

Irene Krämer und Daniel Grandt

Verwurf und Haltbarkeitsangaben als Strategien zur Umsatzmaximierung

Wenn es um Leben oder Tod geht, spielen Behandlungskosten eine nachgeordnete Rolle. Das ist zumindest der Eindruck, wenn man Behandlungskosten pro Patient bei Therapie mit neuen Onkologika anschaut. Diese sind für eine stetig wachsende Bedeutung onkologischer Arzneimittel für die Arzneimittelausgaben verantwortlich.

Hohe Kosten durch vermeidbaren Verwurf onkologischer Arzneimittel

An dieser Stelle soll weder das Kosten-Nutzen-Verhältnis onkologischer Therapien noch ob ein Preis oder welcher Preis für ein onkologisches Arzneimittel angebracht ist diskutiert werden. Aus dem Blickwinkel der Apotheker, die onkologische Arzneimittel zubereiten, fallen zwei Aspekte auf, die unabhängig vom Preis bei einer Reihe von onkologischen Arzneimitteln zu vermeidbaren Kosten führen. Vermeidbar, weil sie nicht durch medizinischen Bedarf des Patienten begründet sind und auch keinen patientenrelevanten Nutzen stiften:

- Das Fehlen von Packungsgrößen, welche die Behandlung eines einzelnen Patienten ohne relevanten Verwurf ermöglichen
- fehlende Angaben in der Gebrauchsinformation zur Haltbarkeit der Stammlösungen onkologischer Arzneimittel

Diese beiden Problemkreise sollen nachfolgend dargestellt und diskutiert werden. Dazu muss man verstehen, wie onkologische Arzneimittel dosiert werden.

Dosierung von onkologischen Arzneimitteln

Die Anwendung der meisten Arzneimittel erfolgt mit Standarddosierungen eines Arzneistoffs, die in einer Arzneiform zur peroralen oder parenteralen Anwendung passgenau enthalten sind. Daneben werden insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer

Breite beziehungsweise ungünstigem Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen in angepassten, patientenindividuellen Dosierungen angewandt. Patientenindividuelle Dosierungen resultieren unweigerlich, wenn die Dosierung des Arzneistoffs nach dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF, errechnet aus Körpergröße in Zentimeter und Körpergewicht in Kilogramm) des individuellen Patienten erfolgt. Dies ist in der Regel bei Arzneimitteln der Fall, die zur Behandlung von Patienten mit Tumoren eingesetzt werden. Konventionelle Zytostatika werden regelhaft nach der Körperoberfläche dosiert. Monoklonale Antikörper werden nach Körperoberfläche, nach Körpergewicht oder in fixen Dosierungen eingesetzt. Patientenindividuelle Dosierungen resultieren auch dann, wenn die Anpassung einer Standarddosierung an eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion erforderlich ist. Bei Zytostatika, die bevorzugt über die Niere (Bleomycin, Cisplatin, Ifosfamid, Methotrexat) oder die Leber (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Vincristin) ausgeschieden werden, muss dann mit einer eingeschränkten Gesamtausscheidung (Clearance) und damit einer erhöhten Arzneimittelexposition gerechnet werden. Weiterhin kann bei der Behandlung mit onkologischen Arzneimitteln über die patientenindividuelle Dosierung nach Körperoberfläche hinaus eine weitere Dosisanpassung aufgrund von Begleiterkrankungen oder wegen eines vorherigen Therapiezyklusses aufgetretenen Nebenwirkungen erforderlich sein.

Die Dosierung von onkologischen Arzneimitteln nach der Körperoberfläche ist eine Konventionsmethode. Sie wurde mit dem Ziel eingeführt, bei jedem Patienten eine gleiche Zytostatikaexposition und damit gleiche Effektivität bei tolerabler und kalkulierbarer Toxizität zu erreichen. Aus empirischen Beobachtungen wurde gefolgert, dass die Körperfläche mit der Organgröße beziehungsweise -funktion und damit der Gesamtclearance korreliert. Die empfohlenen Dosierungen für die onkologischen Arzneimittel basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und sind Teil der Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG). Die Beachtung der für die Arzneimittel zugelassenen Dosierungen ist unter fachlichen und haftungsrechtlichen Aspekten wichtig. Nur bei Anwendung eines Arzneimittels in zugelassener Dosierung liegt bestimmungsgemäßer Gebrauch gemäß Arzneimittelgesetz vor, bei dem die Gefährdungshaftung (§ 84 AMG) für schädliche Wirkungen bei dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) liegt.

Die Dosierung von onkologischen Arzneimitteln wird patientenindividuell angepasst.

Problem: Inadäquate Packungsgrößen zur Behandlung eines Patienten

Die zur Verfügung stehenden onkologischen Arzneimittel werden als zugelassene Fertigarzneimittel von pharmazeutischen Unternehmen in Verkehr gebracht. Die zulassungsrelevanten Unterlagen beinhalten unter anderem die Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Entwicklung und Herstellung des Arzneistoffs und Fertigarzneimittels. Dazu gehören auch Stabilitätsuntersuchungen gemäß international harmonisierten Richtlinien.

Festlegung der Packungsgröße obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer

Im Rahmen der Zulassung werden diese Daten von der Zulassungsbehörde geprüft und gehen in die Zulassungstexte wie Fachinformation und Gebrauchsinformation ein. Für welche Packungsgrößen eine Zulassung beantragt wird, ist Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers. Wenn diese Packungsgröße größer als die üblicherweise verordnete Dosis ist, können zu verwerfende Restmengen entstehen. Es besteht keine Verpflichtung, Packungsgrößen anzubieten, die den Verwurf minimieren und dadurch die Wirtschaftlichkeit der Anwendung optimieren. Vielmehr kann ein pharmazeutischer Unternehmer seinen Umsatz und seinen Gewinn dadurch steigern, dass er nur Packungsgrößen anbietet, die aufgrund eines praxisuntauglichen Wirkstoffgehaltes zu erheblichen Restmengen führen. Selbst wenn praxistaugliche Packungsgrößen zugelassen wurden, kann der pharmazeutische Hersteller entscheiden, trotz vorliegender Zulassung nicht alle zugelassenen Packungsgrößen in Verkehr zu bringen. Nicht selten wird aber auch nur eine einzige Packungsgröße zur Zulassung eingereicht.

Praxistaugliche Packungsgröße von Bortezomib wurde vom Hersteller vom Markt genommen.

Ein diese Strategie zur Gewinnmaximierung verdeutlichendes Beispiel ist das Arzneimittel Velcade® mit dem Wirkstoff Bortezomib der Firma Janssen-Cilag. Zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms beträgt die typische Einzeldosis 2,2 mg (1,3 mg/m² Körperoberfläche) pro Patient. Bis vor fünf Jahren gab es eine 1-mg-Ampulle mit Bortezomib, sodass im Durchschnitt pro Patient 0,8 mg potenzieller Verwurf entstand. Seit fünf Jahren aber wird Bortezomib nur noch in einer 3,5-mg-Ampulle angeboten, was den potenziellen Verwurf auf 1,3 mg pro Patient, also auf 37 Prozent der Gesamtdosis erhöhte. 37 Prozent der Ausgaben für Bortezomib entfallen somit auf den Wirkstoff, den der Patient gar nicht erhält! Bei sechs Behandlungszyklen pro

Patient resultiert daraus potenzieller Verwurf in Höhe von 14.640 Euro. Bei aus Sicht des Anwenders geschickt gewählten Packungsgrößen können Restmengen auf durchschnittlich drei Prozent der Gesamtmenge begrenzt werden (Clark et al. 2011; Bach et al. 2016).

Eine detaillierte Analyse der potenziellen Verwürfe hat das arznei-telegramm im März des Jahres 2016 veröffentlicht. Der teuerste Verwurf entsteht danach bei dem zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzten Ipilimumab (Yervoy®): 3.100 Euro pro Patient jede dritte Woche. Den höchsten Verwurf hatte das zur Therapie des multiplen Myeloms eingesetzte Carfilzomib (Kyprolis®) mit einem Verwurfanteil von 43 Prozent der Gesamtmenge(!). Zwischenzeitlich wurden zusätzlich zur Packungsgröße 60 mg die Packungsgrößen 30 mg und 10 mg zugelassen.

Die zubereitenden Apotheken sind angehalten, den Verwurf durch Nutzung von Restmengen für die Behandlung weiterer Patienten zu reduzieren. Das aber ist nur teilweise und nur in großen onkologischen Kliniken in relevantem Umfang möglich. Ob und wie viele Patienten mit der gleichen Antitumortherapie in der gleichen Einrichtung zeitgleich behandelt werden, ist kaum planbar. Für welchen Patienten welcher Krankenkasse ein Verwurf abgerechnet wird, ergibt sich zufällig.

Für die USA wurde hochgerechnet, dass zehn Prozent der Ausgaben für onkologische Arzneimittel, das bedeutet 1,8 Milliarden Dollar jährlich, für Verwurf ausgegeben werden (Bach et al. 2016).

Problem: Fehlende Angaben zur tatsächlichen Haltbarkeit von Stammlösungen onkologischer Arzneimittel

Die Fertigarzneimittel sind in Abhängigkeit von ihrer Stabilität bei Raumtemperatur oder Kühlschranktemperatur zu lagern. Die Zeit des Transports gilt ebenfalls als Lagerung. Hinweise für die notwendigen Lagerbedingungen finden sich in den Gebrauchs- und Fachinformationen. Trockensubstanzen sind in der Regel stabiler während der Lagerung, jedoch ist für sie der zusätzliche Arbeitsschritt des AuflöSENS erforderlich. Injektionskonzentrate bedürfen häufig der Lagerung im Kühlschrank. Insbesondere

Verwürfe bei Arzneimitteln steigern den Gewinn des pharmazeutischen Unternehmers.

Proteinarzneimittel (Asparaginase, monoklonale Antikörper) sind physikalisch-chemisch instabil und kühlpflichtig. Eine versehentliche Falschlagerung außerhalb des Kühlschranks nach Wareneingang in der Apotheke stellt ein hohes finanzielles Risiko dar. Vom pharmazeutischen Unternehmen werden in der Regel keine Informationen zur Stabilität bei versehentlicher Raumtemperaturlagerung und der weiteren Verwendung erteilt. Auch wenn Daten aus experimentellen Untersuchungen bekannt sind, werden diese nicht an die Kunden weitergegeben. Publikationen über experimentelle Untersuchungen zu dieser Fragestellung liegen selten vor, sodass keine valide Entscheidungsgrundlage für die weitere Verwendbarkeit der Produkte vorhanden ist. Kulanzregelungen, um den wirtschaftlichen Verlust für die Apotheke zu limitieren, werden vom pharmazeutischen Unternehmer nur in Ausnahmefällen getroffen.

Die in den Packungsbeilagen oder Fachinformationen der Zytostatika-Fertigarzneimittel angegebenen Aufbrauchsfristen nach Erstanbruch beziehungsweise Rekonstitution eines Pulvers erfolgen entsprechend den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA (EMA CPMP/QWP/159/96 1998 Note for Guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution). Für nicht konservierte sterile Produkte sollen vom pharmazeutischen Unternehmen Angaben entsprechend dem folgenden Mustertext gemacht werden:

„Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for x hours/days at y C. From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.“

Obwohl Bortezomib
Stammlösung über 21
Tage stabil ist, gibt der
Hersteller eine Haltbarkeit
von 8 Stunden an.

Die 24-Stunden-Regel begründet sich in erster Linie mit mikrobiologischer Instabilität und versehentlicher Kontamination des geöffneten Fertigarzneimittels mit vermehrungsfähigen Mikroorganismen, die nach Applikation zur Schädigung des Patienten führen könnten. Bei einigen Fertigarzneimitteln (beispielsweise Bortezomib, Velcade®; Albumin gebundenes Paclitaxel, Abraxane®) werden vom pharmazeutischen Unternehmen lediglich acht Stunden als Haltbarkeit nach Anbruch angegeben. Dies ist am

ehesten damit zu erklären, dass für die Zulassung keine Untersuchungen über einen Zeitraum von länger als acht Stunden durchgeführt wurden. Das Weiterverwenden von Anbrüchen der zur Zubereitung eingesetzten konzentrierten Stammlösungen kann nur bei Vorliegen entsprechender Stabilitätsdaten erfolgen. Erfolgt die Zubereitung jedoch unter validierten und kontrollierten aseptischen Bedingungen in der Apotheke, kann die Aufbrauchsfrist basierend auf der physikalisch-chemischen Stabilität der jeweiligen Lösung festgesetzt werden. Mehrere experimentelle Untersuchungen zu Bortezomib zeigen Stabilität über längere Zeiträume, bis zu 21 Tage (Walker et al. 2014; Vanderloo et al. 2011). Da Abraxane® unverdünnt in einem PVC-Beutel nachgewiesenermaßen über 48 Stunden stabil ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Suspension nach Anbruch mindestens genauso lange stabil ist.

Es gibt den ökonomischen Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, nicht die tatsächliche physiko-chemische Haltbarkeit von Zytostatika-Zubereitungen anzugeben, sondern einen möglichst kurzen Zeitraum zu benennen, um Verwurf und Umsatz zu maximieren. Dass die physiko-chemische Stabilität von Zytostatika-Zubereitungen zum Teil die Angaben in Fachinformationen deutlich überschreitet, zeigen zahlreiche Untersuchungen.

Stabil-Liste®

Die zentrale Herstellung applikationsfertiger Zytostatika-Lösungen in der Apotheke erfolgt oftmals nicht unmittelbar vor der Anwendung, sondern im Voraus, beispielsweise für die Versorgung am Wochenende. Zur Sicherstellung der erforderlichen Qualität der zubereiteten Infusions- oder Injektionslösungen benötigt der verantwortliche Apotheker daher Daten zu deren physikalisch-chemischen Stabilität.

Eine evidenz-basierte Übersicht zur physikalisch-chemischen Stabilität von Zytostatika Lösungen wird seit Jahren von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz in Tabellenform publiziert (Stabil-Liste®) (Thiesen und Krämer 2015). In dieser Liste sind tabellarisch für jedes Zytostatikum die physikalisch-chemischen Stabilitätszeiträume der Stammbeziehungsweise Infusionslösungen aufgeführt, die nach sorgfältiger Bewertung aller bekannten Stabilitätsdaten zum Zeitpunkt der Erstellung von den Autoren empfohlen

Die Stabil-Liste enthält eine wichtige Übersicht über die Stabilität von Zytostatika Lösungen.

werden können. Es handelt sich dabei um Publikationen experimenteller Untersuchungen aus der eigenen und anderen Arbeitsgruppen. Alle Informationen wurden hinsichtlich der Validität der enthaltenen Daten bewertet. Die Bewertung orientierte sich an den ICH-Quality-Richtlinien Q1 und Q2 (www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html) und vor allem an der im Jahr 2011 veröffentlichten europäischen Konsensempfehlung zur Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen onkologischer Wirkstoffe (Bardin et al. 2011). Nur als valide eingestufte Untersuchungen finden Berücksichtigung.

Die in der Stabil-Liste® aufgeführten Daten zur physikalisch-chemischen Stabilität unterscheiden sich von den Angaben der Zulassungsinhaber in den Gebrauchs- und Fachinformationen. Sofern das Produkt nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und Bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Unter Berücksichtigung der mikrobiologischen Instabilität ist die Verwendbarkeit bei Zubereitung in patientennahen Bereichen auf maximal 24 Stunden zu begrenzen. Bei Zubereitung unter Reinraumbedingungen in der Apotheke ist die mikrobiologische Instabilität zu berücksichtigen und die Verwendbarkeit entsprechend der mikrobiologischen Validierung zu begrenzen.

Konsequenzen der beschriebenen Defizite

Dieses Fehlen weitergehender Informationen zur physikalisch-chemischen Stabilität führt zu mehreren Problemen: Erstens wird Arzneimittelsubstanz verworfen, was in Anbetracht von Liefer- und Versorgungsengpässen unverständlich ist. Zweitens werden Kosten für vermeidbare Verwürfe induziert. Drittens werden Apotheker, die auf Basis physikalisch-chemischer Untersuchungen und mikrobiologischer Validierung Zytostatika-Zubereitungen über die in der Fachinformation genannten Spanne hinaus verwenden, einem Haftungsrisiko ausgesetzt. Denn der Apotheker übernimmt hier die Verantwortung für die Haltbarkeit der Zytostatika-Lösungen. Und: Die Untersuchungen sind komplett durch die untersuchende Einrichtung und indirekt durch die Gemeinschaft der Steuerzahler oder Versicherten finanziert.

Pharmazeutische
Unternehmen verlagern
Haftungsrisiken auf
Apotheker und Kosten auf
die Allgemeinheit.

Immerhin haben fast 92 Prozent der 105 Krankenhausapotheken, die sich an einer Umfrage der Universitätsapotheke Freiburg beteiligt hatten, angegeben, sich bei der Haltbarkeit rekonstituierter Zytostatika auf weitere Datenquellen neben den Fachinformationen zu stützen.

Ob und wann experimentelle Untersuchungen durchgeführt und publiziert werden, hängt von den wissenschaftlichen Interessen und Valenzen der wenigen Arbeitsgruppen ab, die sich damit beschäftigen. Besonders für die Stabilitätsuntersuchungen von monoklonalen Antikörpern sind aufwendige und viele Methoden mit entsprechendem Zeit- und Kostenaufwand erforderlich. Im schlechtesten Fall werden die Untersuchungen komplett durch die untersuchende Einrichtung und indirekt durch die Gemeinschaft der Steuerzahler oder Versicherten finanziert. Die Entscheidung der Anwendung der Daten bleibt in der Verantwortung des zuständigen Apothekers. Die Anwendung der Daten zum Nutzen der Solidargemeinschaft wird ohne Gegenleistung erwartet. Eine Unterstützung durch den pharmazeutischen Unternehmer beziehungsweise die Zulassungsbehörde durch in der Fachinformation und Gebrauchsinformation aufgeführte Angaben zur physikalisch-chemischen Stabilität wären dringend erforderlich. Da die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen umso eher übertragbar sind, je ähnlicher die Bedingungen bezüglich der stabilitätsbeeinflussenden Faktoren wie verwendete Trägerlösung, Konzentration, Behältnis- und Lagerbedingungen sind, sollten die behördlichen Texte möglichst konkrete Informationen dazu enthalten. Ein Hinweis darauf, dass die Daten nur bei Zubereitung unter validierten, aseptischen Bedingungen anwendbar sind, ist für den Apotheker akzeptabel und müsste auch für die Zulassungsbehörde eine gangbare Kompromisslösung sein.

Bei stationärer Behandlung geht der Verwurf voll zulasten des Krankenhauses, denn es können nur die applizierten Mengen als Zusatzentgelt oder NUB abgerechnet werden. Nur in sehr seltenen Fällen lässt sich eine Verwurfsregelung mit den Krankenkassen vereinbaren. Bei ambulanter Behandlung im Krankenhaus können Entgeltregelungen zu Verwürfen bei physikalisch-chemischer Instabilität beziehungsweise fehlenden Informationen zur physikalisch-chemischen Stabilität mit den Krankenkassen in den §-129-a-Verträgen vereinbart werden. Ein Verwurf kann allerdings nur einmal täglich

Fachinformationen
müssen Angaben zu physiko-chemischer Haltbarkeit von Stammlösung von Rezeptur Arzneimitteln enthalten.

Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand der Nutzenbewertung sein

abgerechnet werden. Im niedergelassenen Bereich wird auf Basis der wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgerechnet. Bei beiden letzteren Behandlungsformen gehen die Verwürfe zulasten der Krankenkassen. Vom pharmazeutischen Unternehmen muss erwartet werden, dass die zugelassenen Packungsgrößen besser an die verordneten Dosierungen angepasst werden und damit Ressourcen im Gesundheitswesen geschont werden. Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand des AMNOG-Verfahrens sein.

Die Verschleierung von tatsächlichen physiko-chemischen Haltbarkeiten rekonstituierter Zytostatika führt zu erheblichen vermeidbaren Kosten – Kosten, von denen nicht der Patient, sondern ausschließlich der pharmazeutische Hersteller profitiert.

Es ist festzustellen, dass ein relevanter Teil der Ausgaben für zu infundierende Onkologika für Wirkstoff ausgegeben wird, den der Patient gar nicht erhält. Zwar versuchen Krankenhaus- und Offizin-Apotheker durch geschickte Planung der Therapien und patienten- und kassenübergreifendes Nutzen von Stammlösungen den Verwurf zu verringern, doch das genaue Ausmaß des Verwurfs hängt vom Zufall ab, das bedeutet davon, wie viele Patienten in der jeweiligen Apotheke in der Zeit vor Ablauf der Haltbarkeit der Stammlösung das Arzneimittel benötigen. Und natürlich auch von realistischen Angaben zur physikochemischen Haltbarkeit der Stammlösung zu infundierender Onkologika. Diese sollten nicht mit öffentlichen oder Krankenkassengeldern finanziert werden müssen, sondern durch die pharmazeutische Industrie. Angaben des Herstellers zur Stabilität der Stammlösung seiner onkologischen Arzneimittel eliminieren auch die Rechtsunsicherheit für den einzelnen Apotheker. Wenn der Apotheker sich auf andere Quellen als die Fachinformationen stützt und Stammlösungen länger nutzt als vom Hersteller angegeben, wird ihm ein Risiko aufgebürdet, während der Gewinn des Herstellers maximiert wird.

Welche Maßnahmen sind erforderlich, um Ausgaben für onkologische Arzneimittel, die der Patient gar nicht erhält, zu vermeiden?

Bereitstellung von Onkologika in praxistauglichen Packungsgrößen

Durch inadäquate Packungsgrößen geplanter Verwurf als Strategie des Herstellers muss durch Maßnahmen auf regulatorischer Ebene begegnet werden. Praxistauglichkeit verfügbarer Packungsgrößen, das bedeutet Orientierung an der für den typischen Patienten notwendigen Wirkstoffmenge muss bei der Zulassung gefordert und realisiert werden. Zugelassene Packungsgrößen sollen auf den Markt gebracht werden müssen. Die Verfügbarkeit passender Packungsgrößen sollte Gegenstand des AMNOG-Verfahrens sein.

Adäquate Packungsgrößen und evidenzbasierte Haltbarkeitsangaben sind im Zulassungsprozess vorzuschreiben.

Verpflichtung der pharmazeutischen Hersteller zu Haltbarkeitsangaben

Hersteller sollten verpflichtet werden, weitergehende Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität der Stammlösung zu infundierenden Onkologika als Voraussetzung zur Zulassung durchzuführen und die Haltbarkeit in den Gebrauchs- beziehungsweise Fachinformationen zu veröffentlichen.

Literatur

- Bach, P. B., Conti, R. M., Muller, R. J., Schnorr, G. C., Saltz, L. B. (2016): Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ* 352. i788.
- Bardin, C., Astier, A., Vulto, A., Sewell, G., Vigneron, J., Trittler, R., Daouphars, M., Paul, M., Trojniak, M., Pinguet, F., French Society of Oncology (2011): Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 69. S. 221–231.
- Clark, L., Castro, A. P., Fortes, A. F., Santos, F., Clark, O., Engel, T., Pegoretti, B., Teich, V., Vianna, D., Puty, F. (2011): Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. *Value Health* 14. S. 82–84.
- Thiesen, J., Krämer, I., Stabil-Liste® (2015): 7. Auflage, ADKA, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. .

Vanderloo, J. P., Pomplun, M. L., Vermeulen, L. C., Kolesar, J. M. (2011): Stability of unused reconstituted bortezomib in original manufacturer vials. *J Oncol Pharm Pract* 17. S. 400–402.

Walker, S. E., Charbonneau, L. F., Law, S. (2014): Stability of Bortezomib 2.5 mg/ml in Vials and Syringes Stored at 4 degrees C and Room Temperature (23 degrees C). *Can J Hosp Pharm* 67. S. 102–107.

