

2 Ermittlung des Gesamtrisikoscores

Das hier umgesetzte Konzept zur Risikobeurteilung von Defektur Arzneimitteln basiert auf den Empfehlungen der Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats (Europarat, 2011). Es geht konform mit den gesetzlichen Vorgaben der Defekturprüfung sowie dem nationalen und internationalen pharmazeutisch-regulatorischen Umfeld; soweit möglich werden die Empfehlungen internationaler Leitlinien aufgegriffen, wo erforderlich deutsche Spezifika berücksichtigt. Das Konzept und die damit erzielte Risikobewertung stehen im Einklang mit den bisherigen Verlautbarungen einschlägiger Fachkreise bzw. nationaler Überwachungsinstanzen. Es entspricht demnach den anerkannten pharmazeutischen Regeln und kann von den verantwortlichen Apothekern zur Risikobeurteilung der von ihnen bzw. unter ihrer Aufsicht hergestellten Defektur Arzneimittel herangezogen werden. Darüber hinaus können apothekenspezifische Gesichtspunkte, soweit fachlich vertretbar, Berücksichtigung finden.

Die auf europäischer Ebene ausgearbeitete Resolution CM/ResAP(2011)1 des Europarats benennt die folgenden fünf Entscheidungskriterien als Grundlage einer Risikobeurteilung:

- Jährliche Produktionsmenge
- Applikationsart und Darreichungsform
- Inhärente Risiken des Wirkstoffs
- Herstellungsprozess
- Abgabe

Die Kriterien werden einzeln mit abgestuften Risikofaktoren von 1 (wenig kritisch) bis 5 (sehr kritisch) bewertet. Durch Multiplikation aller fünf Risikofaktoren ergibt sich der Gesamtrisikoscore eines Defektur Arzneimittels, aus dem sich die Mindestanforderungen für dessen analytische Prüfung ableiten lassen (vgl. ▶ Kap. 3).

Zum Zwecke der Nachvollziehbarkeit sollte die Risikobeurteilung eines Defektur Arzneimittels dokumentiert werden (Pharm. Helv. XI, 2012; Ph. Eur., 2013). So kann jederzeit schlüssig dargelegt werden, welche rationalen Entscheidungen der Risikoeinstufung zugrunde gelegt wurden. Die Dokumentation kann auf dem Pro-

tokollformular aus [Abb. 2.1](#) erfolgen und wird gemeinsam mit der Prüfanweisung des jeweiligen Defektur Arzneimittels archiviert.

Ausführliche Erläuterungen zur Risikobeurteilung von Defektur Arzneimitteln finden Sie in Ziegler AS. Defektur. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014

2.1 Jährliche Produktionsmenge

Für jede Zubereitung wird in Abhängigkeit von der jährlichen Produktionsmenge ein Risikofaktor zwischen 1 (sehr kleine Produktionsmengen) und 5 (sehr große Produktionsmengen) festgelegt. Die Grenzwerte sind für verschiedene Darreichungsformen separat definiert (▣ Tab. 2.1).

Bei den Mengenangaben handelt es sich um jährliche Produktionsmengen, nicht um Chargengrößen. Dabei erscheint es legitim, die Jahresproduktion zunächst defensiv zu schätzen. Übertrifft die tatsächliche Produktionsmenge im Laufe eines Jahres die ursprünglichen Erwartungen, sollte die Risikobeurteilung der entsprechenden Zubereitung überprüft und ggf. angepasst werden.

2.2 Applikationsart und Darreichungsform

Ein weiteres Kriterium für die Risikobeurteilung ist die Applikationsart, die in direktem Zusammenhang mit der Darreichungsform steht. Wie ein Blick in das Arzneibuch oder andere einschlägige pharmazeutische Fachliteratur zeigt, steigen die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen von Dermatika über Peroralia bis hin zu Parenteralia kontinuierlich an. Hierbei gilt: Je höher die Qualitätsanforderungen an ein Arzneimittel, desto schwieriger sind diese einzuhalten und desto größer ist auch das Risiko für den Patienten, falls Letzteres nicht gelingt. Aber auch den aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit herrührenden Risikounterschieden ist

Risikobeurteilung für Defekturarzneimittel

Modifiziert nach Resolution CM/ResAP(2011) des Europarats

Defekturarzneimittel: _____ Applikationsart: _____

Inhaltsstoffe	Menge

Jährliche Produktionsmenge				
Faktor	Flüssige Arzneiformen (einschl. Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z.B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z.B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm
5	> 3.000	> 180.000	> 60.000	> 300.000
4	1.500 – 3.000	90.000 – 180.000	30.000 – 60.000	150.000 – 300.000
3	750 – 1.499	45.000 – 89.999	15.000 – 29.999	75.000 – 149.999
2	150 – 749	9.000 – 44.999	3.000 – 14.999	15.000 – 74.999
1	< 150	< 9.000	< 3.000	< 15.000

Applikationsart und Darreichungsform	
Faktor	Applikationsart und Darreichungsform
5	Parenteralia
4	Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen
4	Inhalanda
4	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)
4	Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)
3	Ophthalmika am unverletzten Auge
3	Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)
2	Teemischungen
1	Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs		
Faktor	Inhärente Risiken des Wirkstoffs	
5	Hohes Risiko	Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung
3	Mittleres Risiko	
1	Geringes Risiko	

Herstellungsprozess	
Faktor	Herstellungsprozess
5	Aseptische Herstellung
4	Aseptische Herstellung mit Sterilisation im Endbehältnis
3	Befüllen von Kapseln
3	Gießen von Suppositorien/Ovula
2	Lösen und Mischen
2	Verdünnen
1	Abfüllen nicht steriler Zubereitungen

Abgabe	
Faktor	Mengenverhältnis der inner- bzw. außerhalb der herstellenden Apotheke abgegebenen Packungseinheiten
5	Abgabe ausschließlich außerhalb der herstellenden Apotheke
4	Abgabe von mehr als 75 % außerhalb der herstellenden Apotheke
3	Abgabe von mehr als 50 % außerhalb der herstellenden Apotheke
2	Abgabe von mehr als 25 % außerhalb der herstellenden Apotheke
1	Abgabe hauptsächlich in der herstellenden Apotheke

x	x	x	x	=	
					Gesamtrisikoscore Risikoklasse <input type="checkbox"/> niedrig (Gesamtrisikoscore < 30) <input type="checkbox"/> mittel (Gesamtrisikoscore 30 – 100) <input type="checkbox"/> hoch (Gesamtrisikoscore > 100)

Deutscher Apotheker Verlag, Vordruck 121400211/2014

• Abb. 2.1 Formular zur Risikobeurteilung von Defekturarzneimitteln

▣ **Tab. 2.1** Maßzahlen zur Risikobewertung der jährlichen Produktionsmenge von in öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken hergestellten Defekturarzneimitteln

Jährliche Produktionsmenge				
Flüssige Arzneiformen (einschließlich Augentropfen) in üblichen Packungseinheiten	Feste, oral applizierte Arzneiformen (z. B. Kapseln) in Stück	Feste, rektal oder vaginal applizierte Arzneiformen (z. B. Suppositorien) in Stück	Halbfeste Arzneiformen oder Teemischungen in Gramm	Risikofaktor
> 3 000	> 180 000	> 60 000	> 300 000	5
1 500–3 000	90 000–180 000	30 000–60 000	150 000–300 000	4
750–1 499	45 000–89 999	15 000–29 999	75 000–149 999	3
150–749	9 000–44 999	3 000–14 999	15 000–74 999	2
< 150	< 9 000	< 3 000	< 15 000	1

▣ **Tab. 2.2** Risikofaktoren für verschiedene Applikationsarten/Darreichungsformen (modifiziert nach Europarat 2011)

Applikationsart/Darreichungsform	Risikofaktor
Parenteralia	5
Ophthalmika in der Chirurgie oder bei traumatischen Verletzungen	4
Inhalanda	4
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Topisch applizierte Darreichungsformen (steril)	4
Ophthalmika am unverletzten Auge	3
Enteral bzw. vaginal applizierte Darreichungsformen (unsteril)	3
Teemischungen	2
Topisch applizierte Darreichungsformen (unsteril)	1

Rechnung zu tragen. Arzneimittel, deren Inhaltsstoffe unmittelbar und vollständig in den Blutkreislauf gelangen, sind demnach mit einem höheren Risiko behaftet als Arzneimittel, deren Wirkstoffe zunächst im Darm resorbiert werden oder die Hautbarriere überwinden müssen. Zumal Letztere beim Auftreten unerwünschter Wirkungen jederzeit entfernt werden können, sodass eine weitere Resorption unterbleibt. Die Einstufungen verschiedener Applikationsarten bzw. Darreichungsformen können der ▣ Tab. 2.2 entnommen werden.

2.3 Inhärente Risiken des Wirkstoffs

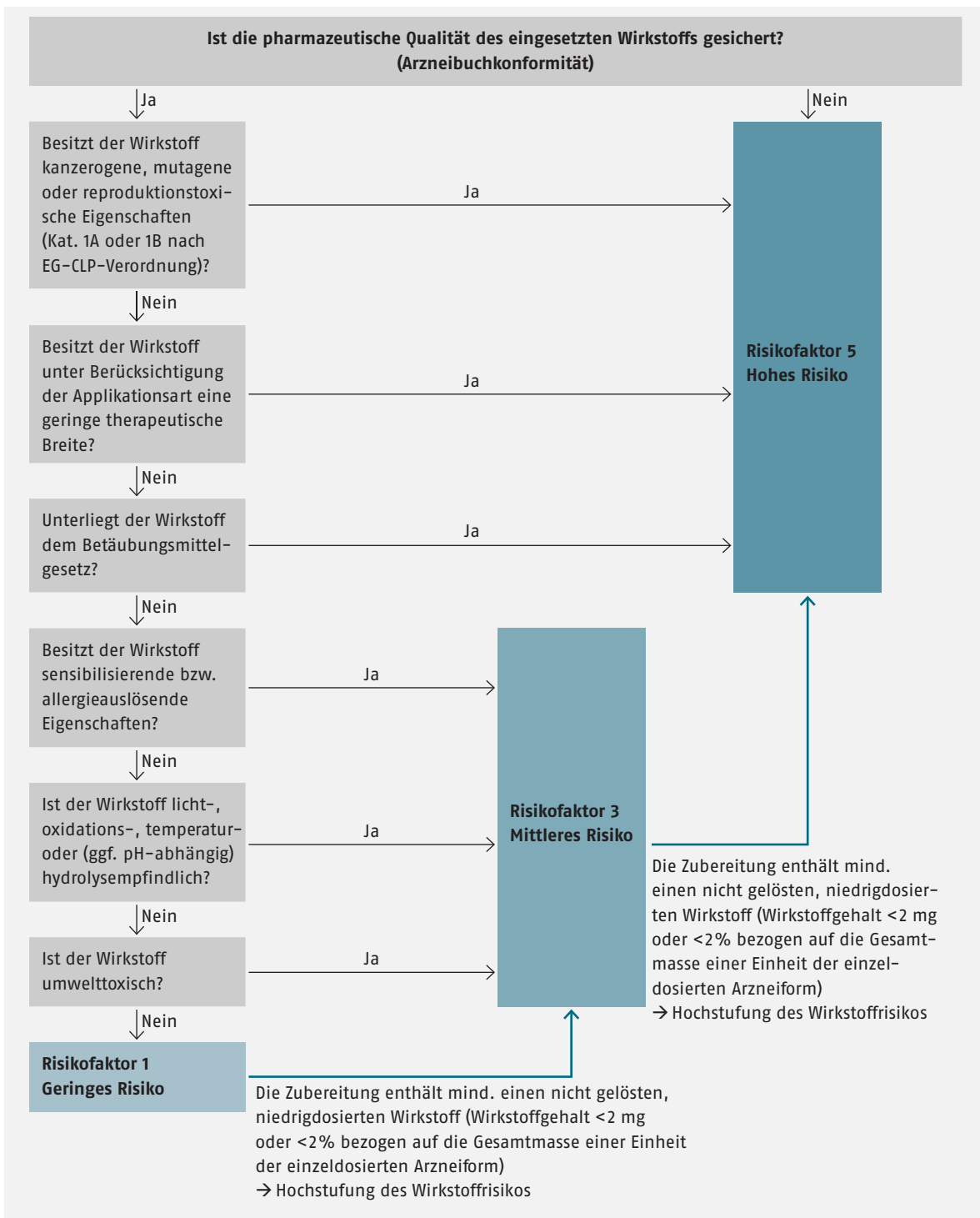
Hauptrisikoträger eines Arzneimittels ist der Wirkstoff selbst, dessen pharmakologische Wirkung in aller Regel untrennbar mit einem gewissen toxikologischen Potential einhergeht. Dem besonderen Stellenwert der inhä-

renten Wirkstoffrisiken wird durch eine Dynamisierung der Risikofaktoren Rechnung getragen. Es gibt daher nur drei Gruppen, deren Risikofaktoren sich jeweils um zwei Zähler unterscheiden:

▣ **Tab. 2.3** Risikofaktoren für die Bewertung der inhärenten Risiken eines Wirkstoffs (modifiziert nach Europarat 2011)

Inhärente Risiken des Wirkstoffs	Risikofaktor
Hohes Risiko	5
Mittleres Risiko	3
Geringes Risiko	1

Bei der Einstufung des Risikos eines Wirkstoffs werden mindestens folgende Kriterien berücksichtigt: pharmazeutische Qualität (Arzneibuchkonformität), Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität, therapeutische Breite, Betäubungsmittel, Allergierisiko, Umwelttoxizität, Stabilität (Licht, Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert), Dosierung



• Abb. 2.2 Schema für die Bewertung der inhärenten Risiken eines Wirkstoffs

2.3.1 Risikofaktoren chemisch definierter Wirkstoffe

Bei der Einstufung des inhärenten Risikos eines Wirkstoffs sind mehrere Kriterien zu berücksichtigen, die sich im Wesentlichen aus der Resolution des Europarats (Europarat, 2011) ableiten. Einen Überblick gibt das Schema in [Abb. 2.2](#). In Einzelfällen kann es sinnvoll oder notwendig sein, auch andere Wirkstoffeigenschaften zu berücksichtigen. Eine individuelle Anpassung ist daher jederzeit möglich, in einigen Fällen vielleicht sogar unumgänglich.

In [Tab. 2.4](#) sind die auf Grundlage des vorausgehenden Schemas ermittelten Risikofaktoren für rund 200 häufig in Defekturarzneimitteln verarbeitete Wirkstoffe gelistet.

Enthält eine Zubereitung mehrere Wirkstoffe, so ist für die Gesamtbeurteilung des Arzneimittels nur der Wirkstoff mit dem höchsten Risikofaktor maßgeblich. Bei Defekturarzneimitteln, die keinen Wirkstoff enthalten (z. B. Herstellung von Basiscreme DAC im Voraus zur späteren Wirkstoffearbeitung), wird das inhärente Wirkstoffrisiko standardmäßig mit dem Risikofaktor 1 bewertet.

Tab. 2.4 Ermittlung der Risikofaktoren für das inhärente Risiko von häufig in Defekturarzneimitteln verwendeten Wirkstoffen

Wirkstoff	Monographie	CMR-Substanz	Therap. Breite	Betäubungsmittel	Sensibilisierung	Instabilität	Umweltgefährlich	Risikofaktor
Acetylcystein	Ph. Eur.					x		3
Acetylsalicylsäure	Ph. Eur.					x		3
Alfatradiol (17 α -Estradiol)	DAC	x				x		5
Allantoin	Ph. Eur.							1
Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	DAB							1
Aluminiumtrichlorid-Hexahydrat	Ph. Eur.							1
Ambroxolhydrochlorid	Ph. Eur.							1
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid	DAC					x		3
Ammoniumbituminosulfonat (Ichthyol)	Ph. Eur.							1
Amphetaminsulfat	Ph. Eur.			x				5
Amphotericin B	Ph. Eur.					x		3
Atropin	Ph. Eur.					x		3
Azelainsäure	DAC							1
Bacitracin	Ph. Eur.					x		3
Beclometasondipropionat	Ph. Eur.	x				x		5
Benzalkoniumchlorid	Ph. Eur.						x	3
Benzocain	Ph. Eur.				x	x		3
Benzoylperoxid	Ph. Eur.				x			3
Benzylalkohol	Ph. Eur.					x		3
Benzylbenzoat	Ph. Eur.					x	x	3
Betamethasondipropionat	Ph. Eur.	x				x		5

■ **Tab. 2.4** Ermittlung der Risikofaktoren für das inhärente Risiko von häufig in Defekturzneimitteln verwendeten Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	Monographie	CMR-Substanz	Therap. Breite	Betäubungsmittel	Sensibilisierung	Instabilität	Umweltgefährlich	Risikofaktor
Betamethasonvalerat	Ph. Eur.	x				x		5
Budesonid	Ph. Eur.					x		3
Butylscopolaminiumbromid	Ph. Eur.							1
Campher	Ph. Eur.							1
Capsaicinoide	DAC				x			3
Captopril	Ph. Eur.				x			3
Carbachol	Ph. Eur.							1
Cetylpyridiniumchlorid	Ph. Eur.						x	3
Chinidinsulfat	Ph. Eur.		x					5
Chininhydrochlorid	Ph. Eur.		x		x			5
Chininsulfat	Ph. Eur.		x		x			5
Chloralhydrat	Ph. Eur.					x		3
Chloramin T (Tosylchloramid-Natrium)	Ph. Eur.				x	x		3
Chloramphenicol	Ph. Eur.	x				x		5
Chlorhexidindiacetat	Ph. Eur.					x	x	3
Chlorhexidindigluconat-Lsg. 20 %	Ph. Eur.					x		3
Chlortetracyclinhydrochlorid	Ph. Eur.					x		3
Ciclopiroxolamin	Ph. Eur.				x	x	x	3
Ciclosporin	Ph. Eur.	x	x					5
Ciprofloxacinhydrochlorid	Ph. Eur.							1
Citronensäure, wasserfrei	Ph. Eur.							1
Clindamycindihydrogenphosphat	Ph. Eur.					x		3
Clindamycinhydrochlorid	Ph. Eur.					x		3
Clioquinol	Ph. Eur.				x	x		3
Clobetasolpropionat	Ph. Eur.	x				x		5
Clotrimazol	Ph. Eur.							1
Cocainhydrochlorid	Ph. Eur.	x		x	x	x		5
Codein	Ph. Eur.			x	x	x		5
Codeinphosphat-Hemihydrat	Ph. Eur.			x	x	x		5
Coffein	Ph. Eur.							1

■ **Tab. 2.4** Ermittlung der Risikofaktoren für das inhärente Risiko von häufig in Defekturzneimitteln verwendeten Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	Monographie	CMR-Substanz	Therap. Breite	Betäubungsmittel	Sensibilisierung	Instabilität	Umweltgefährlich	Risikofaktor
Colchicin	Ph. Eur.	x	x			x		5
Colecalciferol (Vitamin D ₃)	Ph. Eur.					x		3
Colistinsulfat	Ph. Eur.					x		3
Cromoglicinsäure-Natrium	Ph. Eur.				x			3
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	Ph. Eur.					x		3
Dequaliniumchlorid	Ph. Eur.							1
Dexamethason	Ph. Eur.	x				x		5
Dexamethasonacetat	Ph. Eur.	x				x		5
Dexpanthenol	Ph. Eur.							1
Diclofenac-Natrium	Ph. Eur.							1
Digitoxin	Ph. Eur.		x			x		5
Digoxin	Ph. Eur.		x			x		5
Diltiazemhydrochlorid	Ph. Eur.					x		3
Dimethylsulfoxid	Ph. Eur.							1
Diphenhydraminhydrochlorid	Ph. Eur.					x		3
Dithranol	Ph. Eur.				x	x		3
Doxepinhydrochlorid	Ph. Eur.		x					5
Doxycyclin	Ph. Eur.							1
Doxylaminsuccinat	Ph. Eur.							1
Dronabinol	USP/DAC			x		x		5
Econazolnitrat	Ph. Eur.							1
Enalaprilmaleat	Ph. Eur.							1
Eosin-Dinatrium	Ph. Franc.							1
Epinephrinhydrochlorid	Ph. Eur.							1
Erythromycin	Ph. Eur.				x	x		3
17 α -Estradiol (Alfatradiol)	DAC	x				x		5
Estradiolbenzoat	Ph. Eur.	x				x		5
17 β -Estradiol-Hemihydrat	Ph. Eur.	x				x		5
Estriol	Ph. Eur.	x						5
Ethacridinlactat-Monohydrat (Rivanol)	Ph. Eur.					x		3

■ **Tab. 2.4** Ermittlung der Risikofaktoren für das inhärente Risiko von häufig in Defekturzneimitteln verwendeten Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	Monographie	CMR-Substanz	Therap. Breite	Betäubungsmittel	Sensibilisierung	Instabilität	Umweltgefährlich	Risikofaktor
Ethanol	Ph. Eur.							1
Fluorescein-Natrium	Ph. Eur.							1
5-Fluorouracil	Ph. Eur.	x				x		5
Fuchsin	DAC	x				x		5
Furosemid	Ph. Eur.	x				x		5
Fusidinsäure	Ph. Eur.					x		3
Gentamicinsulfat, dermal	Ph. Eur.				x			3
Gentamicinsulfat, systemisch	Ph. Eur.		x		x			5
Gentianaviolett (Methylosaniliniumchlorid)	Ph. Eur.						x	3
Glucose	Ph. Eur.							1
Glyceroltrinitrat-Lösung 1 %	Ph. Eur.							1
Glycolsäure-Lösung < 70 %	DAC							1
Griseofulvin	Ph. Eur.	x			x			5
Harnstoff	Ph. Eur.					x		3
Heparin-Natrium	Ph. Eur.							1
Hydrochinon	DAC				x	x	x	3
Hydrochlorothiazid	Ph. Eur.					x		3
Hydrocortison	Ph. Eur.	x				x		5
Hydrocortisonacetat	Ph. Eur.	x				x		5
8-Hydroxychinolinsulfat-Kaliumsulfat	DAB					x		3
8-Hydroxychinolinsulfat-Monohydrat	Ph. Helv.					x		3
Ibuprofen	Ph. Eur.							1
Ichthyol (Ammoniumbituminosulfonat)	Ph. Eur.							1
Indometacin	Ph. Eur.					x		3
Iod	Ph. Eur.						x	3
Isosorbiddinitrat	Ph. Eur.							1
Kaliumiodid	Ph. Eur.							1
Kaliumpermanganat	Ph. Eur.					x	x	3
Kanamycinsulfat	Ph. Eur.	x						5
Ketoconazol	Ph. Eur.	x					x	5

▣ **Tab. 2.4** Ermittlung der Risikofaktoren für das inhärente Risiko von häufig in Defekturazneimitteln verwendeten Wirkstoffen (Fortsetzung)

Wirkstoff	Monographie	CMR-Substanz	Therap. Breite	Betäubungsmittel	Sensibilisierung	Instabilität	Umweltgefährlich	Risikofaktor
Kohle, medizinische	Ph. Eur.							1
Levomethadonhydrochlorid	Ph. Eur.	x		x		x		5
Lidocain, dermal	Ph. Eur.							1
Lidocain, systemisch	Ph. Eur.		x					5
Lidocainhydrochlorid, dermal	Ph. Eur.							1
Lidocainhydrochlorid, systemisch	Ph. Eur.		x					5
Macrogol 400	Ph. Eur.							1
Macrogol 4000	Ph. Eur.							1
Menthol	Ph. Eur.					x		3
Metamizol-Natrium	Ph. Eur.							1
Methadonhydrochlorid	Ph. Eur.	x		x		x		5
Methotrexat	Ph. Eur.	x	x			x		5
Methoxsalen (8-Methoxypsoralen)	DAC					x		3
Methylrosaniliniumchlorid (Gentianaviolett)	Ph. Eur.						x	3
Methylsalicylat	Ph. Eur.							1
Metronidazol	Ph. Eur.					x		3
Miconazol	Ph. Eur.				x			3
Miconazolnitrat	Ph. Eur.				x			3
Milchsäure	Ph. Eur.							1
Minoxidil	Ph. Eur.					x		3
Mometasonfuroat	Ph. Eur.	x						5
Morphinhydrochlorid	Ph. Eur.			x	x	x		5
Morphinsulfat	Ph. Eur.			x	x	x		5
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	Ph. Eur.							1
Naphazolinhydrochlorid	Ph. Eur.							1
Naproxen	Ph. Eur.							1
Natriumchlorid	Ph. Eur.							1
Natriumvalproat	Ph. Eur.	x	x					5
Neomycinsulfat	Ph. Eur.				x			3