

spielsweise müssen diese Gelschicht durchdringen, wobei diese hierbei gezehrt werden und oft nicht alle Zellen erreichen. Abgetötete Zellen wiederum stellen eine Nahrungsquelle für überlebende oder angeschlagene Bakterien dar, die nach der Sanitisierung erneut zu wachsen beginnen.

Die Verwechslung von Desinfektion mit Reinigung sei einer der fünf Fehler konventioneller Strategien zur Biofilm-Bekämpfung. Ein weiterer Fehler sei die ungenügende Probenahme aus der Wasserphase, die keine Informationen über Ausmaß und Ort von Biofilmen gibt. Oberflächentests seien hier die richtige Wahl, so Prof. Flemming weiter. Das eigentliche Risiko eines Biofilms geht, ähnlich wie beim Rouging, von der Eigenschaft aus, Zellen aus dem Konsortium abzulösen und somit die Wasserphase zu kontaminieren. Wichtigste Elemente im Umgang mit Biofilmen im Sinne der Pharmabranche sind sicherlich die Nährstoffbegrenzung und ein verbessertes Monitoring.

Anforderungen an die moderne Messtechnik

Zwei wichtige Trends der modernen Messtechnik in Pharmawassersystemen, so Stefan Raabe von Mettler-Toledo Thornton, sind die Auslegung auf wartungsarme Sensoren sowie der Schritt von der offline zur online TOC-Messung.

Im abschließenden Vortrag blickte Dr. Harald Schulz, Sanofi-Aventis, von der Qualitätssicherungsseite auf Pharmawassersysteme. Neben den aktuellen Arzneibuchforde-

rungen an Pharmawasser erläuterte er die Unterschiede zwischen Warngrenze, Aktionsgrenze und Spezifikation und ging im Anschluss detailliert auf Qualitätssicherungsmaßnahmen bei diesen unterschiedlichen Grenzwertüberschreitungen ein. Auswirkungen auf die Freigabe gefertigter Chargen hat in diesem Zusammenhang nur die Verletzung der Spezifikation. Die Erstellung einer Trendanalyse zur Ursachenfindung ist jedoch bei allen der genannten Überschreitungen erforderlich. Am Beispiel eines CAPA-Falls, verursacht durch ein tatsächliches mikrobiologisches OOS Resultat, erläuterte Dr. Schulz Ursachenfindung, Beseitigung, präventive Maßnahmen sowie den Nachweis über den Erfolg der durchgeführten Maßnahmen.

Wie die Beiträge der Konferenz gezeigt haben, lässt sich Wasser zur pharmazeutischen Verwendung kontrolliert und sicher herstellen, der Prozess der Wasseraufbereitung ist gut verstanden. Rouging wird weiterhin ein Thema bleiben, ein größeres Risiko geht allerdings von einer mikrobiologischen Kontamination aus. Themen der kommenden Jahre werden darüber hinaus die Umstellung von offline zu online Messsystemen sein, wie auch die Kostensenkung bei Installation, Qualifizierung und Wartung – ermöglicht durch den risikobasierten Ansatz.

Veranstaltungstipps

- **Rouging: Entstehung, Beseitigung, Vermeidung**
am 19. Februar 2008 in Mannheim
- **Biofilme in Pharmawassersystemen: Verstehen – Vermeiden – Beseitigen**
am 20. Februar 2008 in Mannheim

Problematik Arzneimittelfälschungen – akuter Handlungsbedarf

Wolfgang Schmitt

Spricht man über gefälschte Arzneimittel, geht die erste Diskussion meist schon los, wenn die Frage geklärt werden soll, was überhaupt alles zu Arzneimittelfälschung gehört. Hilfreich ist hier die Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO, auf die auch im Bericht der Bundesregierung* vom Februar 2007 hingewiesen wird:

- Produkte ohne Wirkstoffe
- Produkte mit zu wenig Wirkstoff
- Produkte mit falschen Inhaltsstoffen
- Produkte mit gefälschter Verpackung
- Exakte Kopien

Bei letzterem besteht die Problematik neben dem wirtschaftlichen Schaden vor allem darin, dass Fälscherbanden

eher nicht unter GMP arbeiten und Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des Arzneimittels keine Rolle spielen. Es handelt sich hier um rein kriminelle Aktivitäten. Klar trennen lassen sich die Definitionen allerdings nicht, und es kann Überschneidungen geben. So wurden z.B. 2005 in Deutschland Ciprofloxacin-Chargen zurückgerufen, die statt 500mg Wirkstoff nur 250mg (Originalware) beinhalten; letztendlich führte die gefälschte Packung zu einem Produkt mit zu wenig Wirkstoff – was bei einem Antibiotikum fatale Folgen haben kann.

Kein europäisches Problem?

Deutschland als einer der größten und teuersten Pharmamärkte ist für jeden Fälscher ein interessanter Markt. Reine Produktfälschungen, wie sie in Ländern der dritten Welt

* Bericht der Bundesregierung über die Auswirkungen der durch die 12. AMG-Novelle vorgesehenen Maßnahmen zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen und über Fortschritte der Diskussion auf europäischer Ebene.

auftreten, sind noch selten, allerdings stellt sich der (meist illegale) Versandhandel als zunehmend problematisch heraus. Meist finden sich hier Fälschungen schlechter Qualität (Anabolika, Wachstumshormone, Lifestyle-Medikamente). Mehr und mehr tritt aber auch illegal umverpackte Originalware auf und Fälschungen erhalten Zugang zum Markt über Parallelimporte. Als bestes Beispiel ist hier die große Rückrufaktion der britischen Arzneimittelbehörde vom Mai/Juni 2007 zu nennen. Mehrere so genannte Blockbuster namhafter Firmen wurden aufgrund aufgetretener Fälschungen zurückgerufen. Nach Stand der Ermittlungen wurden die gefälschten Arzneimittel in China hergestellt und gelangten über Mauritius in die Europäische Union, wo sie, verpackt als französisches Original, wahrscheinlich über Luxemburg in das Vereinigte Königreich gelangten. Aber auch in Deutschland treten immer mehr Fälle auf.

Laut Schätzungen der WHO von 2006 sind 8-10% aller Arzneimittel weltweit gefälscht. In einigen Ländern bis zu 25% und mehr (Nigeria: 50%). In Russland ca. 12%, Tendenz steigend – mit Auswirkungen auch auf den europäischen Markt. Dadurch ergibt sich ein direkter wirtschaftlicher Schaden von 30 Milliarden Euro. Gar nicht zu erfassen ist der gesamtwirtschaftliche Schaden, der sich auch durch den Vertrauensverlust in Arzneimittel ergibt, die Schädigung von Ruf und Ansehen und die Vernichtung von Arbeitsplätzen.

Dabei sollte auch das wichtigste Problem nicht aus den Augen verloren gehen: Die Gefährdung der Patientensicherheit.

Andy Charvill ist als Analytical Assessor bei der britischen Überwachungsbehörde MHRA direkt in die Untersuchung von potentiellen Arzneimittelfälschungen involviert. Für ihn steht fest: „Niemand kann sagen, das ist nicht unser Problem“. Und dieses Problem betrifft alle: Zulassungsinhaber, Großhändler, Behörden und die Patienten. Mit großer krimineller Energie wird versucht, Geld zu machen. Und die Fälscher werden dabei immer schneller. Bei Viagra hat es damals mehr als sechs Monate gedauert, bis erste Fälschungen auf dem Markt erschienen. Mittlerweile kann es passieren, dass diese zeitgleich mit der Markteinführung auftauchen – und dies nicht nur für so genannte Lifestyle-Produkte. Nahezu alle hoch- und höherpreisigen Medikamente sind mittlerweile betroffen. Die MHRA bekommt heute fast wöchentlich Muster von Arzneimitteln, die im Verdacht stehen, gefälscht zu sein. Diese kommen aus allen Bereichen der Supply Chain. Auffallend ist allerdings, dass nur ganz wenige aus den Apotheken kommen. Ein klarer Hinweis darauf, dass hier vermehrte Aufklärung und Schulung notwendig ist. Meist ist es nicht möglich, ohne Zusammenarbeit mit dem Zulassungsinhaber Fälschungen zu bestätigen. Es werden Muster von Originalware benötigt, die kompletten Spezifikationen und Methoden, Referenzmaterialien und genaue Informationen zu Formulierung und Verpackung. Letztendlich kann man eine Fälschung meist nur durch eine zerstörende Untersuchung erkennen. NIR könnte hier Abhilfe schaffen.

Ansätze zur Problemlösung

In erster Linie sind hier Bewusstseinsbildung und Aufklärung zu nennen. Und zwar bei allen Beteiligten der Wertschöpfungskette: vom Hersteller und Lieferanten der Einsatzstoffe über den pharmazeutischen Unternehmer bis hin zu Transportunternehmen und Apotheke. Viele Fälschungen bleiben aus Unkenntnis und leider auch Ignoranz unentdeckt.

Härtere Sanktionen und Strafen müssen seitens der Gesetzgebung implementiert werden. Eine Erweiterung des Strafrahmens nach §§ 95 und 96 AMG und eine Erweiterung der Straftatbestände auf gewerbs- oder bandenmäßigen Handel mit gefälschten Arzneimitteln ist unabdingbar. Im Vereinigten Königreich findet sich zu Arzneimittelfälschungen erst gar kein entsprechender Paragraph im Arzneimittelgesetz und Fälscher werden meist wegen Verstoß gegen Patent- und Markenrecht belangt. Aber um die Täter zu bestrafen, müssen diese erst einmal erwischt werden. Es müssen die Wege festgestellt werden, in denen gefälschte Arzneimittel in die Vertriebskette gelangen. Hierzu bedarf es neben der Zusammenarbeit aller für die Supply Chain verantwortlichen Gruppen vor allem dem Aufbau eines Netzwerks, das die Zusammenarbeit zwischen den pharmazeutischen Unternehmern, den Behörden, den Ländern und allen ressortübergreifenden Stellen, wie Gesundheits-, Zoll-, Strafverfolgungsbehörde und/oder Justiz verbessert. Dies schreibt auch die Bundesregierung im oben genannten Bericht.

Letztendlich muss auch die Supply Chain durch neue Technologien geschützt werden. Als Beispiele sind hier Barcode, RFID*, CDP (Copy Detection Pattern), Konstruktions- und Bedruckungstechniken, Gen-Codierung oder auch ein verbesserter physischer Schutz zu nennen. Leider bieten diese Technologien nicht nur Vorteile, sondern auch Nachteile. Wirtschaftlichkeit und einfache Integration in bestehende Prozesse sind unabdingbar.

Ein weiteres Problem ergibt sich dadurch, dass fälschungssichere Merkmale beim Umpacken (Parallelimporte) verloren gehen. Außerdem muss die verifizierende Person Technik und Können haben, Merkmale auszulesen und zu erkennen.

Bei EDV-gestützten Systemen wie z.B. RFID stellen sich die Fragen nach Datenschutz, Validierbarkeit und vor allem nach dem Umgang mit der ungeheueren Datenmenge. Nicht nur deshalb ist die amerikanische Food & Drug Administration (FDA) von ihrer Forderung, RFID flächendeckend als Alleinlösung einzuführen, wieder etwas abgerückt. Hierzu FDA Deputy Commissioner Scott Gottlieb: „Wir sind der Meinung, dass RFID weiter entwickelt ist und möglicherweise mehr Sicherheit bietet als andere Technologien. Aber RFID alleine bietet uns nicht die

* RFID – Radio Frequency Identification: Möglichkeit, Daten berührungslos und ohne Sichtkontakt zu lesen und speichern. Funktioniert mittels eines Transponders (Mikrochip mit Antenne) und erlaubt eine automatische Identifikation über eine kurze Distanz in Echtzeit.

Sicherheitsmaßnahmen, die wir uns erhofft haben.“ (The Gold Sheet July 2006) Die Bundesregierung betont in ihrem Bericht, dass die “Einführung fälschungssicherer Technologien, wie z.B. Hologramme oder 2D-Datenmatrix-Systeme oder die RFID-Technologie nur auf europäischer Ebene Sinn macht.“ Der Verzicht auf Alleingänge ist also geboten und es bedarf für übergreifende Codierungslösungen der Zusammenarbeit aller – auch mit Anbietern und Behörden.

Weitere Initiativen

Als Antwort auf die zunehmende Besorgnis von Regierungen und der Wirtschaft hat die OECD eine Untersuchung gestartet, mit der sie die Auswirkung von Fälschungen und Kopien auf Volkswirtschaften erforschen will. Die Untersuchung konzentriert sich auf gefälschte und kopierte Produkte aus Sicht des intellektuellen Eigentums (d.h. Produkte, die Marken- und Designrechte, Copyrights sowie Patente verletzen) und soll helfen, die Folgen auf Regierungen, Wirtschaft und Verbraucher besser zu verstehen und ins Bewusstsein zu rücken.

Im Rahmen des Projekts werden bereichsübergreifende Studien durchgeführt, um die unterschiedlichen Formen dieses Missbrauchs und die Folgen für Hersteller, Verbraucher und Regierungen zu verdeutlichen. Die pharmazeutische Industrie wurde gewählt, weil Arzneimittelfälschungen erhebliche Auswirkungen auf Sicherheit, Gesundheit, soziale und ökonomische Strukturen haben. Deshalb wird das OECD-Projekt auch einen speziellen Bericht zu Fälschungen in der Pharmaindustrie umfassen. Ein zweiter Bericht soll außerdem ausschließlich Arzneimittelfälschungen und deren Folgen für das öffentliche Gesundheitswesen beleuchten. (Quelle: OECD Health Update, Issue No.3, May 2007).

In Ihrem Jahresbericht vom März dieses Jahres warnt auch das International Narcotics Control Board (INCB) vor einer Flut von gefälschten Arzneimitteln. Die Problematik wird gleich im ersten Kapitel im Bericht beschrieben, was die Wichtigkeit unterstreicht. Die unwissenden Patienten riskieren so ernsthafte gesundheitliche Probleme oder gar den Tod. Zum Beispiel wurden im Niger 1995 durch gefälschte Impfstoffe 2500 Todesfälle verursacht.

Dr. Philip Emafo, Präsident des INCB betont, dass das Problem gefälschter Arzneimittel und der Missbrauch von Medikamenten, die ohne ärztliche Verordnung bezogen werden schon länger existieren, die schnelle Vergrößerung des unregulierten Arzneimittelverkehrs die Situation allerdings dramatisch verschärft hat.

Das UN International Narcotics Control Board hat die Mitgliederstaaten aufgerufen, die bestehende Gesetzgebung besser durchzusetzen, die Bedrohung einzudämmen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um den Zugang zu Arzneimitteln aus legalen Quellen zu erleichtern. (Quelle: United Nations Information Service, INCB Annual Report, Press Release No.2 and Report of the International Nar-

cotics Control Board for 2006).

Eine weitere Initiative ist IMPACT! der WHO (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce). Sie wurde im Februar 2006 von der WHO ins Leben gerufen und ist ein koordiniertes weltweites Netzwerk verschiedener Behörden, Verbände und Interessengruppen. (Näheres unter www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/)

Die European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) hat im November 2005 ein White Paper herausgegeben, das die Rolle und Verantwortung des Herstellers betont und alle Beteiligten der Vertriebskette in der Verantwortung sieht. Es enthält eine Reihe von Empfehlungen, u.a. die Auditierung der Vertriebskette.

In einer Resolution des Europäischen Parlaments vom September 2006 ruft dieses die europäische Kommission dazu auf, Arzneimittelfälschungen in der EU stärker zu bekämpfen.

Ausblick

Es ist abzusehen, dass sich die Anforderungen an fälschungssichere Packungen, Herkunftsnachweise ebenso weiter verschärfen werden wie die an die Kontrolle und Qualifizierung des Transports. Hierzu muss die Zusammenarbeit von Behörden und Industrie intensiviert werden. Eine verbesserte gegenseitige Information aller Beteiligten ist hier die Grundvoraussetzung.

Eine erfolgreiche Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen kann nur dann gelingen, wenn sich alle pharmazeutischen Unternehmer und alle Beteiligten der Supply Chain ihrer Verantwortung stellen.

And the winner is...

Unter den Teilnehmern unserer Umfrage zum GMP Journal haben wir einen Teilnahmeutschein für ein CONCEPT HEIDELBERG Seminar im Wert von 1.000,- Euro verlost. Der **Gewinner des Gutscheins** ist Herr Rolf Hinsch von der Almirall Hermal GmbH in 21465 Reinbek.
Herzlichen Glückwunsch!

GMP Journal Vorschau Ausgabe 6

Januar 2008:

Das GMP Journal erscheint 1/4 jährlich – für die kommende Ausgabe sind folgende Schwerpunktthemen geplant:

- > Process Analytical Technology (PAT)
- > GMP-konforme Wirkstoffe (APIs)
- > Vorbericht zum Pharma-Kongress 2008