

Positionspapier der DPhG-Expertengruppe „Medizinischer Cannabis“

Qualitätskontrolle und Chargenzertifizierung von medizinischen Cannabisblüten zur Abgabe in Apotheken in Deutschland

Einleitung und Ausgangssituation

Das vorliegende Papier adressiert medizinische Cannabisblüten, die von den zuständigen Behörden für die Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln als Bulk-Arzneimittel klassifiziert werden. Einzelne Behörden haben bisher Cannabisblüten als Wirkstoffe kategorisiert, jedoch angekündigt, diese Verwaltungspraxis zu ändern. Dazu gehört die Regierung von Oberbayern.

Damit dürften in Zukunft die Überwachungsbehörden medizinische Cannabisblüten einheitlich als intermediäre Arzneimittel („Bulk-Arzneimittel“) auffassen, was der Sichtweise des BfArM als Bundesoberbehörde in Deutschland entspricht. Folgt man dieser Kategorisierung über die Wertschöpfungskette, wird der Anbau des pflanzlichen Ausgangsmaterials als GACP-pflichtig bewertet. Im Annex 7 des EU-GMP-Leitfadens wird die Abgrenzung zwischen Verarbeitungsschritten nach der Ernte, die unter GACP stattfinden und solchen, die unter GMP erfolgen, als eine Obliegenheit des Inhabers der GMP-Herstellungserlaubnis definiert. Diese Festlegung wird dabei nur dann sachgerecht sein, wenn sie risikobasiert erfolgt. Dabei sollte die Ernte den Abschluss der GACP-Phase bilden, während alle folgenden Arbeitsschritte, die der Post-harvest-Phase zuzuordnen sind, unter GMP-Bedingungen zu erfolgen haben. Da die Trocknung bei der Herstellung von Cannabisblüten sicher der Schritt ist, der wegen des Einflusses auf die mikrobiologische Qualität der Blüten mit der größten Gefährdung von Patienten verbunden ist, besteht in der Fachöffentlichkeit weitgehender Konsens, dass die GMP-Herstellung der Cannabisblüten spätestens mit der initialen Trocknung beginnt. Auch andere Verarbeitungsschritte nach der Ernte können einen erheblichen Einfluss auf die Qualität der Blüten haben und müssen deshalb unter GMP erfolgen. Das gilt beispielsweise für Verarbeitungsschritte, die zur Reinigung der Blüten („Trimmen“) angewendet werden,

Bei Zubereitungen aus Cannabisblüten, wie beispielsweise Extrakten und Destillaten, ist die Sichtweise der Abgrenzung zwischen Wirkstoffherstellung und Herstellung des (Bulk)Arzneimittels nicht einheitlich. Es erscheint jedoch sachgerecht, dass – wie bei anderen pflanzlichen Wirkstoffen auch – spätestens die eigentliche Extraktion unter GMP erfolgen muss. In jedem Fall werden die Extrakte durch die Herstellungsschritte in der Apotheke (z. B. Wiegen, Zerteilen, Abmessen, Abfüllen, Abpacken und Kennzeichnen) zum Rezeptur- oder Defekturarzneimittel.

Bei einer Einfuhr von Arzneimitteln aus einem Drittland ist für Arzneimittel eine Erlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG erforderlich. Diese Einfuhrerlaubnis ist bei der zuständigen Behörde zu beantragen, da dabei nicht zwischen Arzneimitteln und Fertigarzneimitteln unterschieden wird. Bezüglich der zu importierenden Medizinal-Cannabisblüten muss mitgeteilt (beantragt) werden, welche Sorten von Cannabisblüten importiert werden. Weiterhin ist ein Zertifikat

nach § 72a Abs. 1 Nr. 2 AMG erforderlich, mit dem die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bescheinigt, dass die GMP-Anforderungen eingehalten werden. Dies setzt eine Inspektion in dem betreffenden Drittstaat voraus. Auch bei Staaten, mit denen es Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung von GMP-Zertifikaten gibt (MRA-Staaten), wie z. B. Kanada, kommt eine Bescheinigung nach § 72a Abs. 1 Nr. 1 AMG regelmäßig nicht infrage, weil Cannabis dort nicht der lokalen arzneimittelrechtlichen Gesetzgebung unterliegt und eine Bescheinigung durch die lokale Behörde daher nicht ausgestellt wird. Als Voraussetzung für eine Einfuhrerlaubnis ist daher in diesem Fall bei der zuständigen Überwachungsbehörde/Bezirksregierung die Durchführung einer Inspektion zu beantragen, sofern nicht aus einem anderem EU-Mitgliedstaat ein auf einer Inspektion beruhendes Zertifikat vorliegt. Diese Zertifikate sind alle in der EudraGMDP-Datenbank öffentlich einsehbar. Es gibt auch MRA-Staaten, in denen die Verarbeitung der Cannabisblüten unter GMP mit einer entsprechenden lokalen Herstellungserlaubnis erfolgt (Australien, Neuseeland und die Schweiz). In diesen Fällen erfolgt eine Anerkennung der lokalen Erlaubnisse basierend auf dem bestehenden MRA in der EU.

Der nach Deutschland importierende und in die Apotheken vertreibende Betrieb muss eine Großhandelserlaubnis besitzen (auch für Importe aus EU-Ländern). Diese muss mit der Einfuhrerlaubnis bei der zuständigen Überwachungsbehörde/Bezirksregierung beantragt werden. Sofern eine Einfuhrerlaubnis vorhanden ist, bildet diese auch die Großhandelstätigkeit gemäß § 52a Abs. 6 AMG mit ab. Die Erlaubnis zur Einfuhr von Arzneimitteln gem. § 72 Abs. 1 AMG schließt also den Großhandel mit den durch die Einfuhrerlaubnis abgedeckten Arzneimitteln ein.

§ 4 des Medizinal-Cannabisgesetzes (MedCanG) legt fest, dass zum Umgang mit Cannabis zu medizinischen oder medizinisch-wissenschaftlichen Zwecken eine Erlaubnis erforderlich ist. Diese ist in allen Fällen zusätzlich bei der Bundesopiumstelle im BfArM zu beantragen. Die Erlaubnis wird der entsprechenden Firma, Einrichtung etc. für die jeweilige Betriebsstätte und den benötigten Umfang des Medizinal-Cannabisverkehrs erteilt. Die Erteilung der Erlaubnis erfolgt unabhängig von den vorstehenden arzneimittelrechtlichen Erlaubnissen und Fragestellungen im Kontext einer GMP-konformen Herstellung; deshalb wird diese Thematik im vorliegenden Positionspapier nicht weiter betrachtet.

„GMP-washing“

In zunehmenden Maßen werden Blüten importiert, die als pflanzliche Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Zubereitungen deklariert sind. Solche Blüten wurden nicht unter GMP (manchmal sogar ohne GACP) gewonnen. Es handelt sich häufig um nicht sachgerecht bzw. nicht vollständig getrocknete Blüten, die in großen Gebinden gelagert und transportiert werden. Im EU-Binnenraum erfolgt nach dem Import ein Nachtrocknen oder andere Herstellungsschritte, wie Sieben oder Homogenisieren, in einem Betrieb mit einer GMP-Herstellungserlaubnis, um diese Blüten als „GMP-Blüten“ in den Verkehr bringen zu können. Anders als beim Import angegeben, werden diese Blüten dann nicht weiter zu Zubereitungen verarbeitet, sondern als unter GMP hergestellte Cannabisblüten deklariert und als Bulk-Arzneimittel vertrieben. Dieser Vorgang wird als „GMP-washing“ bezeichnet. Einzelne Behörden in der EU und auch in Deutschland tolerieren diesen Vorgang offensichtlich, obwohl damit ein hohes Risiko einer Verkeimung während des Transportes der nicht

vollständig getrockneten Blüten verbunden ist (siehe Ausführungen im folgenden Abschnitt zu Risiken). Es mehren sich deshalb Fälle von Reklamationen zu verschimmelten Cannabisblüten in Apotheken. Ein Spannungsfeld ergibt sich dadurch, dass Schimmelnester meist im Inneren der Blütenstände bestehen und diese nicht in der Apotheke, sondern erst beim Patienten erkannt werden. Dies wiederum führt zu einer Grauzone, in der versucht wird, solche Blüten mit unterschiedlichen, nicht selten nicht angemessen qualifizierten Verfahren zu dekontaminieren. Als eine Grauzone muss das deshalb betrachtet werden, weil derartige Behandlungen häufig nicht transparent deklariert werden. Sie lassen sich jedoch indirekt antizipieren, wenn Blüten, die als unbestrahlt deklariert sind, nicht plausible Befunde zur Mikrobiologie aufweisen (zu geringe Keimzahlen; insbesondere für Pilze).

Obliegenheiten bei der Qualitätskontrolle in der EU

Für Cannabisblüten oder der daraus hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen als Arzneimittel muss eine Qualitätsprüfung im Sinne von § 14 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) und eine Freigabe gemäß § 16 AMWHV erfolgen. Dies ergibt sich aus § 17 Abs. 1 AMWHV. Da eine vollständige Prüfung in der Apotheke in der Regel nicht möglich sein wird, kann sie alternativ in einem externen Labor erfolgen, das die Anforderungen aus § 6 Abs. 3 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) erfüllen muss. Diese Prüfung kann u.a. durch die eindeutigen Vorgaben zu den zulässigen Prüfstätten im § 6 Abs. 3 ApBetrO nicht durch Prüfungen außerhalb der EU ersetzt werden – auch dann nicht, wenn das Labor im Drittland über ein GMP-Zertifikat nach § 72a Abs. 1 S. 1 Nr. 2 AMG verfügt, da die AMWHV eine Prüfung im Geltungsbereich des AMG vorsieht. Dennoch erhalten freigebende QPs in Deutschland Apotheken nicht selten Zertifikate, in denen ausgewiesen ist, dass einzelne Prüfergebnisse von Prüfungen in Laboren außerhalb der EU übernommen wurden. Solche Zertifikate bringen QPs in eine schwierige Situation, weil die Freigabe nicht AMWHV-konform erfolgen kann. Apotheken dürfen derartige Zertifikate, die häufig aus EU-Drittländern stammen, nicht akzeptieren.

Das Prüfzertifikat („Certificate of Analysis, CoA“) sollte mindestens folgende Angaben enthalten¹:

- Bezeichnung des Arzneimittels
- Angewandte Prüfvorschrift
- Chargenbezeichnung und Herstellungsdatum
- Prüfinstitution (mit Bezug auf § 6 Abs. 3 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO))
- Akzeptanzkriterien und Prüfergebnisse
- Datum der Prüfung
- Name des für die Prüfung Verantwortlichen (vornehmlich der Sachkundigen Person, Qualified Person [QP])
- Bestätigung einer GMP-konformen Herstellung und Angabe des/der Produktionsbetriebs/e

¹ Cyran W (Begr.), Rotta C (Hrsg.). Apothekenbetriebsordnung – Kommentar. 5. Aufl. inkl. 4. Akt.Lfg., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2022

Ist das Prüfzertifikat sachgerecht und vollständig, muss in der Apotheke dann nur noch die Identität geprüft werden. Bei der Überprüfung der Zertifikate sind folgende Aspekte wichtig:

Prüfergebnisse und Angaben der erforderlichen Qualität

Damit sind die Ergebnisse (Messwerte) der einzelnen durchgeführten Prüfungen gemeint. Ergeben einzelne Prüfergebnisse, dass das Arzneimittel von mangelhafter Qualität ist und deshalb die Bestätigung für ein gültiges Prüfzertifikat nicht ausgestellt werden darf, so ist das Arzneimittel nicht verkehrsfähig.

Datum der Prüfung

Das Datum der Prüfung ist für die Beurteilung der Qualität des Arzneimittels bei der Lagerung von Bedeutung sowie für die Frage, wann die Prüfung wiederholt werden muss. Es muss unverschlüsselt angegeben sein¹.

Name des für die Prüfung Verantwortlichen

Der für die Prüfung Verantwortliche des Betriebs oder der Sachverständige hat zu bescheinigen, dass das Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweist, muss also im Prüfzertifikat seinen Namen angeben. Allerdings ist es organisatorisch nicht möglich, dass der für die Prüfung Verantwortliche auf jedem Prüfprotokoll seinen Namen handschriftlich angibt. Aus diesem Grund genügt die gedruckte Angabe des Namens. Dabei sollte jedoch auch die Funktion dieser Person im Betrieb angegeben sein (z. B. Kontrollleiter). Vor Ort kann die zuständige Überwachungsbehörde, gegebenenfalls stichprobenweise, die Originale der Prüfprotokolle, auf denen der Name handschriftlich angegeben sein muss, einsehen. Im Übrigen muss erkennbar sein, ob das Zertifikat von einem Betrieb, einer Apotheke oder einem Sachverständigen ausgestellt worden ist¹.

Mögliche weitere Prüfpflichten

Nach § 6 Abs. 3 Satz 4 ist in der Apotheke „mindestens“ die Identität des Arzneimittels festzustellen. Daraus folgt, dass über den Identitätsnachweis hinaus weitere Prüfungen durchzuführen sind, wenn dies aus pharmazeutischer Sicht erforderlich erscheint. Bestehen Anhaltspunkte dafür, dass die erforderliche Qualität z. B. durch klimatische Einflüsse, Transportschäden oder Kontamination beeinträchtigt wurde, sind weitere Prüfungen unabdingbar. Auch wenn zwischen dem Datum der Prüfung für die Zertifikatserstellung und dem Eingang der Ware in der Apotheke ein längerer Zeitraum verstrichen ist, können über die Identitätsprüfung hinausgehende Kontrollen erforderlich sein.

Zertifizierung durch eine Sachkundige Person und Chargenfreigabe

Die Zertifizierung und Chargenfreigabe werden im Annex 16 des EU-GMP-Leitfadens adressiert. In den Ausführungen zum Anwendungsbereich ist im Annex konstatiert: „Dieser Anhang enthält Leitlinien über die Zertifizierung durch eine sachkundige Person (QP) und die Chargenfreigabe von Arzneimitteln, für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb der Europäischen Union (EU) vorliegt, oder die für den Export bestimmt sind.“ Daraus ergibt sich formal, dass der Annex 16 nicht für die Zertifizierung und Chargenfreigabe für Cannabisblüten als Arzneimittel im strengen Sinne anwendbar ist, da es sich dabei nicht um zugelassene Arzneimittel handelt, sondern um solche, die im Rahmen eines

„individuellen“ Heilversuchs von Ärzten verordnet werden und basierend auf diesen Verordnungen von Apotheken als Rezepturarzneimittel an Patienten abgegeben werden.

Dennoch erwarten in der Praxis Behörden bei Cannabisblüten regelmäßig eine Zertifizierung und Chargenfreigabe in Anlehnung an die Prinzipien des Annex 16, insbesondere im Rahmen von § 72a AMG für importierte Chargen. Dies betrifft u. a.:

- Prüfung der Arzneibuchkonformität (Ph. Eur. Monographie „Cannabisblüten“) und die Ausstellung eines auf den Qualitätsattributen der Monographie und den übrigen Anforderungen des Arzneibuchs beruhenden Zertifikates
- Bewertung der entsprechenden Prüfergebnisse
- Bewertung der ausgewiesenen Haltbarkeitsfristen
- Bewertung von Abweichungen
- Dokumentierte Freigabeentscheidung
- Rückverfolgbarkeit der Chargen

Die Freigabe erfolgt daher als fachliche Chargenfreigabe durch die verantwortliche Sachkundige Person unter Umsetzung der Annex-16-Prinzipien als „Best Practice“, um den behördlichen Erwartungen zu entsprechen. Diese Vorgehensweise erscheint sachgerecht. Dennoch ergeben sich wegen der fehlenden verbindlichen Regelungen Unterschiede in der Verwaltungspraxis einzelner Überwachungsbehörden und damit auch Unsicherheiten für Sachkundige Personen, Apotheken, Ärzte und Patienten gleichermaßen.

Im Folgenden werden diese Unsicherheiten adressiert, und es werden Vorschläge für eine „Best Practice“ gemacht. Diese soll nicht nur einer Vereinheitlichung der Verwaltungspraxis dienen, sondern auch der Patientensicherheit.

Risiken bei Blüten, die nicht unter GMP getrocknet und weiterverarbeitet wurden

Umfassende Übersichtsarbeiten zum Kontaminationsrisiko von Cannabisblüten mit Pilzen und Mykotoxinen^{2,3} machen deutlich, dass ein erhebliches Risiko für eine Kontamination mit Pilzen besteht. Dieses Risiko lässt sich durch Hygienemaßnahmen bei der Kultivierung und bei der weiteren Verarbeitung deutlich reduzieren. Kritisch sind hierbei die Lagerung und der Transport nach der Ernte sowie vor allem die Trocknung. Erfolgt die Trocknung nicht sachgerecht und/oder vollständig, besteht zudem die Gefahr einer sekundären Verkeimung, also einer Vermehrung der Pilze nach der Trocknung, ggf. auch in bereits konfektionierten Gebinden. Wie in der Einleitung zu diesem Positionspapier bereits konstatiert, häufen sich Fälle von Reklamationen zu verschimmelten Cannabisblüten in Apotheken.

² Gwinn, K.D., Leung, M.C.K., Stephens, A.B. und Punja, Z.K. (2023). Fungal and mycotoxin contaminants in cannabis and hemp flowers: implications for consumer health and directions for further research. Front. Microbiol. 14:1278189. doi: 10.3389/fmicb.2023.1278189.
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1278189/pdf>

³ McPartland JM, McKernan KJ. Contaminants of Concern in Cannabis: Microbes, Heavy Metals and Pesticides (2017). In: Chandra, S., Lata, H., et al. (Hrsg.). Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology. 457–474. Springer International Publishing, Cham, s.l.. doi:10.1007/978-3-319-54564-6_22.

Ein Spannungsfeld ergibt sich dadurch, dass Schimmelnester meist im Inneren der Blütenstände bestehen und diese nicht in der Apotheke, sondern erst beim Patienten erkannt werden. Möglicherweise fällt bei einigen Kultivaren ein Schimmelbefall nicht auf, weil dieser durch die zahlreichen Drüsenhaare an und in den Blütenständen maskiert wird. Ob das Auftreten von verschimmelten Blüten auch mit der zunehmend praktizierten Dampferkeimung zusammenhängt, ist unklar. Es besteht zumindest ein erhebliches Risiko, dass vor allem bei bestimmten Kultivaren mit sehr kompakten Blütenständen der Dampf nicht in den inneren Teil der Blütenstände gelangt und dass gerade dort Keime persistieren. Gleichzeitig besteht bei solchen Blütenständen das Risiko, dass Wasser im Inneren der Blütenstände verbleibt und sekundäres Wachstum ermöglicht. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das in zunehmendem Maße praktizierte „GMP-washing“ ein Grund für Schimmelbefall ist. Die im Ursprung häufig nicht vollständig und/oder sachgerecht ohne angemessene qualitätssichernde Maßnahmen getrockneten Blüten werden in großen Gebinden gelagert und transportiert. Es ist unverständlich, warum derartige Praktiken von Behörden in der EU und auch in Deutschland toleriert werden. Den freigebenden QPs bei den Großhändlern ist dieser Sachverhalt bekannt; dennoch erfolgt in vielen Fällen eine Freigabe, mit der eine Gefährdung von Patienten verbunden ist. Das gilt insbesondere dann, wenn in den Spezifikationen die mikrobiologischen Grenzwerte nach Ph. Eur. Kapitel 5.1.8, Kategorie C spezifiziert sind. Für Cannabisblüten gibt es in der Ph. Eur. bisher keine direkt anwendbaren Grenzwerte. Das Kapitel 5.1.8 „Mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneimitteln zum Einnehmen“ gilt zwar für pflanzliche Produkte, jedoch nur für solche, die oral verabreicht werden. Dafür gibt es einen guten Grund, nämlich die Abtötung von Mikroorganismen bei der Magenpassage. Eine orale Verabreichung ist bei Cannabisblüten nur selten der Fall; diese werden in der Regel inhalativ verabreicht. Damit gilt formal das Kapitel 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen“, das international harmonisiert ist und die Obliegenheiten für Inverkehrbringer hinsichtlich der mikrobiologischen Qualität von Arzneimitteln definiert. In diesem Kapitel fehlen allerdings Anforderungen für Produkte, die zum Verdampfen bestimmt sind. In Ermangelung solcher spezifischen Anforderungen werden von den Behörden mitunter die Anforderungen der Kategorie „Verabreichung durch Inhalation (besondere Anforderungen an flüssige Zubereitungen zur Vernebelung)“ gemäß Ph. Eur., Kapitel 5.1.4, herangezogen. Dies sind die strengsten Anforderungen, die für nicht parenteral verabreichte Arzneimittel gelten. Diese sind deshalb so streng, weil die unter diese Kategorie fallenden Arzneimittel oder Verabreichungswege auf Aerosolen oder mikronisierten Pulvern des Arzneimittels selbst basieren. Aufgrund ihres direkten Eintritts in die Atemwege und die Lunge ist eine solche Verabreichung mit einem hohen Risiko verbunden. Bei der Verdampfung erfolgt jedoch keine direkte Verabreichung, sondern das durch Erhitzen der Blüten entstehende Aerosol wird durch Inhalation verabreicht. Dass dies zu einer Verringerung der Keimzahlen führt, kann angenommen werden, ist jedoch noch nicht nachgewiesen. In einer Studie⁴ wurde gezeigt,

⁴ Sopovski DS, Han J, Stevens-Riley M, Wang Q, Erickson BD, Oktem B, Vanlandingham M, Taylor CL, Foley SL. (2023) Investigation of microorganisms in cannabis after heating in a commercial vaporizer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12. DOI=10.3389/fcimb.2022.1051272

dass zumindest das Erhitzen der Blüten in der Verdampfungskammer von CE-zertifizierten Verdampfern, wie sie üblicherweise in Apotheken verwendet werden, nicht zu einer signifikanten Verringerung der Keimzahlen führt. In dieser Situation ergibt sich insgesamt eine Verpflichtung der Inverkehrbringer, risikobasiert angemessene Spezifikationen zu erstellen und mikrobielle Kontamination so weit wie möglich zu vermeiden. Dem wird sicher nicht durch die Anforderungen der Kategorie C des Kapitels 5.1.8 (TYMC < 10⁴ KBE g⁻¹) Genüge getan. Bei der Erstellung einer angemessenen Spezifikation muss das Risiko einer Kontamination mit *Aspergillus spp.* bei der Bewertung und Festsetzung angemessener Keimzahlen berücksichtigt werden. Das diesbezügliche Risiko steigt bei der Akzeptanz von höheren Keimzahlen (TYMC < 10² KBE g⁻¹) erheblich. Das Einatmen von mit *Aspergillus spp.* kontaminiertem Cannabis kann schwerwiegende Folgen haben, wenn Sporen oder Keime nicht abgetötet werden; insbesondere bei immungeschwächten Patienten besteht das Risiko opportunistischer Lungeninfektionen durch eingeatmete Schimmelpilze⁵. Die Problematik wird auch in einer Publikation aus der Expertengruppe der DPhG adressiert⁶.

Dekontamination

Im Lichte der vorliegenden Risiken und Keimbelastungen, die aus dem „GMP-washing“ resultieren können, werden Cannabisblüten inzwischen immer häufiger dekontaminiert. Dabei kann man sich auf den Standpunkt stellen, dass Dekontamination sicher nicht die Ultima Ratio ist, sondern stattdessen umfassende Hygienemaßnahmen erforderlich sind, um Cannabisblüten mit einer angemessenen mikrobiologischen Qualität herzustellen. Mit angemessenen Hygienemaßnahmen über die gesamte Wertschöpfungskette, angemessene Lager- und Verarbeitungszeiten sowie geeigneten Packmitteln und Transportbedingungen lassen sich durchaus Blüten produzieren, die die Kategorie B des Kapitels 5.1.8 (TYMC < 10² KBE g⁻¹) erfüllen. Grundlegende, qualitätssichernde Maßnahmen sind auch deshalb unerlässlich, weil Dekontaminationsmaßnahmen nicht immer dazu führen, dass auch Pilzsporen, insbesondere *Aspergillus*-Sporen, abgetötet werden und ggf. das Risiko einer Bildung von Mykotoxinen nicht erkannt wird.

Das erste Dekontaminationsverfahren, das bei Cannabisblüten eingesetzt wurde, war die Behandlung mit ionisierenden Strahlen. Nach § 7 AMG sowie § 1 der „Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel“ (AMRadV) sind Cannabisblüten, die mit ionisierenden Strahlen behandelt wurden, in Deutschland nur mit einer entsprechenden Zulassung verkehrsfähig.

<https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.1051272>

⁵ Smith D (2024) Understanding Aspergillus Contamination in Cannabis Flowers and the Risks to Immunocompromised Individuals. Cannabis Science and Technology. November/December 2024 Volume 7 (6) 24-30.

<https://www.cannabissciencetech.com/view/understanding-aspergillus-contamination-in-cannabis-flowers-and-the-risks-to-immunocompromised-individuals>

⁶ Klippstein, K., Siebelmann, M., Veit, M. (2025) Cannabisblüten im Spannungsfeld mikrobiologischer Anforderungen. Pharmakon 13, 392-396.

Das BfArM hat dazu auf seiner Homepage ein Merkblatt publiziert und ein Antragsverfahren etabliert. Anträge muss der Inverkehrbringer stellen. Abgesehen von dem mit einer Bestrahlung verbundenen administrativen Aufwand, nimmt man damit das Risiko in Kauf, dass es durch die Bestrahlung der Blüten zu Veränderungen kommen kann, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ beeinflussen. In einem Vielstoffgemisch wie Cannabis ist es unmöglich, in letzter Konsequenz auszuschließen, dass Radiolyseprodukte einen Einfluss auf die Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit haben und zu beurteilen, ob die im Rahmen einer Zulassung zu generierenden Daten tatsächlich repräsentativ sind. Auch bei anderen Dekontaminationsverfahren kann die Bildung potenziell schädlicher Abbauprodukte nicht ausgeschlossen werden. Das gilt insbesondere für Behandlungen, bei denen reaktive Sauerstoffspezies entstehen können, wie bspw. die Behandlung mit Ozon oder Wasserstoffperoxid. Auch bei den neuerdings vermehrt eingesetzten Kaltplasmaverfahren werden reaktive Sauerstoffspezies gebildet. Diese können mit Terpenen und Cannabinoiden reagieren. Die möglicherweise bei der Dekontamination entstehenden Chinone, Endoperoxide und Epoxide sind potenziell genotoxisch und ggf. mutagen und zwar in Konzentrationen, die im ppm-Bereich und ggf. auch darunter liegen. Das alles führt zu Risiken und analytischen Herausforderungen in der Beurteilung der Risiken, die kaum beherrschbar sind.

Dekontaminationsverfahren, bei denen mit gespanntem Wasserdampf gearbeitet wird, implizieren solche Risiken nicht. Allerdings besteht hier das Problem, dass Wasser in den Blütenständen verbleibt und sich das Risiko einer sekundären Verkeimung erhöht. Alle Dekontaminationsverfahren implizieren ein Risiko, dass die Akkumulationsstrukturen, also die Drüsenhaare, beschädigt werden können. Das kann einerseits dazu führen, dass wertbestimmende Terpene verdampfen, aber auch, dass die oxidationsempfindlichen Cannabinoide schneller abgebaut werden.

Dekontaminationsverfahren sind grundsätzlich kritische Herstellungsschritte und müssen daher unter GMP durchgeführt werden. Sie erfordern nicht nur vollständig nach GMP qualifizierte Einrichtungen und Geräte⁷, sondern in Kombination mit der Leistungsqualifizierung auch eine vollumfängliche GMP-konforme Prozessvalidierung⁸ mit folgenden Elementen:

1. Prozessbezogene Zielparameter: Reproduzierbare Keimreduktion (diese muss an kontaminierten Blüten gezeigt werden; die log-Reduktion ist dabei an unterschiedlichen Chargen mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlicher Keimbelastung zu belegen).

2. Produktbezogene Zielparameter: Keine qualitätsmindernden Einflüsse auf Qualitätsmerkmale und -attribute (Akkumulationsstrukturen, wie Drüsenhaare; Cannabinoidgehalte, ggf. Terpenoide - jeweils Gehalt und Muster; Wassergehalt, ggf. Wasseraktivität; sekundäres Keimwachstum; Stabilitätsverhalten, ...).

⁷ Siehe dazu auch ZLG Aide-Mémoire 07121107 "Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen"

⁸ Siehe dazu auch ZLG Aide-Mémoire 07122901 Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Eine Dekontamination ist damit auch ein Teil der von der Sachkundigen Person im Rahmen der Chargenfreigabe zu zertifizierenden Herstellungsschritte.

In einer schwierigen Situation befinden sich externe Sachkundige Personen in Prüflaboren oder solche, die freiberuflich arbeiten. Ihnen stehen im Rahmen der Freigabe wichtige Informationen zur Verarbeitung und zu ggf. angewendeten Dekontaminationsverfahren häufig nicht, lückenhaft oder nur inkonsistent zur Verfügung.

Rückverfolgbarkeit

Im Lichte der vorstehenden Spannungsfelder erscheint es geboten, dass die freigebenden Sachkundigen Personen einen vollständigen Überblick über die Gewinnung der Cannabisblüten und die in der Wertschöpfungskette jeweils verfolgten qualitätssichernden Maßnahmen haben.

Zu Fragen und Antworten zu den guten Herstellungspraktiken (GMP) und den guten Vertriebspraktiken (GDP) gibt es ein Papier der EMA. Der Abschnitt über die Zertifizierung durch eine qualifizierte Person und die Chargenfreigabe gemäß Anhang 16 des EU-GMP-Leitfadens enthält eine Frage und Antwort zur Dokumentation der Rückverfolgbarkeit der Lieferkette⁹.

Die Frage:

Wie sollte die Rückverfolgbarkeit der Lieferkette des Wirkstoffs und des Arzneimittels dokumentiert werden, um die Chargenzertifizierung und -freigabe durch die qualifizierte Person zu unterstützen?

Antwort der EMA:

1. Um die Zertifizierungsanforderungen in Abschnitt 1 des EU-GMP-Leitfadens Anhang 16 zu erfüllen, muss die gesamte Herstellungs- und Lieferkette des Arzneimittels und seines Wirkstoffs dokumentiert und der qualifizierten Person zugänglich sein.
2. Die Aufzeichnungen zur Lieferkette sollten die Rückverfolgbarkeit gewährleisten, unverzüglich verfügbar sein und Aktivitäten wie Untersuchungen von Qualitätsmängeln, Produktrückrufe oder Anfragen von Behörden unterstützen.
3. Diese Aufzeichnungen sollten alle Stellen identifizieren, die gemäß der registrierten Lieferkette an der Herstellung jeder Charge beteiligt sind, einschließlich Lieferanten und ausgelagerte Dienstleistungen.
4. Darüber hinaus sollten gemäß den Kapiteln 1 und 5 des EU-GMP-Leitfadens Teil I die Risiken der Rückverfolgbarkeit in der Lieferkette formal bewertet, regelmäßig überprüft und durch geeignete Maßnahmen gemindert werden.

⁹ EMA: Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>

Zu 1 und 3.

Der QP sollten also alle Informationen zur gesamten Lieferkette zur Verfügung stehen:

- Der Anbaubetrieb und Informationen zu dem Qualitätssicherungssystem (GACP, GMP I oder II) sowie die dazu vorliegenden Zertifikate
- Betriebe, in denen eine Weiterverarbeitung erfolgt (Trocknung, Dekontamination, Mischen, Verpacken) und Informationen zu deren Qualitätssicherungssystem (GMP I oder II)
- Importierende und transportierende Betriebe und die vorliegenden diesbezüglichen Erlaubnisse.

Zu 2.

Alle Informationen unter 1. müssen jederzeit zugänglich sein.

Zu 4.

Es muss eine entsprechende Risikobewertung vorliegen.

Aus den zur Verfügung stehenden Informationen muss auch klar ersichtlich sein, ob niedrige Befunde der mikrobiologischen Prüfungen aus einer Dekontamination resultieren oder auf Hygienemaßnahmen im Anbau, einer sachgerechten, initial bereits vollständigen Trocknung sowie einer risikominimierenden Verpackung und angemessenen Transportbedingungen zurückzuführen sind. Das gilt insbesondere deshalb, weil minderwertige Blüten nur dann sicher erkannt werden können, wenn diese Informationen vorliegen. Das dient schließlich auch der Patientensicherheit, da Kontaminationsverfahren zusätzliche qualitätsmindernde Auswirkungen haben und Sachkundige Personen im Rahmen der Chargenfreigabe die Möglichkeit haben müssen, dieses Spannungsfeld zu bewerten.

Konformitätserklärung

Für Apotheken relevante Informationen zur Chargenfreigabe sollten ergänzend zum Analysenzertifikat in einer Konformitätserklärung („Certificate of Conformity, CoC“) zusammengefasst werden:

- Die Sachkundige Person zertifiziert im CoC, dass die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels gemäß den EU-GMP Vorgaben sowie entsprechend der Monographie Cannabis Flos Ph. Eur. erfolgt ist.
- Die zertifizierende Sachkundige Person kann sich dabei auf CoCs anderer Sachkundiger Personen, welche z. B. Teilherstellungsschritte zertifizieren, berufen, wenn sie die Lieferkette vollumfänglich, z. B. durch Audits, qualifiziert hat.
- Das CoC enthält alle relevanten Daten der Charge sowie häufig die Anzahl der freigegebenen Einheiten, das Herstellungsdatum sowie das Verfallsdatum. Es ist kein Ersatz für ein CoA.

Es ist nicht unüblich, dass CoA und CoC in einem Dokument zusammengefasst werden. Hier gilt, dass das Zertifikat alle Pflichtangaben eines rechtskonformen CoA sowie CoC enthält. Das Dokument muss in diesem Fall jedoch von der QP für die Chargenfreigabe unterschrieben werden, da nur sie eine Chargenzertifizierung durchführen kann.

Bewertung im Rahmen der Plausibilitätsprüfung für Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel sind gemäß AMG §21 (Abs. 2 Nr. 1a oder 1b) von der Zulassungspflicht ausgenommen. Sie werden auf Basis einer ärztlichen Verordnung durch eine Apotheke hergestellt und gemäß Verordnung an Patienten abgegeben. Für Rezepturarzneimittel findet keine Überprüfung von Daten zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch die zuständige Bundesoberbehörde statt. Die Verantwortung hinsichtlich der Herstellung liegt bei der Apotheke, inklusive der Identitätsprüfung aller Ausgangsstoffe und der vollständigen Sicherstellung der erforderlichen Qualität des Arzneimittels.

Nach § 7 Abs. 1b ApBetrO ist die Verordnung eines Rezepturarzneimittels vor der Herstellung von einem Apotheker nach pharmazeutischen Gesichtspunkten zu beurteilen (Plausibilitätsprüfung). Es ist zu prüfen, ob mit den Angaben auf dem Rezept ein Arzneimittel von ausreichender Qualität und Stabilität hergestellt und das vom Arzt verfolgte Therapieziel erreicht werden kann. Die Plausibilitätsprüfung muss insbesondere Folgendes berücksichtigen¹⁰:

- die Dosierung,
- die Applikationsart,
- die Art, Menge und Kompatibilität der Ausgangsstoffe untereinander sowie deren gleichbleibende Qualität in dem fertig hergestellten Rezepturarzneimittel über dessen Haltbarkeitszeitraum,
- die Haltbarkeit des Rezepturarzneimittels.

Das CoA und CoC bilden dabei eine wichtige Grundlage der Plausibilitätsprüfung in der Apotheke, indem sie eine Beurteilung und Sicherstellung der Qualität der verarbeiteten Ausgangsstoffe überhaupt erst ermöglichen:

- Übereinstimmung von Stoffname und Qualität mit der Bestellung / Rezepturanforderung
- Übereinstimmung der Charge zwischen Zertifikat und Lieferetikett
- Bewertung aller getesteten Parameter (Identität, Reinheit, Gehalt etc.)
- Plausibilität der Prüfergebnisse (liegen sie im zulässigen Bereich?)
- Verfallsdatum vorhanden (gibt es Daten, die das Verfallsdatum stützen; gibt es Daten, die möglicherweise im Widerspruch mit dem Verfallsdatum stehen?)
- Bewertung der Lagerbedingungen (passen sie zur Apothekenlagerung?)

¹⁰ BAK-Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung, Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel vom 23.11.2022

Danksagung und Ausblick

Die Ausführungen und Einschätzung im vorliegenden Papier resultieren aus Erörterungen, Diskussionen und dem fachlichen Austausch mit Kolleginnen und Kollegen aus der Expertengruppe, der Hochschule, den Apotheken, Cannabis-Unternehmen und Behörden. Wir bedanken uns für den dadurch abgebildeten, vielseitigen Input und auch für das kritische Review der Entwurfsfassung zu diesem Papier. Es ist vorgesehen, dass nach der Veröffentlichung eingehende Ergänzungen und Kommentare in Folgeversionen einfließen.

Korrespondenzadresse: Dr. Markus Veit | markus@veit-office.de

Für die Expertengruppe Medizinischer Cannabis der DPhG

Version 1.0 vom 13.7.2026