Betrachtet man die Besucherzahlen der Zentralen Fortbildungen der Österreichischen Apothekerkammer, so ist der Fortbildungsdrang der Österreichischen Apothekerschaft groß. 2017 nahmen rund 2025 Personen an den zentralen Fortbildungen der Apothekerkammer teil [6]. Eine verpflichtende Fortbildung oder gar Rezertifizierung für Pharmazeutische Fachkräfte im Bereich der Herstellung gibt es jedoch nicht.

Im Dezember 2017 wurde im ORF und in Tageszeitungen wie dem Standard berichtet, dass verpflichtende Fortbildungen für Apotheker in Planung seien. Eine Implementierung solcher Fortbildungsmaßnahmen ist bis heute nicht erfolgt [106,107].

5.3.3 Personalhygiene

Wie im EU-GMP-Leitfaden festgehalten ist, wird auch in Österreichs Apotheken ein Hygieneprogramm gefordert, in dem die Mitarbeiter zu schulen sind. Gemäß § 2 Abs 3 Z 3 ABO ist es die Aufgabe der Apothekenleitung sicherzustellen, dass „den allgemeinen Geboten der Hygiene und der pharmazeutischen Wissenschaft entsprochen wird“ [2]. Genauere Details zum Hygieneplan befinden sich in Abschnitt 5.6.3.1.

5.4 EU-GMP Teil 1 Kapitel 3: Räume und Gerätschaften

Um den größtmöglichen Produkt- und Personenschutz zu gewährleisten, wird von Arzneimittelherstellern im EU-GMP-Leitfaden eine genaue Raumtrennung und ein definierter Produktfluss gefordert. Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sind jene Parameter, auf die in Abhängigkeit vom Produkt besonderes Augenmerk gelegt werden muss [108].

Für die unterschiedlichen Räumlichkeiten zur Herstellung, Lagerung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln sowie für Umkleide- und Sanitärräume sind unterschiedliche Anforderungen genannt. Dabei wird auch die Raumaufteilung in Betracht gezogen. Die Raumreihenfolge muss so gestaltet sein, dass Kreuzkontaminationen vermieden werden können und Aufenthalts- und Pausenräume klar von anderen Bereichen abgetrennt sind, um einige Beispiele zu nennen. Die Raumaufteilung muss durch das Qualitätsrisikomanagement evaluiert und dokumentiert werden [108].

Die verwendeten Gerätschaften zur Herstellung müssen den jeweiligen Spezifikationen entsprechend aufgestellt, validiert und gewartet werden [108].

Für die Herstellung steriler Arzneimittel werden im Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens je nach Nutzung unterschiedliche Reinraumklassen mit definierter maximaler Partikel- und mikrobieller Belastung gefordert. Die Reinnräume sind dabei in einer Kaskade angeordnet, sodass man sie nur aufsteigend von der niedrigsten zur höchsten Sauberkeit betreten kann. Um Kontaminationen von außen zu vermeiden, befinden sich zwischen den verschiedenen Reinraumklassen Schleusen und Luftdruckunterschiede, damit die Luft immer von der Raumklasse mit höherer Reinheit zu Räumen mit niedrigerer Reinheit strömt. Da das Personal die größte Quelle für Kontaminationen darstellt, muss sichergestellt werden, dass so wenige Personen wie möglich sich in den Reinnräumen aufhalten. Die Personen müssen auf die Abläufe der unterschiedlichen Reinnräume geschult werden und die nötige Schutzausrüstung korrekt tragen [109].

In Apotheken werden die unterschiedlichen Raumbereiche in den §§ 25-33 ABO festgelegt. In diesen Paragraphen werden das äußere Erscheinungsbild der Apotheke und die notwendige Minimalausstattung festgelegt. Nach § 27 Abs 1 ABO haben die Betriebsräume „mindestens aus einer Offizin, einem Lagerraum, einem Laboratorium, einem Dienstzimmer sowie einer sanitären Anlage (Toilette, Waschgelegenheit) und Dusche zu bestehen“ [2].

Die genannten Bereiche müssen jedoch nicht komplett voneinander getrennt sein. So können Offizin und Lagerraum einen Raum bilden. Selbst Rezepturplätze können direkt in der Offizin eingerichtet werden, sofern sie vom Verkaufsraum abgetrennt sind und von Kunden nicht einfach betreten werden können. Im Gegensatz dazu sind für die Fertigstellung applikationsfertiger Zytostatikallösungen sowie für Neuverblisterungen von Arzneimitteln gesonderte Räume zur Verfügung zu stellen [2].

Nach § 30 Abs 6 ABO hat die Herstellung von Zubereitungen, also auch der magistralen Rezeptur, im Laboratorium, in der Offizin oder in einem eigenen Rezepturraum zu erfolgen. Im Absatz 7 wird festgelegt, dass sterile Arzneimittel, unter anderem Augentropfen, im Labor unter Verwendung eines Laminar-Flow oder Isolators, in einem eigenen Sterilraum oder einem gleichwertig ausgestatteten Rezepturraum hergestellt werden müssen [2].

Zu den in der Apotheke vorgeschriebenen Gerätschaften heißt es in § 31 Abs 1 ABO lediglich, dass die Ausstattung für die Herstellung folgender Darreichungsformen gegeben sein muss: Kapseln, Salben, Pulver, Drogenmischungen, Drogenauszüge, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Zäpfchen und sterile Arzneimittel (Augentropfen und Parenteralia) [2]. In der auf der Webseite der Apothekerkammer von Mag. iur. Rainer Prinz bearbeiteten Fassung der Apothekenbetriebsordnung heißt es hierzu in einer Fußnote: „Im Hinblick auf den laufenden Fortschritt der Wissenschaften ist es nicht mehr angezeigt, die erforderlichen Geräte taxativ in der Verordnung festzuschreiben. Es muss bei der Ausstattung allerdings sichergestellt sein, dass die magistrale Herstellung von Arzneimitteln in den gängigsten Darreichungsformen möglich ist und die zu den vorgeschriebenen Identitäts- und Qualitätsprüfungen erforderliche Ausstattung vorhanden ist (Erläuterungen zum Verordnungsentwurf des BMGF) [110]“.

Dementsprechend sind auch die in § 30 Abs 5 ABO erwähnten, für die Identitätsprüfung und Reinheitsprüfung benötigten Gerätschaften nicht weiter angeführt [2]. Aus dem Niederschriftsformulars B für die Apothekenbetriebsüberprüfung gemäß § 60 Apothekengesetz iVm den §§ 68ff ABO geht jedoch hervor, dass hier zumindest eine Kofler Heizbank oder ein anderes Schmelzpunktsbestimmungsgerät gemeint sind [111].

5.5 EU-GMP Teil 1 Kapitel 4: Dokumentation

Umfassende Dokumentation ist ein Kernbestandteil eines Qualitätssicherungssystems und spielt eine wesentliche Rolle bei der Arbeit nach GMP-Anforderungen. Die Grundlagen zur GMP-konformen Dokumentation sind im Teil 1 Kapitel 4 des EU-GMP-Leitfadens niedergelegt [112].

Es wird generell zwischen zwei Arten von Dokumentation unterschieden:

- Vorschriften (Anweisungen, Anforderungen)
- Protokolle/Berichte [112]

Alle GMP-bezogenen Aktivitäten eines Herstellers werden im sogenannten *Site Master File* beschrieben. Die genauen Vorgaben zur Erstellung eines Site Master File sind im Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens angeführt [80].

Die geforderte Dokumentation erstreckt sich über den gesamten Bereich des Betriebes, der mit dem Produkt in Berührung kommt – vom Wareneingang bis zur Freigabe und Auslieferung der fertigen Ware. Der EU-GMP-Leitfaden bestimmt, wie Dokumente erstellt werden sollen, wie ihre Veränderungen dokumentiert werden müssen, wie mit gegebenenfalls handschriftlichen Ergänzungen umzugehen ist (Gute Dokumentationspraxis) und wie lange Dokumente aufbewahrt werden müssen [112].

Auch Österreichs Apotheken unterliegen in vielen Dingen Aufzeichnungspflichten zum Warenfluss. Neben Dokumentationen nach dem Alkoholsteuergesetz [113], der Suchtgiftverordnung [114], der Psychotropenverordnung [115] und vielen anderen, sind im § 8 Abs 1 ABO Aufzeichnungspflichten zu Produkten, die der Apotheke hergestellt werden, gelistet. Explizit erwähnt wird hier die Aufzeichnungspflicht für die in der Apotheke auf Vorrat selbst hergestellten Arzneimittel (Elaboration) und für die apothekeneigenen Arzneyspezialitäten. Hier müssen gemäß § 8 Abs 3 ABO unter anderem die Chargen des hergestellten Arzneimittels, die Chargen der Ausgangssubstanzen, Prüfzertifikate der Bestandteile inklusive Prüfzertifikate der Primärpackmittel und eine genaue Herstellungsvorschrift dokumentiert werden. Die Aufbewahrungsfrist für die Dokumentation ist auf fünf Jahre festgelegt [2].

Unter § 8 Abs 3 Z 6 findet sich auch eindeutig der Hinweis auf die Dokumentation von „Datum, Art und Ergebnis der vom Apotheker/von der Apothekerin selbst vorgenommenen Qualitätsprüfung und deren Bewertung“. Dies umfasst in der von Mag. iur. Rainer Prinz bearbeiteten Fassung der Apothekenbetriebsordnung auf der Homepage der Apothekerkammer alle „selbst vorgenommenen Qualitätsprüfungen, In-Prozess-Kontrollen sowie die Endkontrolle samt Ergebnis“ [110]. Die dafür verwendeten Kriterien sind entsprechend dem § 1 des Arzneibuchgesetzes anzuwenden [88]. Dies zeigt schon eine wesentliche Kongruenz mit den im EU-GMP-Leitfaden genannten Grundsätzen. Eine genauere Ausführung der Dokumentationspflichten im Bezug auf den Wareneingang in Apotheken befindet sich in Abschnitt 5.6.1.

Bei der Herstellung von magistralen Anfertigungen werden derlei Aufzeichnungen nicht explizit gefordert. Eine Ausnahme bilden hier jedoch magistrale Zubereitungen mit dem Wirkstoff Thalidomid, deren Abgabe – nicht jedoch deren Herstellung – gemäß des Er-

lasses des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen (BMGF) vom 1. Juli 2004, GZ. 2.530.003/9-III/A/4/04 dokumentiert und die Dokumentation 7 Jahre aufbewahrt werden muss [116,117].

Um eine lückenlose und gleichbleibende Qualität auch im Bereich der magistralen Herstellung zu garantieren, wäre auch für derartige Zubereitungen eine umfassende Dokumentation erforderlich. Sofern keinerlei Dokumentation über die Herstellung erfolgt, ist es kaum möglich, dieselbe Zubereitung über mehrere Monate hin konstant zu produzieren, wie es in der Praxis bei längeren Behandlungszyklen durchaus vorkommen kann. Chargenrückrufe von Ausgangsmaterialien können nicht durchgeführt werden, wenn es keine Dokumentation darüber gibt, welche Chargen wo verwendet wurden. Ohne Herstellungsaufzeichnungen lassen sich auch neue wissenschaftliche Erkenntnisse nicht nachhaltig in der magistralen Rezeptur umsetzen. Das Wissen zur magistralen Herstellung hängt daher direkt mit dem Wissensstand des jeweiligen Pharmazeuten zusammen und lässt sich – ohne eine Dokumentation – weder erfassen noch beurteilen.

In § 7 Abs 1c der deutschen ApBetrO ist die Dokumentation der magistralen Herstellung bereits vorgeschrieben und fester Bestandteil des Apothekenalltags (vergleiche dazu Abschnitt 5.2.2.1) [30].

5.6 EU-GMP Teil 1 Kapitel 5: Produktion

Das Prinzip für GPM-konforme Produktion beruht auf klar vorgegebenen, schriftlich festgehaltenen Anweisungen und Abläufen. Die jeweiligen Aufgaben dürfen nur von fachkundigen Personen durchgeführt werden, müssen den Vorgaben entsprechen und, wo nötig, aufgezeichnet werden. Das Arbeitsverhalten der Angestellten muss überwacht und die Effektivität von Schulungen gewährleistet werden [118]. Weitere Vorgaben zum Personal finden sich in Abschnitt 5.4.

Kapitel 5 zur Produktion im EU-GMP-Leitfaden umfasst die vielfältigen Vorgaben, die für eine GMP-gerechte Produktion bedacht werden müssen. Jeden Punkt im Detail zu behandeln wäre zu weitläufig, daher werden nur einige wenige Punkte, die spezifisch für die Arbeit in der Apotheke Relevanz haben, hervorgehoben. Da die bereits behandelten Kapitel jedoch allesamt mit der Produktion zusammenhängen, lässt sich eine gewisse inhaltliche Überschneidung nicht vermeiden.

Das Thema Produktion wird im EU-GMP-Leitfaden verständlicherweise deutlich genauer behandelt als in irgendeinem gesetzlich bindenden Schriftstück für österreichische Apotheken. Während manche Bereiche schon jetzt einer gesetzlichen Regelung unterliegen, ist in anderen Bereichen der Herstellung das Prozedere mit der Forderung nach dem „Stand der Wissenschaft“ abgedeckt und nicht weiter ausgeführt (siehe Abschnitt 5.2.1).

5.6.1 Ausgangsmaterial und Wareneingang

Die Dokumentation für die Produktion beginnt bereits beim Wareneingang. Jegliches Ausgangsmaterial muss getestet und freigegeben werden, bevor es der Produktion zugeführt werden darf. Diese qualitativen und quantitativen Untersuchungen können an externe Labors ausgelagert werden, sofern diese in einer GMP-Umgebung arbeiten.

Unterschiedliche Chargen müssen getrennt gelagert werden. Alle verwendeten Geräte und Ausgangsmaterialien müssen korrekt und eindeutig beschriftet werden. Das Alter der Ausgangsstoffe muss innerhalb ihrer Retest-Periode liegen [118].

Bereits für die Besorgung des Ausgangsmaterials ist qualifiziertes Personal nötig, das die Vertriebskette und die daraus erwachsenden Risiken kennt. Der Warenfluss muss eindeutig nachweisbar dokumentiert werden. Werden Wirkstoffe als Ausgangsstoffe zugekauft, so muss der weiterverarbeitende Betrieb durch Audits des Wirkstoffherstellers den Nachweis erbringen, dass dieser GMP- und GDP (*good distribution practice*)-gerecht arbeitet [118].

Für die Hilfsstoffe (Arzneiträgerstoffe) und deren Herstellungsanforderungen gibt es einen eigenen Leitfaden der Europäischen Kommission. Dieser sieht vor, dass der Arzneimittelhersteller auch die bezogenen Hilfsstoffe hinsichtlich ihres möglichen Risikos evaluieren muss. Obwohl für den Hilfsstoffhersteller per se keine GMP gefordert wird, ist der Arzneimittelhersteller verpflichtet, für jeden Hilfsstoff, den er in Zukunft verwendet, auf Basis einer Risikoevaluierung eine angemessene GMP zu entwickeln und Abweichungen zwischen diesen Vorgaben und den Prozessen des Hilfsstoffherstellers zu dokumentieren [119].

In der Apotheke beginnt bereits beim Wareneingang die Überprüfung der Stoffe auf ihre Identität. Beim Wareneingang von Ausgangsstoffen wird jedoch nicht zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen unterschieden.

Das Arzneibuchgesetz fordert in § 5 von jedem Inverkehrbringer von Arzneimitteln, ausgenommen Arzneispezialitäten⁵, eine Qualitäts- und Identitätsprüfung mit entsprechender

⁵ Arzneispezialitäten sind gemäß § 1 Abs 5 AMG „Arzneimittel, die im Voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt und unter der gleichen Bezeichnung in einer zur Abgabe an den Verbraucher

Dokumentation [88]. Arzneimittel, für die bereits ein Prüfzertifikat nach Arzneibuchgesetz vorhanden ist, müssen nicht erneut getestet werden. Betriebe, die Arzneimittel an Endverbraucher abgeben, sind jedoch in jedem Fall verpflichtet, eine Identitätsprüfung vorzunehmen. Von dieser sind nach § 7 Abs 1 ABO fertige Arzneyspezialitäten und Rezepturbasen⁶ ausgenommen [2]. Diese im Apothekenalltag „Wareneingangskartei“ genannte Dokumentation hat durch eine pharmazeutische Fachkraft zu erfolgen und muss 5 Jahre aufbewahrt werden (§ 7 Abs 3 ABO) [2].

Nach § 4 Abs 3 AMG ist es verboten, abgelaufene Arzneimittel in Verkehr zu bringen. Es ist daher auch nicht zulässig, Ausgangsstoffe zu verwenden, die abgelaufen sind oder ihre Retest-Periode überschritten haben [4].

5.6.2 Qualitätsrisikomanagement und Kreuzkontaminationen

Eng mit der Produktion verbunden ist das Qualitätsrisikomanagement. Ein Schwerpunkt des Prozesses des Qualitätsrisikomanagements liegt auf der Kontrolle und Vermeidung von Kontaminationen und Kreuzkontaminationen jeglicher Art. Unterschiedliche Produkte sollen nicht gleichzeitig oder direkt nacheinander im selben Produktionsraum hergestellt werden. Falls dies trotz allem möglich sein soll, müssen Schritte gesetzt werden, um Kreuzkontaminationen zwischen den verschiedenen Produkten zu vermeiden. Bei Trockenmaterial ist zum Beispiel besonders darauf zu achten, dass keine Verunreinigungen durch die Entstehung und Verteilung von Staub entstehen [118].

Eine weitere Maßnahme der Risikominimierung besteht in der strikten Trennung von Produktionsorten, in denen Arzneimittel, und solchen, in denen Nicht-Arzneimittel hergestellt werden. Wo eine derartige Trennung nicht stattfinden kann, ist daher besonders auf das Risiko der Kreuzkontamination zu achten. Um dieses Risiko umfassend zu evaluieren, müssen auch die Toxizität und Wirkstärke der verarbeiteten Produkte miteinander berechnet werden. Aber auch die Kontaminationen durch Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte,

oder Anwender bestimmten Form in Verkehr gebracht werden sowie Arzneimittel zur Abgabe an den Verbraucher oder Anwender, bei deren Herstellung sonst ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die gewerbsmäßig hergestellt werden [4].“

⁶ Rezepturbasen sind im § 20 Abs 3 ABO definiert als „komplex zusammengesetztes Arzneimittel, das keine Arzneyspezialität im Sinne des § 1 Abs 5 Arzneimittelgesetz ist, in einem Betrieb, der über eine Bewilligung nach § 63 Arzneimittelgesetz oder über eine entsprechende Bewilligung einer zuständigen Behörde einer anderen Vertragspartei im Europäischen Wirtschaftsraum verfügt, im Voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt wird, mit Chargennummer und Ablaufdatum versehen ist, unter der gleichen Bezeichnung in einer zur Abgabe an die Apotheke bestimmten Form von der Apotheke zugekauft wird und vom Hersteller und Vertreiber ausschließlich dazu bestimmt ist, magistralen Zubereitungen als Bestandteil zugemischt zu werden [2].“

Verpackungsmaterial und nicht zuletzt durch das Personal und dessen Kleidung müssen erfasst und durch entsprechende Vorkehrungen vermieden werden [118].

Die Entwicklung und Evaluierung des Qualitätsrisikomanagementprozesses bildet die Basis dafür, wie der Betrieb räumlich und technisch gegliedert werden muss und welche Gerätschaften und Vorgänge eigene Räume brauchen und welche nicht [118].

Für Apotheken ist bereits durch die Gesetzgebung eine sehr detaillierte risikomindernde Lagerung vorgeschrieben. Besonders bei der Beschriftung von Arzneimittelvorratsbehältnissen in Apotheken spiegeln sich die Gedankengänge wider, die GMP-konform sind. Im § 6 ABO ist genau festgelegt, welche Bezeichnungen für die Arzneistoffe verwendet werden dürfen. Um Verwechslungen vorzubeugen, sind Arzneimittel nach § 5 ABO Abs 2–3 in unterschiedliche Wirkstärken eingeteilt, deren Beschriftung in verschiedenen Farben zu erfolgen hat (siehe Tabelle 3) [2]. Suchtgifte müssen gemäß § 9 Suchtmittelgesetz bzw. § 5 Abs 4 ABO gesondert aufbewahrt und durch Verschluss gesichert werden [2,120]. Die Lagerung der Reagentien zur Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe müssen von Arzneimitteln getrennt gelagert werden (§ 5 Abs 1 ABO und § 12 Giftverordnung) [2,121].

Substanz	Beschriftung	Lagerung
Indifferenda	schwarze Schrift auf weißem Grund (§ 6 Abs 2 ABO)	keine gesonderten Lagerbedingungen, Lagerung den Anforderungen der Substanz entsprechend (§ 5 Abs 5 ABO)
Separanda	rote Schrift auf weißem Grund (§ 6 Abs 2 ABO)	vorsichtige Verwahrung getrennt von anderen Substanzen (§ 5 Abs 3 ABO)
Venena	weiße Schrift auf schwarzem Grund (§ 6 Abs 2 ABO)	sehr vorsichtige Verwahrung unter Sperre gesichert (§ 5 Abs 2 ABO)

Tabelle 3: Lagerung von Arzneimitteln in der Apotheke nach ABO [2]

5.6.3 Produktionsräume, Reinraumkonzept und Hygiene

Der sicherste Weg Kreuzkontaminationen zu vermeiden, ist der Errichtung von in sich geschlossenen Bereichen. Sollte eine noch höhere Reinheit notwendig sein, wie zum Beispiel für die Produktion von Sterilprodukten, sind Isolatoren oder Sterilräume einzurichten. Hier kommt der Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens zum Tragen, der sich spezifisch mit den Anforderungen an die Herstellung steriler Arzneimittelformen befasst. In diesem Anhang werden unterschiedliche Raumklassen definiert, die, je nachdem welcher Produktionsschritt in ihnen stattfindet, unterschiedliche Partikelzahlen und mikrobielle Belastungen aufweisen dürfen [109].

Die Definition von Reinräumen ist jedoch nicht nur für die Sterilproduktion relevant. Auch die Herstellung anderer Arzneimittel soll in überwachten Systemen stattfinden, in denen die Produktionsräume möglichst über eigene Ventilations- und Heizungssysteme verfügen, damit die abgezogenen Partikel nicht andere Bereiche verunreinigen. Luftdruckkaskaden und eigene Personalschleusen zwischen den unterschiedlichen Reinbereichen können ebenfalls die Verschleppung von Partikeln verhindern [118].

Auch für eine einwandfreie Reinigung der Arbeitsflächen und Anlagen sowie für eine korrekte Entsorgung von Rückständen und des Abwassers ist Sorge zu tragen. Die Reinigungsprozesse haben nach vorgegebenen Anweisungen durchgeführt und dokumentiert zu werden. Das eingesetzte Reinigungspersonal ist dementsprechend zu schulen [118].

In Apotheken gibt es im Bezug auf die Raumlagerung und Raumbeschaffenheit vielerlei Vorgaben (siehe auch Abschnitt 5.4). So sind in den §§ 25–33 ABO genaue Vorgaben zur Betriebsanlage und den Betriebsräumen niedergelegt [2]. Die Betriebsräume müssen gemäß § 26 Abs 1 ABO „nach Art, Größe, Zahl, Lage und Einrichtung geeignet sein, einen ordnungsgemäßen Apothekenbetrieb, insbesondere die ordnungsgemäße Abgabe der Arzneimittel und die Information und Beratung über Arzneimittel, die einwandfreie Entwicklung, Herstellung, Prüfung, Lagerung, Verpackung von Arzneimitteln einschließlich apothekeneigener Arzneyspezialitäten sowie alle anderen dem Apothekenbetrieb zugehörigen Tätigkeiten zu gewährleisten.“ Die in der ABO angeführten Betriebsräume haben teilweise Mindest-Quadratmetervorgaben und müssen „den jeweiligen bau-, feuer- und gesundheitspolizeilichen Vorschriften entsprechen“ (§ 27 Abs 3 ABO). Neben der Forderung nach einem hygienisch einwandfreien Zustand von Betriebsräumen, Einrichtungen, Behältnissen und Geräten werden für die Zubereitung von Zytostatika oder für eine Neublisterung eigene Räumlichkeiten gefordert [2].

Der für die magistrale Rezeptur wichtigste Raum ist das Laboratorium. Es ist der Raum, in dem die eigentliche Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu erfolgen hat (§ 30 Abs 1 ABO). Die Ausstattung des Laboratoriums ist so zu gestalten, dass sie leicht zu reinigen ist [2].

Identitätsprüfungen müssen immer im Laboratorium stattfinden, für die Herstellung magistraler Rezepturen gibt es jedoch bemerkenswerte Ausnahmen. Rezepturen dürfen laut § 30 Abs 6 ABO auch in der Offizin hergestellt werden, sofern dies in einem für die Öffentlichkeit nicht zugänglichen Bereich erfolgt. Die Herstellung steriler Arzneimittel hat

hingegen im Labor, in einem Sterilraum oder einem gleichwertig ausgestatteten Rezepturraum stattzufinden (§ 30 Abs 7 ABO) [2].

Es gibt derzeit keinerlei Untersuchungen zur mikrobiologischen Belastung der unterschiedlichen Apothekenräume. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Offizin aufgrund der offenen Tür, des Kundenflusses und nicht zuletzt der Tatsache, dass Kunden unter anderem an Infektionskrankheiten leiden können, die wahrscheinlich größte mikrobielle bzw. Partikelbelastung im ganzen Betrieb herrscht. Es ist daher erstaunlich, dass die Herstellung von Rezepturen in der Offizin explizit erlaubt ist. Hier die Herstellung von Arzneimitteln zu genehmigen, steht genau genommen in direktem Widerspruch zum Reinraumkonzept.

Die apothekenrelevante Gesetzgebung schreibt keine genaue Liste an Geräten vor, die die Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln verpflichtend besitzen muss. Lediglich für die Herstellung von Parenteralia ist nach § 30 Abs 7 ABO ein Laminar-Flow oder ein Isolator nach dem Stand der Wissenschaft und Technik erforderlich [2]. Für alle anderen Herstellungen ist es der Apotheke überlassen, welche Gerätschaften sie nach dem Stand der Wissenschaft benötigt, um die geforderten Rezepturen *lege artis* herstellen zu können. Mehr zum Thema Geräte findet sich in Abschnitt 5.4.

Während viele Arzneimittelhersteller in einer Produktionsstätte nur wenige unterschiedliche Arzneiformen produzieren, besteht für die öffentliche Apotheke erschwerend die Notwendigkeit, wie bereits in Abschnitt 5.4 erwähnt, dass sehr vielfältige Darreichungsformen herstellbar sein müssen, häufig sehr zeitnah hintereinander. Zu den meisten Darreichungsformen gibt es in den Anhängen des EU-GMP-Leitfadens Überlegungen, welche Anforderungen in der Herstellung erfüllt werden müssen. Obwohl die Anhänge sich in den meisten Fällen auf die Herstellung in Chargengröße beziehen, sind Überlegungen zur mikrobiellen Belastung auch für die Apotheke relevant, zum Beispiel im Anhang 9, wo es um die Herstellung von Liquida, Cremen und Salben und vor allem um das zur Herstellung verwendete Wasser geht [83].

5.6.3.1 Hygiene in der Apotheke

Zu den Aufgaben des Apothekenleiters gehört es darauf zu achten, dass den allgemeinen Geboten der Hygiene entsprochen wird (§ 2 Abs 3 Z 3 ABO) [2]. Dazu wird für Apotheken ein Hygieneplan erstellt, dessen Vorlage bereits über die Apothekerkammerhomepage erhältlich ist [122,123]. Hier sind alle relevanten Reinigungsschritte aufgelistet. Das Dokument muss nur mehr für den jeweiligen Betrieb angepasst und implementiert werden. Der

Apothekenleiter hat anschließend dafür Sorge zu tragen, dass alle Mitarbeiter in diesen Vorgaben geschult werden und sich im Alltag an diese Vorgaben halten.

Ein Punkt, der jedoch wenig Erwähnung findet, ist die Reinheit der Arbeitskleidung. Im Muster-Hygiene-Plan der Apothekerkammer findet sich dazu folgender Passus: „Sofortiger Wechsel nach Verschmutzung“ und „Kontamination mit potenziell infektiösem Material“ [122]. Eine separate Arbeitskleidung für die Herstellung, die sich von der sonst im Betrieb getragenen unterscheidet, wird jedoch nicht gefordert. Im Kollektivvertrag für Pharmazeuten findet sich im Punkt XX. Schutzbekleidung der Hinweis darauf, dass für Dienstnehmer mit einem Dienstaussaß von 20 oder mehr Wochenstunden jede Woche ein frisch gewaschener Mantel zur Verfügung gestellt werden muss, sofern die Mantelwäsche nicht durch den Dienstnehmer gegen Abgeltung der normalen Kosten übernommen wird [124].

Für die Arbeitsmäntel von Ärzten, Krankenschwestern und Pflegepersonal gibt es bereits Untersuchungen, die belegen, dass die Arbeitskleidung teilweise sehr stark und rasch mit Keimen belastet ist [125]. Zur tatsächlichen Keimbelastung von Apothekermänteln gibt es weniger publizierte Daten, aber auch hier findet sich eine nicht unbeträchtliche mikrobielle Belastung, sei es durch die Tragenden selbst oder durch Kundenkontakt [126]. Dementsprechend ist im Hygieneplan der ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.) bereits ein eigener Rezepturkittel vorgesehen, der nur bei der Herstellung getragen wird [127].

5.6.4 Validierung, In-Prozess-Kontrollen, Quarantäne und Freigabe

Ein essentieller Bestandteil einer GMP-gerechten Produktion ist die Validierung. Unter Validierung wird der Nachweis verstanden, dass ein Prozess, eine Methode oder ein System innerhalb festgelegter Parameter für den vorgesehenen Ablauf geeignet ist. Dies muss nach EU-GMP bereits vor Inbetriebnahme eines Gerätes oder Durchführung eines Produktionsschrittes erfolgen, eine nachträgliche Validierung ist nicht zulässig [128].

Die Arbeit nach GMP erfordert eine genaue Validierung aller Prozesse, die die Produktqualität beeinflussen können. Genauere Informationen zur Validierung finden sich im Anhang 15 „Qualifizierung und Validierung“ des EU-GMP-Leitfadens [86].

Neben der Validierung ist auch die Prozesskontrolle wesentlich. Dazu gehören unter anderem die Dokumentation des Startmaterials und der Einwaage, die Niederschrift diverser

Produktionsparameter und vor allem die Dokumentation von Abweichungen. Auch die erhaltene Ausbeute des Prozesses muss mit der erwarteten übereinstimmen. Die Verpackung des fertigen Produktes soll so rasch wie möglich nach der Fertigstellung erfolgen, um Kontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden. Ähnliche Produkte sollen nicht gleichzeitig oder direkt hintereinander verpackt werden. Nach der Fertigstellung ist das Produkt in die Quarantäne zu überführen, bis es nach den vom Hersteller definierten Vorgaben freigegeben werden kann [118].

Die Notwendigkeit der Validierung hat trotz ihres zentralen Status im EU-GMP-Leitfaden noch kaum Eingang in den Alltag der österreichischen öffentlichen Apotheken gefunden. In Bezug auf die magistrale Herstellung wären demnach Validierungen für Herstellungsvorschriften, Qualitätsprüfungen und Reinigungsprozesse durchaus relevant.

In den verhältnismäßig kleinen Apothekenbetrieben fehlen einerseits die Möglichkeiten, die große Arzneimittelhersteller haben, um jeden Herstellungsschritt selbstständig zu validieren oder qualifizierte Dritte damit zu beauftragen. Das würde den finanziellen Rahmen einer öffentlichen Apotheke sehr rasch sprengen. Andererseits sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Apotheken sehr wohl in der Lage sind, beispielsweise die Verträglichkeit von Reinigungskemikalien mit der verwendeten Rezepturarbeitsfläche zu hinterfragen und Überlegungen anzustellen, ob die eingesetzten Reinigungsmittel und Desinfektionsmittel für den jeweiligen Fall geeignet sind. Dies wiederum ließe sich im bereits erwähnten Hygieneplan festhalten.

Für die Herstellung von magistralen Anfertigungen stehen den Apotheken jetzt schon Schriftwerke mit validierten Herstellungsvorschriften zur Verfügung. Offizinelle Anfertigungen haben durch das Arzneibuch Herstellungsvorschriften, die als validiert angesehen werden [129]. Für die Anfertigung magistraler Zubereitungen werden gemäß österreichischer Legislatur die Vorgaben der Arzneibücher oder der Stand der Wissenschaft herangezogen [130]. Letzterer ist allerdings weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht unmittelbar zu fassen (vergleiche dazu Abschnitt 5.2.1). Im Zuge einer Plausibilitätsprüfung, wie sie in Abschnitt 5.2.2.1 genauer beschrieben ist, ließe sich eine dokumentierte Kontrolle einbauen, indem die herzustellende Rezeptur mit einer bereits dokumentierten verglichen wird. In Deutschland erfolgt dies zum Beispiel mit dem Vergleich der magistral verordneten Rezeptur zu einer Rezeptur, wie sie im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) enthalten ist. Das NRF ist ein seit 1983 herausgegebenes Rezeptur-Sammelwerk der ABDA. Es beinhaltet unter anderem Rezepturhinweise und diverse standardisierte

Rezepturen, die der Qualitätssicherung der magistralen Herstellung in Deutschland dienen [95].

Für Österreich existiert ein derart aktuelles und umfassendes Rezepturformularium nicht. Das NFA (Neues Formularium Austriacum) wird zwar auf der Verlagswebseite der Alanova Verlags GmbH als „die offizielle Rezeptsammlung der Österreichischen Apothekerkammer zur magistralen Anfertigung von Arzneimitteln und das Standardwerk, welches in keiner Apotheke fehlen darf“ angepriesen, ist in seinem Inhalt und in seiner Aktualität jedoch in keiner Weise mit dem NRF vergleichbar. Es beruht auf dem Wissensstand von 1988 [131].

Eine von einem Vergleichslabor validierte Herstellungsanleitung für eine magistrale Anfertigung ist allerdings trotz allem kein Freibrief, dass jede Apotheke diese mit gleichem Standard herstellen kann. Je genauer solche Herstellungsanweisungen sind, desto eher kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein geschulter Pharmazeut diese in der jeweiligen Apotheke umsetzen kann. Ein Beispiel, wo eine derartige Prüfung einer magistralen Herstellung durch das Apothekerkammerlabor durchgeführt wurde, ist die Herstellung von Noscadin-Zäpfchen. Bei diesen stellte sich heraus, dass für eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung Chargen von mindestens 30 bis 50 Stück herzustellen sind. Eine dementsprechende Kammerinfo wurde im November 2013 ausgeschickt und die neue Herstellungsvorschrift auf der Apothekerkammerhomepage veröffentlicht [132].

Neben einer validierten Herstellung werden in der EU-GMP auch In-Prozesskontrollen und eine Chargenfreigabe gefordert [118]. Da keine Dokumentation für magistrale Anfertigungen gefordert wird, lässt sich schwer nachvollziehen, ob ein solcher Prozess stattgefunden hat. Die Arzneibuchmonographien der Darreichungsformen aus dem Europäischen Arzneibuch sind für den Apothekenalltag nur bedingt geeignet [130]. Wo sich jedoch eine Lücke auftut, wie zum Beispiel bei der Beurteilung von halbfesten Anfertigungen, sollten entsprechende Leitlinien geschaffen werden. Auf In-Prozess-Kontrollen sollte auch deshalb besonderer Wert gelegt werden, da es eine nach EU-GMP geforderte Quarantäne aufgrund der Dringlichkeit der meisten magistralen Rezepturen nicht geben kann.

5.7 EU-GMP Teil 1 Kapitel 6: Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle befasst sich entsprechend dem EU-GMP-Leitfaden mit Probenahme, Spezifikationen, Prüfungen, Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren, die sicherstellen, dass alle notwendigen Prüfungen durchgeführt werden und das geteste-

te Material erst freigegeben wird, wenn die Qualität der Proben hinreichend belegt ist. Die Qualitätskontrolle ist dabei nicht auf Laborarbeiten beschränkt, sondern betrifft auch andere Bereiche, die die Produktqualität beeinflussen. Dabei ist essentiell, dass die Qualitätskontrolle unabhängig arbeiten kann. Die Arzneimittelhersteller sind daher verpflichtet, ein eigenständiges Department für die Qualitätskontrolle einzurichten und mit einer Führungsperson mit der notwendigen Qualifikation und Erfahrung auszustatten [133].

Zusätzlich finden sich im diesbezüglichen Kapitel des EU-GMP-Leitfadens auch Hinweise, wie der Probenzug, die Entnahme von Referenzproben und Rückstellmustern, die Prüfmethode und Stabilitätsprogramme abzulaufen haben, damit sie möglichst repräsentativ sind [133]. Genauere Informationen zu den Referenzproben und Rückstellmustern finden sich auch im Anhang 19 des EU-GMP-Leitfadens [85]. Das Kapitel muss in Verbindung mit den anderen GMP-Kapiteln gelesen werden, was Arbeitsweisen und Dokumentation betrifft.

Im Vergleich zur industriellen Herstellung von Fertigarzneimitteln ist der Ablauf bei der Zubereitung magistraler Rezepturen in der Apotheke um einiges kompakter. Die Rezeptur wird angenommen, hergestellt, beschriftet und abgegeben.

Besonders in kleinen Apotheken ist es aufgrund der Personalknappheit nicht möglich, eine eigene Person mit der Qualitätskontrolle der Rezepturanfertigungen zu beauftragen. Dementsprechend sind andere Möglichkeiten zu finden, um einen Workflow zu erstellen, damit alle Pharmazeuten in einem Betrieb auf demselben Wissensstand in Bezug auf die Qualität der Herstellung sind. Um eine Qualitätssicherung dennoch stattfinden zu lassen, sind daher besonders In-Prozess-Kontrollen wichtig, die als Standards von befähigten Laboren erarbeitet werden müssen.

Zur Stabilität magistraler Rezepturen ist individuell wenig bekannt. Vom Gesetz her ist nach § 22 Abs 1 Z 6 ABO nur ein Hinweis auf die begrenzte Haltbarkeit auf dem Gefäß anzubringen [2]. Dies ist jedoch in vielen Fällen kaum mit dem Stand der Wissenschaft kongruent. Trocken gefüllte Hartgelatine kapseln, die korrekt gelagert werden, müssen bei weitem nicht innerhalb eines Monats aufgebraucht werden, obwohl sie dem Gesetz nach mit dem Vermerk „zum alsbaldigen Gebrauch“ versehen werden [134].

Zum Thema Aufbrauchfristen gibt es diverse Literatur, die im Alltag eingesetzt werden könnte [94,95,134]. Handeln Apotheken jedoch im Alleingang und geben genauere Ablaufdaten an, ist mitunter der Kunde verunsichert, da er sich wundert, warum dieselbe

Zubereitung in einem Fall lang und in einem anderen Fall bedeutend weniger lange haltbar sein soll.

Wenn auch für die magistrale Rezeptur, die üblicherweise zur sofortigen Anwendung verschrieben wurde, eine Langzeitstabilität nicht unbedingt gefordert werden muss, so wären Stabilitätsdaten in Bezug auf die Elaboration sicher wünschenswert. Die Entnahme und Aufbewahrung von Referenzproben oder Rückstellmustern in der Apotheke werden derzeit nicht gefordert.

5.8 EU-GMP Teil 1 Kapitel 7: Ausgelagerte Tätigkeiten

Der EU-GMP-Leitfaden fordert in keiner Weise, dass Betriebe alle Herstellungsschritte selbst durchführen müssen. Jedoch muss zu jeder ausgelagerten Aufgabe ein genau detaillierter, schriftlicher Vertrag mit dem Dienstleister geschlossen werden. Dieser soll auch das Recht des Auftraggebers beinhalten, den Auftragnehmer in Bezug auf diesen Vertrag auditieren zu dürfen [135].

Der Auftraggeber hat dafür Sorge zu tragen, einen Betrieb zu wählen, der GMP-konform produzieren und allen Anforderungen an das Produkt gerecht werden kann. Der Auftragnehmer wiederum verpflichtet sich, die im Vertrag festgelegten Parameter einzuhalten und den Auftrag nicht ohne Zustimmung des Auftraggebers an Dritte weiterzugeben [135].

In Apotheken werden zwar die meisten magistralen Verschreibungen vollständig selbst hergestellt, doch bereits bei der Wareneingangskontrolle, wo zwar die Identität der Stoffe überprüft werden muss (§ 5 Abs 3 Arzneibuchgesetz), verlässt sich die Apotheke bezüglich der Gehaltsangabe auf die Daten des Herstellers bzw. des Vertriebs, von dem der Stoff bezogen wurde [88].

Einen in diesem Zusammenhang erwähnenswerten Sachverhalt betrifft die Verwendung von Wirkstoffen ohne GMP-konforme Produktion. Diese dürfen, sofern sie Arzneibuchqualität haben, nach Aufklärung des Arztes in der Rezepturherstellung verwendet werden [136]. Ein solcher Fall war mit den Noscapinzäpfchen im Jahr 2013 gegeben, bis einige Großhändler GMP-konformes Noscapin liefern konnten [137].

Der Einkauf magistraler Anfertigungen von anderen Apotheken ist in Österreich nicht verboten. Der Bezug erfolgt in der Regel auf schriftlicher Basis, um die Rezeptur in eindeutiger Form weiterzuleiten. Die herstellende Apotheke arbeitet nach den gleichen

Qualitätsvorgaben wie die anfordernde Apotheke. Ein formeller Vertrag zur Herstellung einer Rezeptur ist nicht erforderlich, der schriftliche Datenverkehr dokumentiert jedoch den Auftrag.

Dass Apotheken bei anderen Apotheken oder gar Vertriebsfirmen Kontrollen durchführen, ist nicht vorgesehen.

5.9 EU-GMP Teil 1 Kapitel 8: Beschwerden und Produktrückrufe

Bei zugelassenen Arzneimitteln muss der Hersteller ein effektives System einführen, damit Beschwerden und negative Meldungen zu Produkten rasch und vollständig evaluiert werden können, um die Gesundheit der Bevölkerung zu gewährleisten. Zu diesem Zweck werden festgelegte Vorschriften gefordert, die im Fall des Falles zum Tragen kommen. Auch eine Rückrufsstrategie und andere risikominimierende Verfahren müssen bereits vor dem Eintreten eines solchen Falles festgelegt sein [138].

Negative Meldungen zu Produkten sollen durch ein interdisziplinäres Team, das möglichst unabhängig vom Verkauf arbeitet, in enger Zusammenarbeit mit dem Qualitätsmanagement und nach den Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements evaluiert werden. Auch die Möglichkeit, dass es sich bei dem fehlerhaften Produkt um eine Fälschung handelt, soll nicht ausgeschlossen werden. Sobald eine Qualitätsminderung des betroffenen Produkts festgestellt wurde, sind die entsprechenden Behörden zu informieren. Jede Beschwerde muss umfassend dokumentiert und ihre Ursache aufgeklärt werden, sodass Strategien entwickelt werden können, damit das Problem nicht mehr auftritt [138].

Bei magistralen Rezepturen ist die Nachverfolgbarkeit nur bedingt gegeben. Die Apotheken bewahren keine Aufzeichnungen über die Herstellungen auf. Die Beschriftung am Etikett des magistral hergestellten Präparats enthält zwar die Paraphe des Pharmazeuten, ist die Packung jedoch sehr klein, fehlt unter Umständen die genaue Zusammensetzung (§ 22 Abs 1 Z 3 ABO) [2]. Wurde das Rezept mit der Krankenkasse verrechnet, lässt sich die Rezeptur in der Taxierung nachprüfen, handelte es sich um ein Privatrezept, kann die Apotheke die Rezeptur gar nicht mehr nachvollziehen.

Auch andere Fehler, wie zum Beispiel Abgabefehler, werden nicht dokumentiert, obwohl das Bewusstsein, aus Fehlern lernen zu wollen, bereits von der Apothekerkammer propagiert wird. Die Einführung des ApoCIRS bildet einen guten Grundbaustein, Fehler für die gesamte Apothekerschaft aufzuzeigen (siehe dazu Abschnitt 4.4). Ein definiertes Fehlerma-

nagement in den Apotheken wäre trotzdem sinnvoll, in dem Verfahren festgelegt werden, wie mit unterschiedlichen Fehlern umgegangen werden soll und wie im Kundenkontakt nach außen hin eine einheitliche und transparente Vorgangsweise präsentiert wird.

5.10 EU-GMP Teil 1 Kapitel 9: Selbstinspektion

Zusätzlich zu den von den Behörden durchgeführten Audits von Arzneimittelherstellern verlangt der EU-GMP-Leitfaden regelmäßige Selbstinspektionen. Sie sind Mittel zum Zweck um herauszufinden, in welche Richtung die Vorgaben und Abläufe einer Firma fehlerhaft und daher verbesserungswürdig sind, um im Fall des Falles bereits vor einem behördlichen Audit Verbesserungen vornehmen zu können [139].

Selbstinspektionen sollen von qualifizierten firmeneigenen Personen durchgeführt werden und in einem möglichst unabhängigen und detaillierten Prozess erfolgen. Externe Audits auf freiwilliger Basis können hinzugezogen werden, um einen objektiven und unabhängigen Experteneindruck von der firmeneigenen Struktur zu erhalten [139].

Die Selbstinspektion wird vom österreichischen Gesetzgeber nur von Arzneimittelbetrieben gefordert, zu denen die Apotheke nicht zählt (§ 1 Abs 3 Z 1 AMBO) [3]. Obwohl eine derartige Reflexion für Apotheken nicht verbindlich ist, zeigen die 2010 und 2011 durchgeführten Ringversuche der Apothekerkammer und des Apothekerkammerlabors einen Weg auf, wie Apotheken außerhalb der behördlichen Visite sich im Bereich der magistralen Rezeptur einer freiwilligen Kontrolle unterziehen könnten (vergleiche dazu Abschnitt 1).

6 Résumé

Die Analyse der österreichischen Gesetzgebung zeigt, dass es vom Gesetzgeber bereits ausreichend Forderungen nach hoher Qualität in Bezug auf die Herstellung magistraler Zubereitungen gibt. Obwohl die AMBO, die ein genaues Qualitätsmanagement für die Produktion und Verarbeitung von Arzneimitteln vorschreibt, nicht für klassische öffentliche Apotheken gilt, sind Apotheken von umfangreichen Anforderungen im Bereich der Anfertigung von Arzneimitteln keineswegs ausgenommen [3]. Sowohl im Arzneibuchgesetz als auch in der ABO wird der höchst erdenkliche Produktionsstandard gefordert – der „Stand der Wissenschaft“ [1,2]. Es handelt sich bei dieser Formulierung jedoch um einen äußerst unklar definierten Begriff. Einerseits impliziert dieser Wortlaut, dass auf gesetzlicher Ebene keinerlei Änderungen in Bezug auf die Qualitätsanforderungen notwendig sind, da der Stand der Wissenschaft immer die neuesten Erkenntnisse widerspiegelt. Andererseits erlaubt diese Begrifflichkeit einen sehr weiten Interpretationsspielraum in Bezug auf die Auslegung und Umsetzung (vergleiche dazu Abschnitt 5.2.1). Ohne klare Festlegung, nach welchen Kriterien der Stand der Wissenschaft zu einem spezifischen Thema zu einem bestimmten Zeitpunkt definiert wird, kann es flächendeckend keinen verbindlichen Informationsgrad geben, auf dem Weiterentwicklungen aufbauen können. Ein verpflichtendes, an die GMP angelehntes Vorgehen wäre zumindest ein Werkzeug, um die Qualität eines Produktes derart zu heben, dass es dem Stand der Wissenschaft entsprechen kann.

Besonders im Bereich der Arzneimittelherstellung ist es meines Erachtens nicht wünschenswert, Interpretationen zu Qualitätsstandards unkontrolliert den einzelnen Herstellern zu überlassen. Leider besteht jedoch gerade im Bereich der magistralen Rezeptur die Gefahr, dass ohne stetige Weiterbildung jedes einzelnen Pharmazeuten der praktizierte Stand der Wissenschaft auf dem Stand des Studienabschlusses oder des Aspirantenjahres stehen bleibt. Zwar gibt es bei der Herstellung der unterschiedlichen Darreichungsformen wenig Neuerungen, jedoch entwickelt sich der Stand des Wissens zu Stabilitäten, pH-Optima und Verträglichkeiten von Wirkstoffen und Rezepturbasen sehr wohl weiter [14,140,141]. Ohne einen konkret definierten Informationsfluss in alle Apotheken Österreichs wird eine einheitliche Qualität in der Herstellung nicht möglich sein. Hier haben sich Kammerinfos bereits gut etabliert. Aber auch innerhalb der Apotheken muss eine Vorgangsweise definiert werden, die es ermöglicht, alle Pharmazeuten, die magistrale Rezepturen herstellen, auf demselben Wissensstand zu halten.

Ein weiterer Punkt, den es zu bedenken gibt, ist die Tatsache, dass nicht klar ist, welchen Stellenwert die magistrale Herstellung in der österreichischen Gesundheitspolitik tatsächlich einnimmt. Eine öffentliche Statistik zu Verschreibungspraxis, Häufigkeit und Kosten sucht man vergeblich. Nur die direkte Anfrage bei der Wirtschaftsabteilung der Österreichischen Apothekerkammer lieferte die in Abschnitt 4.3 beschriebenen Tabellen. Das Fehlen einer umfassenderen Statistik lässt allerdings vermuten, dass der magistralen Rezeptur keine sonderlich hohe Bedeutung zukommt. In Deutschland sieht dies anders aus: Die ABDA veröffentlicht in der jährlich herausgegebenen Broschüre „Die Apotheke Zahlen, Daten, Fakten“ weit genauere Daten zu magistralen Herstellungen [142].

Im § 26 Apothekerkammergesetz ist festgelegt, dass die Apothekerkammer Richtlinien zur Qualitätssicherung zu erarbeiten hat [89]. Es ist also Aufgabe der Apothekerkammer, für ihre Mitglieder verpflichtende Qualitätsleitlinien zu etablieren – auch im Bereich der magistralen Rezeptur. Die Umsetzung eines derartigen Qualitätsmanagements ist jedoch – mit oder ohne Unterstützung der Kammer – in den Apotheken sehr unterschiedlich erfolgt. Die Rat & Tat Apothekengruppe arbeitet jedenfalls bereits daran, seine Mitglieder sukzessive nach ISO 9001 zertifizieren zu lassen [143].

Gerade kleinen, wirtschaftlich schwachen Apotheken kann es meiner Meinung nach nicht zugemutet werden, im Alleingang ein vollständiges pharmazeutisches Qualitätsmanagement zu realisieren. Hier sollte die Apothekerkammer handeln und gezielte Vorgaben erarbeiten, die in den jeweiligen Betrieben umgesetzt werden können. Bei der Ausarbeitung neuer Leitlinien muss deshalb sehr auf die Praktikabilität geachtet werden. Während zum Beispiel neu gebaute Apotheken sicherlich zu einer sinnvollen Raumeinteilung mit einem der GMP entsprechenden Warenfluss verpflichtet werden können, ist eine historisch gewachsene Apotheke in einem verwinkelten Altstadthaus mit komplett anderen Gegebenheiten konfrontiert. Die Herstellung von magistralen Rezepturen – wenn es irgendwie anders möglich ist – direkt an einem Rezepturplatz in der Offizin zu erlauben, ist allerdings in keiner Weise mit einer GMP-konformen Arbeitsweise zu vereinbaren [2]. Nicht zuletzt deshalb, weil ein starker Kundendurchsatz in der Offizin von sorgsamer Arbeit am Rezepturplatz ablenkt (vergleiche dazu Abschnitt 5.6.2). Trotzdem müssen auch Apotheken mit begrenzten Raumverhältnissen für eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung weiterhin bestehen können. Kann die magistrale Rezeptur allerdings aufgrund von räumlichen Gegebenheiten nicht in einem adäquat abgeschirmten Raum hergestellt werden, könnten als Kompromiss zum Beispiel Werkbänke mit Abzug gefordert werden, damit zumindest am Rezepturplatz eine möglichst reine Luftzone sichergestellt wird.

Ein kurzer Blick in das APOCirs und in die Berichterstattung über medizinische Vorfälle mit negativen Folgen in Deutschland sollte ausreichend sein, Maßnahmen anzustreben, welche die Qualität in der Herstellung verbessern und vereinheitlichen, bevor gesundheits-schädigende Rezepturen an Patienten abgegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Hierbei ist jedoch nicht nur der Apotheker oder die Apothekerkammer allein gefordert. Wie in Abschnitt 4.3 zusammengefasst, gibt es sehr wenige Daten zur Häufigkeit der magistralen Rezeptur in Österreich und überhaupt keinen Überblick darüber, was genau verschrieben wird. Meiner eigenen Erfahrung nach werden Rezepturen selten von Grund auf hergestellt, vielmehr handelt es sich um das Mischen von Arzneispezialitäten, Mischen mehrerer Salbengrundlagen zu einer weiteren indifferenten Pflegesalbe oder um das Einarbeiten eines oder mehrerer Wirkstoffe in Rezepturbasen. In den allerhäufigsten Fällen handelt es sich dabei um topisch anzuwendende, halbfeste Zubereitungen. Allerdings darf die Betrachtung einer einzelnen Apotheke nicht als Maßstab genommen werden, sondern es ist eine flächendeckende Umfrage zur Verschreibungspraxis in Österreich notwendig, um häufig verordnete Rezepturen erfassen zu können.

Anhand des Ergebnisses einer solchen Umfrage wäre es wünschenswert, in Zusammenarbeit von Ärzte- und Apothekerkammer Rezepturlisten mit sinnvollen Rezepturen zu erstellen, die auf die Bedürfnisse der Patienten in Österreich abgestimmt sind. Bevor eine Rezeptur in eine solche Liste aufgenommen wird, sollte sie durch Fachpersonen auf ihre Sinnhaftigkeit pharmakologisch, pharmazeutisch und wirtschaftlich geprüft werden. Qualifizierte Labore sollten eine Herstellungsmonographie für derartige Rezepturen etablieren und validieren. Nicht zuletzt würde eine geprüfte Positivliste an Rezepturen auch für die Sozialversicherungsträger einen Vorteil bringen, da diese bei auf diese Weise validierten Rezepturen sicher sein können, für tatsächlich wirksame Präparate zu zahlen. Das Projekt JUNIORMED der Apothekerkammer Oberösterreich ist bereits eine derartige interdisziplinäre Qualitätsoffensive, die sich zum Ziel gesetzt hat, Rezepturen im Bereich der Kinder- und Jugendheilkunde zu evaluieren [144].

In Deutschland existieren neben umfangreichen Herstellungsanleitungen wie dem NRF auch Listen, die verbotene und obsolete Wirkstoffe enthalten, die in Rezepturen nicht oder nur nach Rücksprache mit dem Arzt verarbeitet werden dürfen [96,145,146]. Derartige Listen existieren in Österreich nicht, auch wenn das Thema der obsoleten Wirkstoffe bereits in der ÖAZ aufgegriffen wurde [147]. Solche Listen sind jedoch nicht nur medizinisch wünschenswert, sondern auch wirtschaftlich sinnvoll. Denn im Sinne des Patientenschutzes kann es nicht wünschenswert sein, veraltete Wirkstoffe einzusetzen, zu denen

es sicherere Alternativen gibt, und diese dann auch noch den Krankenversicherungen in Rechnung zu stellen.

Die Wirtschaftlichkeit der magistralen Anfertigung ist auf jeden Fall zu hinterfragen, nicht nur von Seiten der Apotheke. Die Pauschalen, die in der Arzneitaxe festgelegt sind, spiegeln in keiner Weise den Aufwand eines Pharmazeuten wieder, der vom Gesetz her verpflichtet ist, die Rezeptur selber herzustellen oder zumindest zu überwachen [103]. Als Beispiel sei hier die Pauschale „für die Herstellung eines topischen Arzneimittels (Creme, Gel, Paste, Salbe, Emulsion) bis zu 100 g einschließlich einer Teilung bis zu 6 Teilen“ genannt. Dafür darf laut Taxe ein Preis von € 2,65 verrechnet werden [12]. Für das reine Zusammenmischen von zwei (mischbaren) Arzneispezialitäten ist dies durchaus gerechtfertigt. Ist jedoch zum Beispiel eine Suspensionssalbe herzustellen, bei der ein oder mehrere ungelöste Wirkstoffe vorher zermörsert und gesiebt oder umkristallisiert werden müssen, ist der Arbeitsaufwand bedeutend größer und mit einer Pauschale von € 2,65 bei weitem nicht gedeckt.

In der Art dieser Verrechnung steckt ein nicht unwesentlicher, qualitätsmindernder Faktor. Qualität hat aber ihren Preis. Ein Qualitätsmanagement einzuführen braucht qualifiziertes Personal und Zeit, was ein wesentlicher Kostenfaktor ist. Wer jedoch wenig zahlt, wird nicht mit einem Qualitätsprodukt rechnen können. Dementsprechend verwundert es nicht, wenn bei der als Beispiel gebrachten Suspensionssalbe nicht ausreichend gemörsert und eventuell nicht gesiebt wird. Dass aufgrund wirtschaftlicher Interessen der Krankenkassen jedoch eine derartige Abwertung der pharmazeutischen Tätigkeit erfolgt, führt dazu, dass die magistralen Anfertigungen keine wirtschaftlichen Anreize für Apotheken darstellen und dementsprechend keinerlei Bestrebungen unternommen werden, deren Qualität zu verbessern.

Eine Neuevaluierung von magistralen Rezepturen, vor allem im Bereich der indifferenten Pflegesalben, würde nicht nur den Apotheken Vorteile bringen. Auch die Krankenkassen könnten dadurch entlastet werden, wenn mehr kosmetische Pflegeprodukte direkt und ohne pharmazeutische Arbeit verrechnet werden könnten.

Ein Beispiel, wo dieses Umdenken aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen bereits stattgefunden hat, ist die Verrechnung von Produkten der Marke Excipial®. Da es sich bei diesem Produkt um ein Kosmetikum handelt, aber zum Beispiel die Excipial® U Lipolotion in der Österreichischen Arzneitaxe geführt wird, wurde dieses Fertigprodukt bei Verordnung auf einem gültigen Krankenkassenrezept als magistrale Anfertigung verrechnet. Dies kommt

die Krankenkasse jedoch um einiges teurer, als wenn sie die im Handel befindlichen Packungen direkt übernehmen würde. Die Wiener Gebietskrankenkasse hat dies bereits für Excipial® und einige andere Präparate erkannt. Seit Oktober 2018 sind diese Fertigprodukte unter Einhaltung der im Erstattungskodex angeführten Abgabebedingungen ohne chefärztliche Bewilligung auf kassengültige Rezepte verschreibbar [148].

Nicht außer Acht zu lassen ist auch, dass das magistrale Umfüllen von Salben nicht nur zu einem Verlust an Produkt, sondern auch zu einer Beeinträchtigung der mikrobiellen Integrität des Produktes und damit zu einer Verminderung der Haltbarkeit führt. Um ein solches Risiko auch für ähnliche kosmetische, aber medizinisch genutzte Präparate zu verringern, wären die Krankenversicherungsträger gefordert, eine Art Anhang im Erstattungskodex zu erstellen, in dem derartige Produkte gelistet sind, sodass Kassenärzte ein Nachschlagewerk über auf Kassenkosten rezeptierbare kosmetische Produkte erhalten.

Arzneimittel in Apotheken werden nicht unter derselben Überwachung hergestellt wie Arzneimittel, die in Arzneimittelbetrieben hergestellt werden [3]. Dementsprechend muss sowohl dem Arzt als auch dem Apotheker bewusst sein, dass bei einem magistral hergestellten Produkt ohne genaue Vorgaben zur Produktion nicht dasselbe Vertrauen in dessen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gelegt werden kann. Es ist bedenklich, dass es vorkommt, dass Pharmazeuten die Herstellung magistraler Rezepturen unterbrechen müssen, um Kunden zu bedienen. Währenddessen steht die Rezeptur offen herum, was das Risiko für Kontaminationen und Verwechslungen erhöht. Hier sollte auch das pharmazeutische Personal sensibilisiert werden, dass derartiges Verhalten für die Produktqualität nicht förderlich ist und im Fall des Falles eine betriebliche Umstrukturierung zum Produktschutz notwendig wäre.

Die verpflichtende Durchführung und Dokumentation einer Art Plausibilitätskontrolle, wie sie in Deutschland gefordert ist, wird nicht verhindern können, dass pharmazeutisch bedenkliche Rezepturen verordnet werden [30]. Jedoch schafft sie dem Pharmazeuten Raum, sich mit einer Rezeptur schon vor deren Herstellung genauer zu befassen und sich (hoffentlich) genauer auf die Herstellung zu konzentrieren. Diesbezüglich wäre es auch wünschenswert, zum Beispiel den Aspirantenkurs um praktische Aspekte der Qualität in der Herstellung zu erweitern.

Ein weiterer wichtiger Bereich in der Herstellungsqualität soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben: Das Erstellen eines Hygieneplans dokumentiert noch nicht dessen Einhaltung. Eine Unterschrift auf einer Schulungsdokumentation allein belegt nicht, dass hygie-

nische Händedesinfektion tatsächlich eingehalten wird. Gerade im Bereich der Händedesinfektion lässt sich mittels UV-Farben und UV-Lösungsmitteln jedoch leicht feststellen, ob Mitarbeiter tatsächlich in der Lage sind, ihre Hände umfassend zu desinfizieren. Eine derartige Überprüfung könnte im Rahmen der Apothekenvisite implementiert werden.

Zur Umsetzung von Herstellungsstandards sollten vermehrt Ringversuche durchgeführt werden, jedoch nicht auf freiwilliger Basis. Eine Kontrolle, ob Standards generell eingehalten werden, ist nach Ankündigung einer derartigen Kontrolle wertlos. Eine Art Mystery-Shopping für magistrale Rezepturen würde ein weit realistischeres Bild der Qualität von magistral hergestellten Rezepturen bieten.

Im Sinne einer Qualitätsverbesserung von magistralen Rezepturen wäre der radikalste Ansatz wohl anzudenken, ob es überhaupt noch sinnvoll ist, dass alle Apotheken instande sein müssen, alles herzustellen. Fehlt in einer Apotheke das notwendige Wissen zur Herstellung eines bestimmten Präparates, stellt dies natürlich die Produktqualität in Frage. Bereits jetzt gibt es Apotheken, die bestimmte Spezialrezepturen anbieten, welche die meisten Apotheken nicht selber herstellen können. Hier ist die Arzneimittelauskunft der Apothekerkammer bereits bemüht, derartige Informationen zu sammeln und als Vermittler zwischen Apotheken zu agieren. Da die momentanen Verrechnungsmodalitäten die meisten magistralen Rezepturen in der Apotheke wirtschaftlich nicht rechtfertigen, es aufgrund des Kontrahierungszwanges jedoch nicht möglich ist, Rezepturen auf kassengültigen Rezepten abzulehnen, sollte auch die Überlegung nicht von der Hand gewiesen werden, dass Zentralapotheken oder Magistralhersteller geschaffen werden, die sich auf die Rezepturherstellung spezialisieren können [149]. Während es organisatorisch schwierig ist, alle öffentlichen Apotheken Österreichs auf demselben Stand zu halten, ist denkbar, eine kleinere Anzahl spezialisierter Apotheken qualitativ weiterzuentwickeln. Erfolgt die Herstellung zusätzlich in einem größeren Maßstab, ist möglicherweise auch eine Wirtschaftlichkeit in der Herstellung zu erreichen.

Im pharmazeutischen Selbstverständnis ist die magistrale Herstellung immer noch ein hohes Gut und Qualität eine gesetzlich verankerte Pflicht. Auch wenn die Bedeutung von Magistraliter für Österreich insgesamt scheinbar abnimmt, ist sie aus manchen Fachbereichen nicht wegzudenken (vergleiche dazu Abschnitt 4.3). Um die Qualität in der Herstellung jedoch durchgehend zu verbessern, sind zu allererst genaue Analysen zur tatsächlichen Verschreibungspraxis nötig. Anhand dieser Analysen kann das weitere praxisbezogene Vorgehen determiniert werden. Die magistrale Herstellung darf dabei jedoch nicht alleinig den Apotheken überlassen werden. Ganz im Gegenteil, nicht nur Arzt und

Apotheker müssen zusammenarbeiten, sondern auch die Kostenübernahme durch die Sozialversicherungsträger darf nicht vergessen werden, damit dem Patienten zeitnah und in einem angemessenen Kosten-Nutzen-Verhältnis für alle Beteiligte die beste Therapie zukommt.

Abkürzungsverzeichnis

ABO	Apothekenbetriebsordnung
AGES	Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AMBO	Arzneimittelbetriebsordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung (Deutschland)
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BMGF	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
bzw.	beziehungsweise
CIRS	Critical incident reporting system
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DAZ	Deutsche ApothekerZeitung
DOK-VO	Verordnung des Bundesministers für Arbeit und Soziales über die Sicherheits- und Gesundheitsschutzdokumente
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care
EFQM	European Foundation for Quality Management
EU	Europäische Union
g	Gramm
FDA	United States Food and Drug Administration
GDP	Good distribution practice
GMP	Good manufacturing practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ISO	International Organization for Standardization
ml	Milliliter
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
ÖAZ	Österreichische Apotheker-Zeitung
PKA	Pharmazeutisch-kaufmännische Assistenz
PT	Pharmaceutical Tribune
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QP	Qualified person
USA	United States of America
v. Chr.	vor Christus
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

1	Auswertung der Rezeptanalyse (Krankenkassenumsatz)	13
2	Auswertung von 2016 nach dem verschreibenden Arzt (Anteil der magis- tralen Zubereitungen am Gesamtumsatz der jeweiligen Gruppe)	14
3	Lagerung von Arzneimitteln in der Apotheke nach ABO [2]	34

Literatur

- [1] *Gesetz vom 18. Dezember 1906, betreffend die Regelung des Apothekenwesens (Apothekengesetz)*. RGBl. Nr. 5/1907. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010169>. eingesehen am 27.02.2019.
- [2] *Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über den Betrieb von Apotheken und ärztlichen und tierärztlichen Hausapotheken (Apothekenbetriebsordnung 2005 – ABO 2005)*. BGBl. II Nr. 65/2005. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003947>. eingesehen am 12.11.2018.
- [3] *Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über Betriebe, die Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellen, kontrollieren oder in Verkehr bringen und über die Vermittlung von Arzneimitteln (Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009)*. BGBl. II Nr. 324/2008. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005989>. eingesehen am 18.11.2018.
- [4] *Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)*. BGBl. Nr. 185/1983. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>. eingesehen am 18.11.2018.
- [5] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. *Bewertungsraster zur Abgrenzung von Apothekenbetrieben*. Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen vom 21.12.2009. https://www.basg.gv.at/inspektionen/formulare/abgrenzung-apothekenbetriebe/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&g=0&t=0&hash=160f4720742c1c3ac7c50f53fcea4014acd91cfc&file=/fileadmin/user_upload/Bewertungsraster_ABO_AMBO_2009_BASG_PHM.pdf. eingesehen am 18.11.2018.
- [6] Österreichische Apothekerkammer, Hrsg. *Apotheke in Zahlen 2018*. <https://www.lbg.at/static/content/e173427/e188234/file/ger/Apotheke%20in%20Za>

- hlen%202018.pdf?checksum=74b4d241a64f32eabbb1d6b6133d54184f05cbd4. eingesehen am 06.01.2019.
- [7] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. *Register bewilligter Arzneimittelbetriebe in Österreich*. <https://www.basg.gv.at/inspektionen/gmp-gdp/arzneimittelbetriebe/>. eingesehen am 11.12.2018.
- [8] Gesellschaft für Konsum-, Markt- und Absatzforschung Nürnberg. *Helfende Berufe genießen das Vertrauen der ÖsterreicherInnen*. Pressemeldung März 2016. https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/AT/PM_2016/GfK_PM_Vertrauen_in_Berufe_03_2016.pdf. eingesehen am 01.12.2018.
- [9] *Sicher? Nur mit Ihrer Apotheke!* Werbekampagne. <https://www.apotheken-sicher.at/>. eingesehen am 12.11.2018.
- [10] Lein, A. *Leitlinie Dermatologische Rezepturen der Gesellschaft für Dermopharmazie - Leitfaden für bessere Rezepturqualität*. Power-Point-Präsentation. http://www.oegdka.at/presentations/vortrag_linz08_lein.pdf. eingesehen am 12.11.2018.
- [11] *Apothekergesamtvertrag gemäß §§ 348a ff ASVG, § 181 BSVG, § 193 GSVG und § 128 B-KUVG*. <https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/4e4dd0f8172ad880c1257142002721f3?OpenDocument>. eingesehen am 26.01.2019.
- [12] *Verordnung des Bundesministeriums für soziale Verwaltung vom 10. April 1962, womit eine Österreichische Arzneitaxe herausgegeben wird (Österreichische Arzneitaxe 1962)*. BGBl. Nr. 128/1962. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010306>. eingesehen am 26.01.19.
- [13] Danninger, L. (2013). „Magistrale Rezepturen in Tiroler Apotheken Analyse - Probleme - Verbesserungsvorschläge“. Magisterarb. Universität Innsbruck.
- [14] Wohlrab, J. et al. (2017). Clotrimazol und Ciclopiroxolamin jeweils in Kombination mit Methylprednisolonaceponat in magistralen Rezepturen. *Der Hautarzt* 68(4):307–315.
- [15] Lenobel, B. (2017). Magistrale Rezeptur - Ausgewählte Rezepturen aus der Praxis. *Österreichische Apotheker-Zeitung* 71(23):24–25.
- [16] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 49/17 vom 21.12.2017*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/oeak/NewsRund.nsf/webPages/F5CBC5284DDF931CC12581FD002FD4B0?OpenDocument>. eingesehen am 11.12.2018.

- [17] *Bundesgesetz über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit Arbeitnehmer-Innenschutzgesetz – ASchG*). BGBl. Nr. 450/1994 idF BGBl. Nr. 457/1995. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10008910>. eingesehen am 18.11.2018.
- [18] *Verordnung des Bundesministers für Arbeit und Soziales über die Sicherheits- und Gesundheitsschutzdokumente (DOK-VO)*. BGBl. Nr. 478/1996 [CELEX-Nr.: 389 L0391]. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10009021>. eingesehen am 17.02.2019.
- [19] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. *Apothekenvisitationen-Erlass 2006 vom 18. November 2005*. GZ BMGF-92302/0003-I/B/8/2005. zitiert nach [110].
- [20] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 40/10 vom 13.09.2010*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/webPages/FEADFFF2C494355BC125779A0039FF84?OpenDocument>. eingesehen am 11.12.2018.
- [21] — *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 14/11 vom 01.04.2011*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/webPages/E2137F199A83576DC1257865002E0BE0?OpenDocument>. eingesehen am 11.12.2018.
- [22] — *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 24/11 vom 06.07.2011*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/oeak/NewsRund.nsf/webPages/39863BFF02764559C12578C50026ACB3?OpenDocument>. eingesehen am 11.12.2018.
- [23] — *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 33/11 vom 05.10.2011*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/19d3429d849bb6c5c1257c3e004322fe/\\$FILE/KI%20_25_13.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/19d3429d849bb6c5c1257c3e004322fe/$FILE/KI%20_25_13.pdf). eingesehen am 17.02.2019.
- [24] *Deutsche ApothekerZeitung*. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/>. eingesehen am 26.12.2018.
- [25] *Pharmazeutische Zeitung*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/>. eingesehen am 26.12.2018.
- [26] *Österreichische Apotheker-Zeitung*. <http://www3.apoverlag.at/dynasite.cfm?dsamid=92936>. eingesehen am 26.12.2018.
- [27] *Pharmaceutical Tribune*. <https://medizin-medien.at/>. eingesehen am 26.12.2018.
- [28] *Curriculum für das Bachelorstudium Pharmazeutische Wissenschaften*. Mitteilungsblatt der Karl-Franzens-Universität Graz, 57. Sondernummer ausgegeben am 30.

- 05.2018. https://online.uni-graz.at/kfu_online/wbSP0.downloadStudienVerlaufsplanPub?pStpStpNr=9226&pVerlaufsplanDocNr=4508386. eingesehen am 04.03.2019.
- [29] Österreichische Apothekerkammer. *Aspiranten-Checkliste*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/T/TNewsPresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/efd46aaad0e30806c125822d004f17a4/\\$FILE/Aspiranten-Checkliste%202018_Tabelle.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/T/TNewsPresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/efd46aaad0e30806c125822d004f17a4/$FILE/Aspiranten-Checkliste%202018_Tabelle.pdf). eingesehen am 04.03.2019.
- [30] *Apothekenbetriebsordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. September 1995 (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO)*. BGBl. I S. 1195. https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html. eingesehen am 26.01.2019.
- [31] *Magistrale Rezepturen - Maßgeschneiderte Arzneimittel*. <https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/cc153b01737d939ec1256abd003e708b?OpenDocument>. eingesehen am 10.12.2019.
- [32] Schmoeckel, M. (2016). Rechtsgeschichte der Wirtschaft. 2. überarbeitete und ergänzte Auflage. Tübingen: Mohr Siebeck Verlag.
- [33] Kluge, A. (2009). Die Zünfte. Stuttgart: Franz Steiner Verlag.
- [34] Pfeifer, W. (1993). „Qualität“. In: *Etymologisches Wörterbuch des Deutschen*. digitalisierte und von Wolfgang Pfeifer überarbeitete Version im Digitalen Wörterbuch der deutschen Sprache. <https://www.dwds.de/wb/Qualit%C3%A4t>. eingesehen am 26.01.19.
- [35] International Organization for Standardization (2015). ISO 9001:2015 Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen. Berlin: Beuth Verlag.
- [36] European Foundation for Quality Management (2012). *EFQM Excellence Model*. <https://www.efqm.org/index.php/efqm-model-2013/download-your-free-copy/>. heruntergeladen am 26.01.19.
- [37] Shewhart, W. A. (1931). *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. New York: D. Van Nostrand Company Inc.
- [38] Aguayo, R. (1990). *Dr. Deming: the American who taught the Japanese about quality*. Secaucus, NJ: Carol Publishing Group.
- [39] Ishikawa, K. (1985). *What is total quality control? The Japanese way*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall Direct.
- [40] Paeger, J. *Eine kleine Geschichte des Qualitätsmanagements*. http://www.paeger-consulting.de/html/geschichte_qm.html. eingesehen am 10.12.2018.

- [41] Schmitt, R. und T. Pfeifer (2015). Qualitätsmanagement: Strategien – Methoden – Techniken. 5. Auflage. München: Carl Hanser Verlag.
- [42] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines: Introduction*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [43] *History of GMP*. <http://www.themasteryinstitute.org/gmpmastery/history.htm>. eingesehen am 10.12.2018.
- [44] DeHovitz, R. E. (2014). The 1901 St Louis Incident: The First Modern Medical Disaster. *Pediatrics* 133(6):964–965.
- [45] Ballentine, C. (1981). Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA Consumer Magazine* 15(June Issue).
- [46] Bogdanich, W. und J. Hooker. *From China to Panama, a Trail of Poisoned Medicine*. New York Times Online 06.05.2007. <https://www.nytimes.com/2007/05/06/world/americas/06poison.html>. eingesehen am 10.12.2018.
- [47] Fitzpatrick, M. (2006). The Cutter Incident: How America’s First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 99(3):156.
- [48] Thomann, K.-D. (2007). Die Contergan-Katastrophe: Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten. *Deutsches Ärzteblatt International* 104(41):A2778–2782.
- [49] Immel, B. K. (2001). A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology* 25(7):44–52.
- [50] Niggemann, B., R. Schnettler und A. Geipel-Kern. *GMP – eine (noch junge) Erfolgsgeschichte in Sachen Arzneimittelsicherheit*. Onlinebeitrag in Process vom 05.09.2018. <https://www.process.vogel.de/gmp-eine-noch-junge-erfolgsgeschichte-in-sachen-arzneimittelsicherheit-a-313948/>. eingesehen am 10.12.2018.
- [51] *GMP-Entwicklung*. <https://www.concept-heidelberg.de/unternehmen/gmp-entwicklung.html>. eingesehen am 10.12.2018.
- [52] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. *Rückruf von Arzneimitteln mit Wirkstoff Valsartan vom chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutica*. Sicherheitsinformationen erstellt am 05.07.2018. <https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/rueckruf-von-arzneimitteln-mit-wirkstoff-valsartan-vom-chinesischen-hersteller-zhejiang-huahai-pharma/>. eingesehen am 10.12.2018.

- [53] European Medicines Agency. *EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity*. Pressemeldung EMA/459276/2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity-some>. eingesehen am 02.02.2019.
- [54] Food and Drug Administration (2017). *Inspection of Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, Duqiao, China, 15.-19.05.2017*. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/CDERFOIAElectronicReadingRoom/UCM616397.pdf>. eingesehen am 02.02.2019.
- [55] *FDA Drug Recalls* (2018). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/CDERFOIAElectronicReadingRoom/UCM616397.pdf>. eingesehen am 02.02.2019.
- [56] Stiehler-Alegria, G. (1998). Fünf mesopotamische Kompendien zur Heilkunde. *Deutsche ApothekerZeitung Beilage* 50. Jahrgang:19–22.
- [57] Drews, J. (1998). Die verspielte Zukunft. Basel: Springer Basel AG.
- [58] Haas, L. (1999). Papyrus of Ebers and Smith. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67(5):578.
- [59] Ganzinger, K. (1972). Geschichte der Pharmazie im Spiegel der österreichischen Pharmazie von Maria Theresia bis 1855. *Österreichische Apotheker-Zeitung* 26:86.
- [60] o.V. (1991). 750 Jahre Apothekerberuf – vom Kräuterkundigen zum Arzneimittel-experten. *Österreichische Apotheker-Zeitung extra*:5–11.
- [61] Biba, F. (2016). 775 Jahre Apothekerberuf. *Österreichische Apotheker-Zeitung* 70(10):69.
- [62] *Berühmte Apotheker*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/webPages/8CCF1D0D68B100A3C1257268003D8DE5?OpenDocument>. eingesehen am 16.02.2019.
- [63] *Streichung obsoleter ÖAB-Monographien*. https://www.basg.gv.at/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&g=0&t=0&hash=9bcb7f3122cc253d5035b7ff03204b3c671f25dd&file=fileadmin/_migrated/content_uploads/OEAB_Streichungsliste_02.10.2007.pdf. eingesehen am 04.03.2018.
- [64] Bouwman, Y., V. Fenton-May und P. Le Brun, Hrsg. (2015). Practical Pharmaceutics. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Switzerland: Springer International Publishing.
- [65] Matthes, J. und C. Albus (2014). Verbesserung und Auswirkungen medikamentöser Therapietreue. *Deutsches Ärzteblatt International* 111(4):41–47.

- [66] Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (2003). *Official Journal of the European Union* L 262:22–26.
- [67] o.V. (2000). Boots pharmacist and trainee cleared of baby’s manslaughter, but fined for dispensing a defective medicine. *The Pharmaceutical Journal* 264(7087):390–392.
- [68] Tröbitscher, N. *Rezepturfehler: Vater verhindert Schlimmeres*. Nachrichtenartikel vom 28.11.2016. https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothekenpraxis/heilbronn-rezepturfehler-vater-verhindert-schlimmeres/?tx_aponeews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BcurrentPage%5D=2&tx_aponeews_newsdetail%5B%40widget_4%5D%5BitemsPerPage%5D=1. eingesehen am 17.02.2019.
- [69] Romano, M. und A. Dinh (2001). A 1000-fold overdose of clonidine caused by a compounding error in a 5-year-old child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108(2):471–472.
- [70] Andresen-Streichert, H. et al. (2015). Trotz aller Vorsicht. *Deutsche ApothekerZeitung* (22):72–75.
- [71] Roloff, E. und K. Henke-Wendt (2018). Geschädigt statt geheilt: Große deutsche Medizin- und Pharmaskandale. Stuttgart: Hirzel Verlag: S. 235–251.
- [72] Hafner, V. (2014). ApoCIRS – wie wir mit Fehlern umgehen. *Österreichische Apotheker-Zeitung* 68(4):16–17.
- [73] Deibl, S. (2015). Mit ApoCirs zukünftige Fehler vermeiden. *Österreichische Apotheker-Zeitung* 69(23):26.
- [74] *Fehlende Angabe der Einzeldosis bei Progesteron-Suppositorien*. Eintrag im ApoCIRS vom 19.09.2013. <https://www.apothekerkammer.at/internet/dach/vorfall.nsf/IncidentBoard.xsp?documentId=99D72502E924EAE4C1257BEB00256259&action=openDocument>. eingesehen am 17.02.2019.
- [75] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_de. eingesehen am 26.01.2019.
- [76] European Observatory of Working Life. *Soft Law*. <https://www.eurofound.europa.eu/observatories/eurwork/industrial-relations-dictionary/soft-law>. eingesehen am 10.12.2018.

- [77] Krekora, M. (2008). Contract Manufacturing of Medicines. Alphen aan den Rijn: Kluwer Law International.
- [78] Deutsches Bundesministerium für Gesundheit (2012). *EU Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis Humanarzneimittel und Tierarzneimittel*. Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 16. April 2012 (BAnz. Nummer 78 vom 10. Mai 2012). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/bekanntmachungen.html#c3448>. eingesehen am 26.01.2019.
- [79] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [80] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part III: Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf. eingesehen am 16.02.2019.
- [81] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (2007). *Official Journal of the European Union* (L 324):121–137.
- [82] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 6: Manufacture of Medicinal Gases*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_07_annex6.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [83] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 9: Manufacture of liquids, creams and ointments*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx09_en.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [84] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 8: Sampling of starting materials and packaging materials*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx08_en.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [85] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 19: Reference and Retention Samples*. <https://ec.europa.eu/health/>

- sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_12_14_annex19_en.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [86] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 15: Qualification and Validation*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [87] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 1: Pharmaceutical Quality System*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [88] *Bundesgesetz über das Arzneibuch (Arzneibuchgesetz 2012 - ABG 2012)*. BGBl. I Nr. 44/2012. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20007828>. eingesehen am 18.11.2018.
- [89] *Bundesgesetz über die Österreichische Apothekerkammer (Apothekerkammergesetz 2001)*. BGBl. I Nr. 111/2001. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20001533>. eingesehen am 16.02.2019.
- [90] Österreichische Apothekerkammer. *Qualitätssicherungsleitlinie der Österreichischen Apothekerkammer gemäß Umlaufbeschluss der Delegiertenversammlung vom 30.4.2014 in der Fassung des Beschlusses der Delegiertenversammlung vom 13.6.2018*. [https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/e297a1bb2fd4e792c1257cca004b3197/\\$FILE/Qualit%C3%A4tssicherungsleitlinie%20konsolidierte%20Fassung.pdf](https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/e297a1bb2fd4e792c1257cca004b3197/$FILE/Qualit%C3%A4tssicherungsleitlinie%20konsolidierte%20Fassung.pdf).
- [91] „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (2017c). In: *Europäisches Arzneibuch, Amtliche österreichische Ausgabe*. Hrsg. von European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Verlag Österreich: S. 507–510.
- [92] Österreichische Apothekerkammer. *Herstellung von Rezeptur-Arzneimitteln in der Apotheke: Individuelle magistrale Zubereitung*. <https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/79a88168b63a62f1c125697d004f0ee0/2fd2f628f4acf865c125783200346fe6?OpenDocument>. eingesehen am 26.01.2019.
- [93] *Alkohol statt Wasser für Antibiotika-Trockensaft*. Eintrag im ApoCIRS vom 19.09.2013. <https://www.apothekerkammer.at/internet/dach/vorfall.nsf/IncidentBoard.xsp?documentId=99D72502E924EAE4C1257BEB00256259&action=openDocument>. eingesehen am 18.11.2018.
- [94] BayerAustria GmbH Dermatology. *Salbenfibel 2017*.

- [95] *DAC/NRF Rezepturtipps*. <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=315>. eingesehen am 18.11.2018.
- [96] Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF, Hrsg. (2018). Tabellen für die Rezeptur: Plausibilitätsprüfung in der Apotheke. 10. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- [97] DAZ-Redaktion (2015). Plausibilitätsprüfung - Die Plausibilität ist auch eine Frage des Erkenntnisstands. *Deutsche ApothekerZeitung* (14):52–53.
- [98] Apotheke Adhoc. *Apotheker: Prüfung ja, Dokumentation nein*. Nachrichtenartikel vom 13.12.2012. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothekenpraxis/umfrage-plausibilitaetspruefung-apotheker-wollen-nicht-zusaetzlich-dokumentieren/>. eingesehen am 26.01.2019.
- [99] — *Plausi lohnt sich*. Nachrichtenartikel vom 17.08.2015. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothekenpraxis/plausi-lohnt-sich-apotheke-rezeptur-apbetro-pharmazie-arzt-salben-zaepfchen/>. eingesehen am 26.01.2019.
- [100] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 2: Personnel*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [101] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlament und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (2001). *Official Journal of the European Union* L 311:67–128.
- [102] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [103] *Verordnung des Bundesministers für soziale Verwaltung vom 31. Jänner 1930 über die Verwendung des pharmazeutischen Fachpersonals im Betriebe der öffentlichen und Anstaltsapotheken, ferner die fachliche Ausbildung und Fachprüfung für den Apothekerberuf (Pharmazeutische Fachkräfteverordnung)*. BGBl. Nr. 40/1930. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010207>. eingesehen am 18.11.2018.
- [104] *Verordnung des Bundesministers für wirtschaftliche Angelegenheiten über die Berufsausbildung im Lehrberuf Pharmazeutisch-kaufmännischer Assistent (Pharmazeutisch-kaufmännischer Assistent-Ausbildungsverordnung)*. BGBl. Nr. 495/1994.

- <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10007552&FassungVom=2001-11-21>. eingesehen am 18.11.2018.
- [105] Österreichische Apothekerkammer. *Mit der Fortbildung punkten*. <https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/90394af7fed9bc8bc125743600484258?OpenDocument>. eingesehen am 27.0.2019.
- [106] *Fortbildungspflicht für Apotheker geplant*. Österreichische Rundfunk Online Nachrichtenartikel vom 28.12.2017. <https://orf.at/v2/stories/2420418/>. eingesehen am 27.01.2019.
- [107] *Apotheker werden zur Fortbildung verpflichtet*. Der Standard Online Nachrichtenartikel vom 28.12.2017. <https://derstandard.at/2000071120936/Apotheker-werden-zur-Fortbildung-verpflichtet>. eingesehen am 27.01.2019.
- [108] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 3: Premises and Equipment*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [109] — *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [110] *Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über den Betrieb von Apotheken und ärztlichen und tierärztlichen Hausapotheken (Apothekenbetriebsordnung 2005 – ABO 2005)*. BGBl. II Nr. 65/2005. bearbeitet von Mag.iur. Rainer Prinz. <https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/webPages/AC0A716B3C2ED30FC1256FBF00319103?OpenDocument>. eingesehen am 18.11.2018.
- [111] Magistrat der Stadt Wien Magistratsabteilung 15 (2010). *Beiblatt zur Visite: Niederschrift B – Pharmazeutischer Teil*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/070e8049bfcd260fc1257afd0030c733/\\$FILE/Niederschrift_Visitation_Pharm.Teil%20NEU.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/070e8049bfcd260fc1257afd0030c733/$FILE/Niederschrift_Visitation_Pharm.Teil%20NEU.pdf). eingesehen am 16.02.2019.
- [112] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 4: Documentation*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf. eingesehen am 10.11.2018.

- [113] *Bundesgesetz über eine Verbrauchsteuer auf Alkohol und alkoholhaltige Waren (Alkoholsteuergesetz)*. BGBl. Nr. 703/1994. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10004876>. eingesehen am 16.02.2019.
- [114] *Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit Suchtgiften (Suchtgiftverordnung – SV)*. BGBl. II Nr. 374/1997. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011053>. eingesehen am 16.02.2019.
- [115] *Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV)*. BGBl. II Nr. 375/1997. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>. eingesehen am 17.02.2019.
- [116] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. *Anwendung von „Thalidomid“ als magistrale Zubereitung*. Erlass vom 1. Juli 2014 (GZ 2.530.003/9-III/A/4/04). [https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/a363d529be02fcb7c1256ed3003815a2/\\$FILE/Thalidomid-Merkblatt.pdf](https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/a363d529be02fcb7c1256ed3003815a2/$FILE/Thalidomid-Merkblatt.pdf).
- [117] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 32/04 vom 16.07.2004*. [https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/a363d529be02fcb7c1256ed3003815a2/\\$FILE/KI%2032%202004.pdf](https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/a363d529be02fcb7c1256ed3003815a2/$FILE/KI%2032%202004.pdf). eingesehen am 28.01.2019.
- [118] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 5: Production*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [119] Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015). *Official Journal of the European Union* C 95(10):10–13.
- [120] *Bundesgesetz über Suchtgifte, psychotrope Stoffe und Drogenausgangsstoffe (Suchtmittelgesetz – SMG)*. BGBl. I Nr. 112/1997. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011040>. eingesehen am 03.02.2019.

- [121] *Verordnung des Bundesministers für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft über die Berechtigung zum Erwerb von Giften, die Aufzeichnungspflicht und über besondere Schutzmaßnahmen beim Verkehr mit Giften (Giftverordnung 2000)*. BGBl. II Nr. 24/2001. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20001104>. eingesehen am 16.02.2019.
- [122] Österreichische Apothekerkammer. *Musterplan Personalhygiene und Reinigungs- und Desinfektionsplan Apotheke*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/ArchivIntranet.nsf/webPages/7A8012E484EA6D8FC125833D0027028C?OpenDocument>. eingesehen am 17.02.2019.
- [123] Arbeitskreis für Hygiene in Gesundheitseinrichtungen. *Muster für Reinigungs- und Desinfektionspläne*. <https://www.wien.gv.at/gesundheit/strukturen/hygiene/>. eingesehen am 27.01.2019.
- [124] *Kollektivvertrag für pharmazeutische Fachkräfte in öffentlichen Apotheken und Anstaltsapotheken Österreichs*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/e61840a2d846b06fc1256c4e00267e8d/\\$FILE/Kollektivvertrag%20pharm.%20Fachkr%C3%A4fte%20inkl.%20Gehaltstabelle,%202019.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/e61840a2d846b06fc1256c4e00267e8d/$FILE/Kollektivvertrag%20pharm.%20Fachkr%C3%A4fte%20inkl.%20Gehaltstabelle,%202019.pdf). eingesehen am 26.1.2019.
- [125] Wiener-Well, Y. et al. (2011). Nursing and physician attire as possible source of nosocomial infections. *American journal of infection control* 39(7):555–559.
- [126] Schüller, F. und R. Eifler-Bollen (2014). Hygiene in der Apotheke. 2. überarbeitete Auflage. Eschborn: Govi-Verlag:S. 36–37.
- [127] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. *Arbeitshilfe der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Hygieneplan für die Herstellung der nichtsterilen Rezepturarzneimittel*. https://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Hygienemanagement/FB_Hygienemanagement_Rezeptur.doc. heruntergeladen am 14.02.2019.
- [128] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2000). *Q7 Good Manufacturing Practice*. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf. eingesehen am 02.02.2019.
- [129] „Allgemeines“ (2017a). In: *Europäisches Arzneibuch, Amtliche österreichische Ausgabe*. Hrsg. von European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Verlag Österreich:S. 5–8.

- [130] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Hrsg. (2017b). Europäisches Arzneibuch, amtliche österreichische Ausgabe. 9. Ausgabe Grundwerk 2017. Stuttgart: Verlag Österreich.
- [131] Alanova Verlags GmbH. *Neuaufgabe der 1. Auflage Neues Formularium Austriacum (NFA)*. <http://www.alanova.co.at/produkte/NFA/index.html>. eingesehen am 05.03.2019.
- [132] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 51/13 vom 09.12.2013*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/0EAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/918a786683141ec1c1257c3c00503d4a/\\$FILE/KI%2051%2013.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/0EAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/918a786683141ec1c1257c3c00503d4a/$FILE/KI%2051%2013.pdf). eingesehen am 16.02.2019.
- [133] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 6: Quality Control*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [134] Leskowschek, R. (2010). *Aufbrauchsfristen und Haltbarkeiten in der magistralen und offizinalen Rezeptur: Quellen und Hilfestellungen zur Festlegung der Verfallsdaten in der ad hoc-Herstellung*. Wien: Österreichischer Apotheker-Verlag.
- [135] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 7: Outsourced Activities*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4_chap7_2012-06_en.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [136] Österreichische Apothekerkammer. *Protokoll (II) betreffend Wirkstoffe ohne GMP-Zertifikat 3.7.2015*. Anlage zur Kammerinformation 27/15 vom 06.08.2015. [https://www.apotheker.or.at/Internet/0EAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/f903ebfe54a624f9c1257e99002eb273/\\$FILE/Anlage%20KI%2027%2015%20Wirkstoffe%20ohne%20GMP-Zertifikat.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/0EAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/f903ebfe54a624f9c1257e99002eb273/$FILE/Anlage%20KI%2027%2015%20Wirkstoffe%20ohne%20GMP-Zertifikat.pdf). eingesehen am 17.02.2019.
- [137] — *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer Landesgeschäftsstelle Vorarlberg) 25/13 vom 11.12.2013*. <https://www.apotheker.or.at/Internet/0EAK/NewsRund.nsf/webPages/32D34FC5A479FBF2C125792000405B45?OpenDocument>. eingesehen am 11.12.2018.
- [138] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_chap8.pdf. eingesehen am 10.11.2018.

- [139] European Commission. *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I Chapter 9: Self Inspection*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap9_en.pdf. eingesehen am 10.11.2018.
- [140] DAZ.online. *Wie oft muss die Plausibilitätsprüfung erneuert werden?* Nachrichtenartikel vom 23.10.2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/23/wie-oft-muss-die-plausibilitaetspruefung-erneuert-werden>. eingesehen am 11.03.2019.
- [141] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 45/16 vom 01.10.2016*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/63602891862c3baac1258045002c9615/\\$FILE/KI%20F%2045%2016.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/63602891862c3baac1258045002c9615/$FILE/KI%20F%2045%2016.pdf). eingesehen am 04.03.2018.
- [142] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (2018). *Die Apotheke, Zahlen Daten Fakten 2018*. https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2018/ABDA_ZDF_2018_Brosch.pdf. eingesehen am 04.03.2019.
- [143] *Qualitäts-Management*. <https://www.rat-tat.at/qualitaet.html>. eingesehen am 04.03.2019.
- [144] JUNIORMED - *Altersgerechte magistrale Arzneimittel*. <https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/0/0NewsPresse.nsf/webPages/405BF6D94F3D708CC1257F31003F9CE3?OpenDocument>. eingesehen am 04.03.2019.
- [145] *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)*. in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html. eingesehen am 04.03.2019.
- [146] Dicheva-Radev, S. (2018). Bedenkliche Stoffe und Rezepturen – Hinweise für die ärztliche Verschreibung. *Arzneiverordnung in der Praxis* 45(2):92–98.
- [147] Wolfram, M. und B. Ertl (2013). Kolloidales Silber – Einsatz sinnvoll, Einsatz sicher? *Österreichische Apotheker Zeitung* 67(2):22.
- [148] Österreichische Apothekerkammer. *Kammerinformation der Österreichischen Apothekerkammer 23/18 vom 07.11.2018*. [https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/29e91c581acfabdfc125833e00375ea2/\\$FILE/23KInfo2018.pdf](https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsRund.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/29e91c581acfabdfc125833e00375ea2/$FILE/23KInfo2018.pdf). eingesehen am 04.03.2018.
- [149] Schauer, M. (2008). Zum Umfang des Kontrahierungszwangs des Apothekers. *Imago Hominis* 15(2):147–153.

Abstract

Good Manufacturing Practice (GMP) ist ein wesentliches Element in der qualitativ hochwertigen Arzneimittelproduktion und verpflichtend für Arzneimittel, die in der Europäischen Union vermarktet werden sollen. GMP gilt jedoch nicht für die Herstellung von Arzneimitteln in öffentlichen Apotheken in Österreich, weder für offizinale noch magistrale Anfertigungen. Da GMP ein Instrument zum Nachweis der Integrität und Qualität des hergestellten Produktes ist, wäre es durchaus wünschenswert GMP auf die eine oder andere Art in Apotheken einzuführen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, zu erarbeiten, welche GMP-Thematik schon gesetzlich verankert ist, wo möglicherweise Unterschiede bestehen und wo noch keinerlei rechtliche Vorschriften vorhanden sind.

Die genaue Untersuchung der apothekenrelevanten, österreichischen Gesetze zeigte, dass viele wesentliche Bestandteile im Hinblick auf die Qualität der herzustellenden Produkte bereits gesetzlich festgelegt sind. In einigen Punkten, wie zum Beispiel der Raumaufteilung, unterscheidet sich jedoch die österreichische Legislatur von den Anforderungen durch GMP. Während die gesetzlichen Gegebenheiten bereits höchstmögliche Ansprüche an die Produkte stellen, fehlt es noch an konkreten, praktischen Umsetzungsmöglichkeiten. Um den Qualitätsstandard der magistralen Herstellungen in der Apotheke zu verbessern, sind daher spezifische Leitlinien im Hinblick auf die Qualitätssicherung nötig. Dazu sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, was von den Patienten benötigt, von Ärzten gewünscht und in Apotheken möglich ist.

Good Manufacturing Practice (GMP) is an essential element for producing high quality medicinal products and a requirement to obtain a marketing authorisation in the European Union. However, GMP is not a requirement for any kind of pharmacy compounding of medicinal products in retail pharmacies in Austria. Since GMP is a way of ensuring the integrity and quality of a product, certain aspects of GMP are also desirable for production in pharmacies. Therefore, the aim of this thesis was to identify which of the various GMP-concepts are already part of the current legislation and to find possible discrepancies.

The in-depth analysis of the pharmacy-related Austrian law confirmed that many of the essential GMP-fundamentals are already part of the legislation. Some parts however, are not in accordance with EU-GMP, most notably the production area. Even though Austrian legislation already calls for the highest possible quality standards of pharmaceutical and medicinal products, there is a lack of practical guidance to fulfil these requirements. To

promote higher quality standards specific guidelines are necessary to ensure high quality and quality assurance. In order to develop such guidelines it is of the utmost importance to include patients' needs, doctors' requests and pharmacies' feasibility.