

# Onkologische Pharmazie

10. Jahrgang

Nr. 3 · 2008

ISSN-Nr. 1437-8825

ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT UND PRAXIS



## Leitlinien in der Onkologie

Seite 4 - 8

ISOPP XI

ASCO  
2008

Die Erfolgsgeschichte  
des Angiogenese-  
Inhibitors Avastin

„Wind statt  
Jammer“  
Das Projekt  
„Meerwind“

Apotheker  
auf Station:  
Geht doch!

Arzneimittel-  
sicherheit in  
der Onkologie:  
Gefahr im  
Verzug

Interdisziplinäre  
Forschung am  
Lebensende

Seite 26

Seite 18

Seite 10

Seite 22

Seite 40

Seite 28

Seite 34

# Arzneimittelsicherheit in der Onkologie: Gefahr im Verzug

Teil 1

Von Drahoslav Zdarek, Bad Elster

**D**er Begriff Arzneimittelsicherheit ist weitläufig und in aller Munde. Versucht man sich offen und unvorbelastet zu nähern, wird er immer umfassender. In der Wissenschaft versteht man darunter die Gesamtheit der Faktoren und Prozesse, die geeignet sind, die Arzneimittelanwendung so zu gestalten, dass nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft ein optimaler therapeutischer Effekt erzielt wird und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der Nutzen das Risiko übersteigt (vgl. Richter – Böhm, Pharmazeutisch – Medizinisches Lexikon 1989).

Sicherheit wird allgemein als ein Zustand aufgefasst, in dem man vor Gefahr geschützt ist. Bei Arzneimitteln konzentrieren sich Sicherheitsmaßnahmen in erster Linie auf Entwicklung, Herstellung und Anwendung. So sind die Bereiche der

- Produktsicherheit (z.B. Zulassungspflicht, Herstellungserlaubnis)
- Informationssicherheit (z.B. Kennzeichnung, Gebrauchsinformation)
- Anwendungssicherheit (z.B. Stufenplan, Pharmakovigilanz)

engmaschig reglementiert und werden mit hohem Aufwand überwacht. Bei komplexen Systemen ist es dennoch nahezu unmöglich alle Risiken völlig auszuschließen.

## ► Situation im Bereich Onkologie

Im Bereich Onkologie tragen spezifische pharmakologische Aspekte, vielschichtige Medikation, interdisziplinäre Behandlungskonzepte, der Einsatz toxischer Zytostatika,

patientenindividuelle, sterile Zubereitung und vieles mehr dazu bei, dass aus sicherheitsrelevanten Gesichtspunkten die Komplexität zunimmt.

Dennoch konnte die Arzneimittelsicherheit im Verlauf der letzten Jahre deutlich verbessert werden. So haben z.B. der Personenschutz, der Umgang mit Gefahrstoffen, die Qualität der Zytostatikaherstellung und andere Bereiche in Deutschland ein Niveau erreicht, das weltweit seinesgleichen sucht. Grenzsicherheiten werden mit hohem technischem und administrativem Aufwand weiter minimiert. Andererseits kommen Maßnahmen zur Gefahrenabwehr neu aufkommender Risiken schleppend in Gang.

Bei systemtheoretischem Blickwinkel können aber sämtliche bestehenden Sicherheitsvorkehrungen durch nicht vorhergesehene Ereignisse zu Fall gebracht werden. Vor diesem Hintergrund wollen wir bislang wenig beachtete aber für den onkologischen Bereich relevante Sicherheitsrisiken bewerten und Lösungsansätze diskutieren.

## Vertriebswege

Im Unterschied zum klassischen Vertriebsweg, d.h. Hersteller – (Großhandel) – (Krankenhaus-) Apotheke und Abgabe an den Patienten/Station sind im Onkologie-Bereich die Wege des Fertigarzneimittels und der applikationsfertigen Zubereitung meist auf spezialisierte Einheiten begrenzt, dafür aber vielfältiger. Beteiligt sind

- Pharma-Hersteller,
- Großhandlungen (Vollsortimenter, spezialisierte Teilsortimenter)
- Dienstleister und verschiedenartige Zwischenhändler
- Krankenhausapotheken (mit zentraler Zytostatikaherstellung)
- Öffentliche Apotheken (mit Sterillabor bzw. Herstellung)



- Schwerpunktpraxen (hämatologisch-onkologisch), spez. Facharztpraxen
- Krankenhaus-Stationen (onkologisch)
- Ambulanzen (hämatologisch-onkologisch, radiologisch, etc.)

In der Vergangenheit haben sich meist sinnvolle und funktionstüchtige Kooperationsnetzwerke gebildet. Aufgrund des hohen Preisniveaus der Zytostatika bei Originalherstellern und deutlich unterschiedlicher Konditionen (besonders Generika) in verschiedenen Sektoren sind Querströme entstanden.

Durch entsprechende gesetzliche Änderungen z.B. des SGB V, ApoG, VÄG, AMG, HWG sind zahlreiche weitere „Kooperationsmodelle“ möglich geworden und politisch erwünscht. Darüberhinaus hat das „Rabattverbot“ im Geltungsbereich der AMPrVO sowie Sparmodelle im Bereich der stationären Versorgung die Netzwerkbildung über die Grenzen Deutschlands hinausgetragen. Die Zahl der Marktbeteiligten und Warenströme steigt rapide. Transparenz ist kaum noch gegeben, Verantwortlichkeiten verwischen, es besteht Gefahr, dass wesentliche Teile des Arzneimittelverkehrs der Überwachung entzogen werden.

Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass wichtige Parameter der Arzneimittelsicherheit nicht beachtet werden.

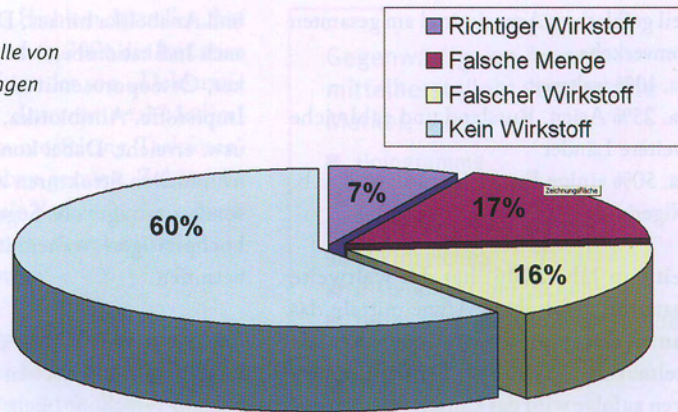
### Graumarkt

Als grauen Markt bezeichnet man den Bereich außerhalb regulärer, klar definierter und dokumentierter Arzneimittelwege. Während der Schwarzmarkt illegal ist, bewegt sich der graue Teil auf der Basis fehlender Rechtssicherheit, inkonsequenter Überwachung und problematischer Sanktionierung. Weitere Kennzeichen sind Intransparenz, undurchsichtige Margenabschöpfung und fehlende Kontrollierbarkeit.

Die besondere Struktur der onkologischen Versorgung bietet fruchtbaren Boden für Warenströme im Grenzbereich der gesetzlichen Rahmenbedingungen, wie an zwei Beispielen ersichtlich wird:

Im September 2007 hat die Techniker Krankenkasse zusammen mit der AOK Niedersachsen Strafanzeige wegen Abrechnungs-

Abb. 1:  
Die WHO ließ 335 Fälle von Arzneimittelfälschungen analysieren  
[German Pharma Health Fund e.V.]



betrugs und Einfuhr nicht zugelassener Zytostatika gestellt. Im Zuge der daraufhin erfolgten Ermittlungen der Staatsanwaltschaft Mannheim sind auch ca.100 Zytostatika herstellende Apotheken durchsucht worden. Den Vertrieb der größtenteils bereits verabreichten Arzneimittel zweifelhafter Herkunft haben Großhändler von der britischen Insel Isle of Man und Dänemark organisiert. Das Landeskriminalamt Baden-Württemberg wertet derweil die bei den Durchsuchungen beschlagnahmten Unterlagen aus. Sollte wahrlich Kriminelles nicht zutage treten, ist die Reichweite der Rechtsmittel limitiert.

Auf Initiative von Lilly ermittelt seit Juli 2008 auch die Hamburger Staatsanwaltschaft gegen Krankenhäuser. Hier wurde in Frankreich hergestelltes Gemzar eingesetzt, das über Graumarkt-Kanäle nach Ägypten und schließlich Deutschland geflossen ist.

Auch wenn es zunächst den Anschein hat, zählte in beiden o.g. Fällen weniger die Sicherheitsproblematik als Auslöser der Ermittlungen. Eher wird die bei Krebserkrankungen besonders sensible Sicherheitsthematik benutzt, um andere, eigene Ziele öffentlichkeitsgerecht zu legitimieren und durchzusetzen. Allein die Annahme schwerstkranken Krebspatienten würden Arzneimittel aus dubiosen Quellen verabreicht, ist besorgniserregend und öffentlichkeitswirksam. Dramaturgisch aufgearbeitet berichten Funk (z.B. SWR, WDR), Fernsehen (z.B. ARD/ Report Mainz) und auch renommierte Zeitungen (FAZ, Zeit, Spiegel, Welt, u.a.) seit September 2007 regelmäßig.

Anhand der jüngsten Ereignisse wird deutlich, wie anfällig das bestehende System für das Einschleusen illegaler Ware oder auch Fälschungen ist. Ausmaß und Spannweite der Problematik ist schwer einschätzbar, die Bedeutung prophylaktischer Maßnahmen umso mehr.

### Arzneimittelfälschungen

Zur näheren Betrachtung der Fälschungsproblematik ist die WHO Definition für gefälschte Arzneimittel sehr hilfreich (Kasten, Abb.1).

#### Arten von Arzneimittel-Fälschungen

- ohne Wirkstoffe
- richtiger Wirkstoff, aber falsche Dosierung
- anderer als der deklarierte Wirkstoff
- mit zusätzlichem Wirkstoff
- mit falschen Inhaltsstoffen
- mit gefälschter Verpackung und/oder Beipackzettel
- Kopien
- Verlängerung des Verfalldatums

Das beinhaltet natürlich auch Überschneidungen und Schattierungen der einzelnen Fälschungsarten und bei Kopien die unkontrollierte Herstellung.

Arzneimittel zu fälschen ist finanziell attraktiv und mit einem geringen Aufdeckungsrisiko verbunden. Laut WHO beträgt der

Anteil gefälschter Arzneimittel am gesamten Warenverkehr

- ca. 10% weltweit
- ca. 25% Asien, Russland und zahlreiche weitere Länder
- ca. 50% einige Entwicklungsländer, z.B. Nigeria

Bereits im Jahr 2006 hat der weltweite Umsatz mit gefälschten Arzneimitteln das Volumen des gesamten deutschen Arzneimittelmarkts übertroffen. Seriösen Schätzungen zufolge wird das Umsatzvolumen mit gefälschten Arzneimitteln in 2-3 Jahren 100 Mrd. US\$ erreichen.

Deutschland ist als einer der größten und teuersten Arzneimittelmärkte für Fälscher besonders interessant. Bislang sind jedoch relativ wenige Fälle von Arzneimittelfälschungen bekannt geworden. Das BKA erfasste 2007 insgesamt 2.400 Arzneimittelfälschungen. Der Wert der vom Zoll beschlagnahmten Fälschungen betrug im selben Jahr 8,3 Mill EUR. Insgesamt soll der Fälschungsanteil in Deutschland unter 1% liegen, allerdings bei dramatisch zunehmender Entwicklung. Die legalen Vertriebswege werden noch als weitgehend sicher eingeschätzt. Da nur ein Bruchteil der im Vertrieb befindlichen Ware tatsächlich geprüft wird, ist trotz allem von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.

Dass von der jüngsten Entwicklung auch Industrienationen nicht verschont bleiben, zeigte sich im Laufe dieses Jahres. In der legalen und staatlich kontrollierten Vertriebskette wurde in 11 Ländern, darunter USA, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien in breitem Umfang gefälschtes Heparin vertrieben und letztendlich verabreicht. Entsprechende Chargenrückrufe und Untersuchungen ergaben, dass das im Fertigarzneimittel verarbeitete, aus China stammende Rohheparin vermutlich „gestreckt“ worden war. Besorgniserregend ist vor allem, dass erst nachdem in den USA zahlreiche schwere allergische Reaktionen (davon 81 mit Todesfolge) bei der Applikation registriert wurden, der kriminelle Hintergrund aufgedeckt werden konnte. Es ist davon auszugehen, dass auch Totalfälschungen in zunehmendem Umfang in die staatlich kontrollierten, legalen Vertriebswege gelangen können.

Die Bandbreite der Fälschungen geht mittlerweile weit über Lifestyle Arzneimittel

und Anabolika hinaus. Die Problematik hat auch Indikationsbereiche, wie z.B. Lipidsenker, Osteoporosemittel, Antihypertonika, Impfstoffe, Antibiotika, Psychopharmaka, usw. erreicht. Dabei konzentrieren sich die kriminellen Strukturen zunehmend auf besonders ertragreiche Segmente. Nahezu alle hochpreisigen Arzneimittel-Segmente sind betroffen.

Es ist erstaunlich, dass der Onkologie-Bereich von dramatischen Ereignissen weitgehend verschont blieb. Das ändert nichts an der Tatsache, dass er aus verschiedenen Gesichtspunkten für das Einschleusen von Fälschungen und illegalen Arzneimitteln prädestiniert ist. Zahlreiche Faktoren bedingen die besonders hohe Anfälligkeit des Onkologie-Bereichs:

- Herkunft der Wirkstoffe (meist Asien, Indien, Südamerika)
- Hoher Grad an Globalisierung und Komplexität im Zulieferbereich (Supply Chain) der Hersteller
- Hochpreisige Marktsituation (weltweit)
- Beständig wachsendes Marktvolumen (weltweit)
- Internationalisierte, teilweise intransparente Vertriebswege
- Graumarktsituation
- Hohe Zahl der Marktbeteiligten bei tendenziell abnehmender Transparenz
- Compounding (Mischen mehrerer Arzneimittel)

- Zunehmend externe Zubereitung (z.B. Compounding Center)
- Patientenindividuelle Applikationsform (d.h. weder Arzt noch Patient sehen das Fertigarzneimittel)
- „Natürliche“ Toxizität der Arzneimittel (toxische Reaktionen auch bei nicht gefälschten Originalia möglich - bei Korrelation, schwierige Kausalität)
- Häufig problematischer Allgemeinzustand der Patienten (besondere Verlaufsdromatik bei Verabreichen von Fälschungen, gleichzeitig erschwerte Kausalität)

Niemand kann bestreiten, dass es bereits Sicherheitsprobleme gibt. Es leuchtet ein, dass dem Onkologie-Bereich aus sicherheitspolitischer Perspektive ein besonders hoher Stellenwert zukommen muss. Wenn auch zahlreiche Facetten der Arzneimittelsicherheit fest etabliert und hoch entwickelt sind, finden sich andererseits gefährliche Sicherheitslücken. Die Kette der Sicherheitsmaßnahmen kann aber nur so stark sein, wie das schwächste Glied.

► **Aktivitäten**

**Maßnahmen des Gesetzgebers und der Behörden**

Gemäß der Aufgabe des Staates entsprechende Rahmenbedingungen zur Gewährleistung möglichst hoher Arzneimittelsicherheit zu schaffen,

Tab. 1: Welt- und europaweite Gremien, die sich mit dem Thema Sicherheitsrisiken durch Arzneimittelfälschungen beschäftigen

Gremien		
Weltweit	IMPACT	International Medical Products Anti-Counterfeit Task Force der WHO
	ILFCM	International Laboratory Forum on Counterfeit Medicines
	PFIPC	Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime
Europaweit	EMA	European Medicines Agency
	EU-Kommission	
	CoE	Council of Europe, Europarat
	EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
	HMA WGEO	Heads of Medicines Agencies Working Group of Enforcement Officers

hat die U.S. Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) bereits im Jahr 2006 ein entsprechendes Gesetz in Kraft gesetzt. Durch Aufbringen sog. Pedigree (Herkunftsnachweis) auf Arzneimittel und die lückenlose Dokumentation der Wege vom Hersteller bis zur Apotheke, soll der Handel mit gefälschten Arzneimitteln erschwert werden.

Auch die EU Kommission bereitet aktuell ein umfassendes Gesetzesvorhaben zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit, insbesondere auf dem Feld der Fälschungen vor. Auf europäischer wie nationaler Ebene sind in der Gesetzgebung, Überwachung und Sanktionierung Ansätze zur Bekämpfung der Risiken sichtbar. Es wurden

- die gesetzlichen Grundlagen weiterentwickelt
- die Arzneimittelüberwachung verschärft
- die Arzneimitteluntersuchung neu organisiert

Im Zuge der der Novellierung des Arzneimittelgesetzes wurden in Deutschland wichtige Schritte unternommen. Dazu gehören

- Definition von Arzneimittelfälschungen und Aufnahme im AMG, verschärfte Strafanforderung, verbesserte Ermittlungsmöglichkeiten
- weitere Regelung der Vertriebswege und intensivierete Überwachung
- Erlaubnispflicht für pharmazeutische Großhandlungen

Sicherheitslücken sind dennoch weiterhin vorhanden. Mit der 12. AMG Novelle wurde ein spezieller Tatbestand zum Verbot der Herstellung und des Inverkehrbringens von Arzneimittelfälschungen geschaffen (§ 8 Abs.1 AMG), allerdings kennt das deutsche Arzneimittelrecht z.B. den Begriff „gefälschte Wirkstoffe“ nach wie vor nicht.

Weitere Maßnahmen und Verbesserungen sind in diesem Bereich notwendig.

Letztendlich aber bleibt die Frage, ob sich die beschriebenen Sicherheitsprobleme per Gesetz beheben lassen.

#### Verbände, Ausschüsse und Institutionen

Da die besonders durch Arzneimittelfälschungen bedingten Sicherheitsrisiken mitt-

lerweile ein globales Problem darstellen, hat die WHO schon Anfang 2006 die Initiative ergriffen und im Zuge der sog. „Deklaration von Rom“ eine „International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce“ (IMPACT) ins Leben gerufen. Zahlreiche weitere internationale Verbände, Ausschüsse und Kooperationen, auch auf europäischer Ebene, sind entstanden.

Im welt- und europaweiten Rahmen engagieren sich in dieser Sicherheitsproblematik Gremien (Tab. 1) ebenso wie Ausschüsse und Institutionen der in Deutschland zuständigen Behörden auf Bundes- und Landesebene.

Es fällt schwer den Überblick zu behalten und die diskutierten Maßnahmen, Aktivitäten, Vorschläge sind dementsprechend vielfältig. Allen gemeinsam ist die Forderung nach mehr Transparenz und Kontrolle des Supply Chain bzw. der Vertriebswege. In der Frage des „Wie“ gehen die Wege aber deutlich auseinander und der Aspekt des konkreten, reaktiven Handelns tritt in den Hintergrund.

#### Maßnahmen der Hersteller

Alle renommierten Pharmahersteller, einschließlich der Verbände fordern ebenso Transparenz in der Logistikkette. Doch auch hier sind die eingeschlagenen Wege unterschiedlich. Während in den USA, auf Bestreben der FDA der Einsatz von RFID-Technologie (Radio Frequency Identification Device) verbunden mit einer lückenlosen Dokumentation jedes Schrittes eines Produkts innerhalb der Lieferkette als wichtigste Maßnahme angesehen wird, setzt der europäische Pharmaverband der Hersteller EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) auf 2D-Barcodes (zweidimensionale randomisierte Strichkodierung). Die Art und Weise der Einbindung in ein einheitliches, integriertes, systematisches Nachverfolgungssystem (Track and Trace) bleibt offen.

Davon unbesehen haben viele Arzneimittelhersteller zahlreiche eigene „Counterfeit Task Forces“ eingerichtet und ihre Arzneimittelpackungen mit eigenen, unterschiedlichsten Markern versehen.

Das Element der Unterscheidung (Differenzierung) ist die Natur des Wettbewerbs. Darüberhinaus erscheint den meisten Herstellern

#### Gegenwärtig von Arzneimittelherstellern verwendete Marker:

- Hologramme
- Wasserzeichen
- farbwechselnde Tinten
- Mikrozeichen
- irisierende Oberflächen
- reflektierende/fluoreszierende Pigmente
- Mikrofasern
- DNA-Etiketten u.a.

die Einzelbestückung von Arzneimitteln mit (momentan) etwas preisintensiveren Transpondern zu Sicherheitszwecken als nicht rentabel.

Das Problem mit allen Siegeln ist, dass sie Sicherheit suggerieren aber nicht gewährleisten. Es gelingt den Fälschern mittlerweile in kürzester Zeit und mit Hilfe hochprofessioneller Ausrüstung auch die ausgefeiltesten Marker in besorgniserregend präziser Qualität zu kopieren. Mit der Packung machen sie sich die meiste Arbeit und es gab sogar Fälle, bei denen die Fälschungen Marker aufwiesen, das Originalprodukt aber nicht. Als bspw. vor einem Jahr mitten in der Kölner Innenstadt ein Fälscher-Labor ausgehoben wurde, fand man neben 3.500 Hormonampullen und 256.000 Tabletten stapelweise Hologramme.

Der Verzicht auf Alleingänge ist geboten und es bedarf einer übergreifenden Sicherheitsarchitektur. Da beginnt die eigentliche Herausforderung.

#### ► Lösungsansätze

Trotz der Entwicklung hoher Standards ist die Sicherheit des Arzneimittelbereichs in Deutschland systemisch betrachtet durchaus gefährdet. Das gilt vor allem für die Onkologie. Eklatante Sicherheitslücken in den wechselseitig aufeinander einwirkenden Risikobereichen Arzneimittelfälschungen und Arzneimittelwege müssen dringend geschlossen werden.

Aus vielerlei Gesichtspunkten ist der Onkologie-Bereich geradezu ideal für die schnelle Umsetzung radikal neuer, innovativer Lösungen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit.

Die Konzentration der Therapie und der Arzneimittelwege auf spezialisierte, bereits miteinander vernetzte Einheiten einerseits, hoher Integrations- und Handlungsdruck andererseits, machen den Bereich der Onkologie zu einem idealen Feld für die Implementierung eines prototypischen Sicherheitssystems.

Fast alle seriösen Teilnehmer des Gesundheitssystems, vor allem in der Onkologie fordern ein übergreifendes Nachverfolgungssystem für Arzneimittel. Auch die ABDA ist grundsätzlich bereit, bei der Erarbeitung und Umsetzung eines entsprechenden Systems mitzuwirken und empfiehlt den Einsatz von Markern zunächst bei ausgewählten, besonders fälschungsanfälligen Arzneimitteln. Doch nichts geschieht.

Meist sind die Ansätze viel zu umfangreich. Zwar macht es Eindruck und teilweise auch Sinn Allumfassendes zu fordern, nach übergreifenden Lösungen zu streben, doch schon die Kluft z.B. zwischen Generika und Originalia ist groß. Bei grenzüberschreitenden, europäischen oder gar weltweiten Lösungen entrückt das Ziel in weite Ferne. Dabei startet jedes noch so große Gesamtmodell mit einem projektierten kleinen Teilprozess, bei dem sich die einzelnen Schritte und Verantwortlichkeiten besser definieren lassen und die Umsetzung greifbar ist.

### Pharmaceutical Track & Trace

Für den Bereich Onkologie erscheint unter dem Aspekt des Handelns die Kombination fälschungssicherer, massenserialisierbarer Originalitätsmarker mit packungsbezogener Verfolgung (Track & Trace) als sinnvoll und schnell umsetzbar. Track & Trace Lösungen bieten höhere Arzneimittel- und Patientensicherheit, optimieren Prozesse, sichern Qualitäts- und Markenschutz, tragen zur Konformität mit gesetzlichen Vorschriften und länderspezifischen Regularien bei. Bei richtiger Handhabung gewährleisten sie vor allem Fälschungssicherheit.

Erste Schritte in diese Richtung sind bereits erfolgt. Seit April 2006 befindet sich ein onlinegestütztes Echtzeit-Qualitätssicherungssystem (XQS), an dem ca. 80 Zytostatika-herstellende Apotheken sowie Hersteller angeschlossen sind, im Regelbetrieb. Es

liefert seither nicht nur QS-Daten auf dem Vertriebsweg der Zytostatika, sondern entsprechende Erfahrung auf diesem Neuland der Qualitätssicherung. Im Zuge der weiteren Entwicklung des Systems sollen in einem nächsten Integrationsschritt Onkologische Schwerpunktpraxen angeschlossen werden.

Ein vollständig integriertes Track & Trace System erlaubt im Idealfall die lückenlose, serielle Einzelkennzeichnung und Verfolgung von Pharmazeutika, von der Entstehung bis hin zur Applikation.

#### Das Track & Trace System ermöglicht ein Monitoring der

- Wege im Supply Chain (z.B. Wirkstoffe)
- Herstellungsschritte
- Wege in allen Vertriebskanälen
- Rezeptur und Kommissionierung (patientenbezogen)
- Abgabe (Herstellung, aber auch z.B. Unit Dose)
- Verabreichung (Bedside Verifikation) sowie des
- Arzneimittelcontrolling (Drug Utilisation Review).

Bei Einsatz der entsprechenden Technologie eröffnen sich allein in der Vertriebskette unzählige weitere Möglichkeiten wie z.B.:

- Temperaturüberwachung
- Chargenbestimmung
- Durchführung von Rückrufaktionen
- Optimierung der Lagerhaltung
- Ermittlung des Lieferstatus
- Ursachenbestimmung bei Fehlleitungen

Auf einigen Ebenen, z.B. im Supply Chain der Hersteller, bei Logistikunternehmen und einzelnen Krankenhäusern sind Track-and-Trace Systeme längst fest etabliert und brauchen lediglich verknüpft zu werden.

### Aspekte der System-Architektur

Auf der technischen Seite sind alle Elemente eines für den Pharma- und Medizinbereich praktikablen Systems schon entwickelt, vorhanden und in anderen Branchen längst erprobt. In strukturähnlichen Bereichen sind

funktionierende Systeme seit Jahren implementiert und etabliert, neuerdings RFID gestützt. Bspw. werden in der chemischen Industrie nicht nur Originaldokumente (z.B. der Ausgangsstoffe) eindeutig erkannt, sondern zahlreiche eingesetzte Behältnisse und Container entlang des gesamten Fertigungsprozesses erfasst und verfolgt. In Echtzeit geben die Systeme Auskunft über Zustand und Inhalt der Behälter und informieren über den Verbleib.

Derzeit wird die Technologie aber überwiegend intern, d.h. innerhalb der eigenen Firmen- oder Bereichsgrenzen zur Optimierung der eigenen Prozesse eingesetzt. Auch im Gesundheitsbereich sind entsprechende Systeme vorhanden, jedoch stets als Insellösungen. Im Gegensatz zu allen bestehenden Systemen wird im Gesundheitsbereich, im Medizin- und Pharmabereich und geradezu prototypisch im Onkologie-Bereich eine übergreifende Nutzung in offenen Systemen – den sog. "Open Loops" – mit entsprechender Vernetzung notwendig.

In die umsetzbare, funktionstüchtige System-Architektur muss zwingend und neben der Berücksichtigung zahlreicher Aspekte wie,

- zuverlässige, zukunftssträchtige Technologie (z.B. RFID)
- maßgeschneiderte IT Infrastruktur (z.B. AutoID-Backbone-Server, Schnittstellen)
- spezifische gesetzliche Rahmenbedingungen (z.B. AMG, Datenschutz, Versicherungsrecht)
- politische Ausgewogenheit

eine unabhängige neutrale und mit Branchenkompetenz ausgestattete Kooperationsplattform eingebunden sein, die wirklich allen Beteiligten ein entsprechendes Commitment ermöglicht.

Da beginnt die eigentliche Herausforderung. Der Teil II dieses Artikels wird sich mit der System-Architektur im Praktischen befassen.

#### Autor:

Draboslav Zdarek  
Beuthstraße 11  
D-08645 Bad Elster

# Onkologische Pharmazie

10. Jahrgang  
Nr. 4 · 2008  
ISSN-Nr. 1437-8825

ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT UND PRAXIS

## Arzneimittelsicherheit in der Onkologie

Teil 2 Seite 30 - 37

2432340981 24323

NZW Süd in  
Ravensburg

Seite 10

Focus on  
Fungal Infec-  
tions 18

Seite 40

Buchbe-  
sprechung:  
Taschenatlas  
Pharmakologie

Seite 37

Chronisch myeloische  
Leukämie:  
Neue Tyrosinkinase-  
Hemmer

Seite 4

Kunst und  
Können in  
der Pharmazie

Seite 42

Leitlinien der DKG  
und ihre Begleitung  
durch den DGOP

Seite 43

# Arzneimittelsicherheit in der Onkologie: Gefahr im Verzug

Teil 2

Von Drahoslav Zdarek und Alexander Kuntz

## ► Bewertung verfügbarer Technologien

Heute sind zahlreiche Technologien verfügbar, die im Kampf gegen Arzneimittelfälschungen eingesetzt werden können. Die Bandbreite reicht von sehr einfachen bis hoch komplexen Systemen.

Dabei werden Arzneimittel mit Merkmalen versehen

sehen, die entweder die Authentifizierung ermöglichen sollen oder Fälschungsbarrieren darstellen. Beide Elemente können kombiniert sein.

Die WHO und ihre Arbeitsgruppe IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce) hat die im Kampf gegen Arzneimittelfälschungen einsetzbaren technologischen Möglichkeiten evaluiert und bewertet. Demnach können folgende Technologien unterschieden werden

1. Offene, sichtbare Merkmale
2. Verborgene, versteckte Merkmale
3. Forensische Techniken
4. Serialisierung mit Nachverfolgung

### „Offene Merkmale“

Durch Einsatz von „Offenen Merkmalen“ kann der Endverbraucher die Herkunft einer Packung erkennen. Typisches Beispiel ist die Anbringung eines Hologramms.

Da sich diese Kennzeichnung in erster Linie an den Endverbraucher, also Patienten richtet, muss die Merkmalscharakteristik der breiten Öffentlichkeit auch bekannt sein. An diesem Punkt scheitert leider die gute Absicht. Die Erfahrung im Arzneimittelbereich hat gezeigt, dass selbst einfachste Kopien der Originalitätsmarker nicht als solche

erkannt werden, den Patienten eher verwirren oder in falscher Sicherheit wiegen.

Erinnert wird man an die fulminante Kampagne der Sicherheitsmerkmale der neuen Geldscheine im Vorfeld der EURO-Einführung. Trotz massiver Öffentlichkeitsarbeit wurden anfangs selbst primitivste Geldscheinkopien als bare Münze gehandelt. Bis heute können nur wenige Europäer auch nur ein Drittel der über 20 Sicherheitsmerkmale der EURO-Scheine aufzählen.

Dass der Anwender oder Patient bei offenen Merkmalen und entsprechender Kenntnis die Authentifizierung vornehmen kann, ist sicherlich ein Vorteil. Dem stehen aber zahlreiche Nachteile gegenüber:

- Einweisung in die Merkmalscharakteristik notwendig
- Einfach zu kopieren
- Die Authentifizierung erfordert meist weitere Merkmale
- Packungen können (mit Fälschungen befüllt) wiederverwendet werden
- Täuscht falsche Sicherheit vor
- Verursacht zusätzliche Kosten

### „Versteckte Merkmale“

Sie sind mit dem „menschlichen Auge“ nicht sichtbar und nicht für die Öffentlichkeit bestimmt. Die Marker, wie z.B. digitale Wasserzeichen können nur unter bestimmten Bedingungen (UV-Licht, IR-Strahlung, Filter, usw.) gelesen werden. Sie sollen vor allem dem Arzneimittelhersteller ermöglichen, Fälschungen zu erkennen.

Strikte Geheimniswahrung ist bei den versteckten Merkmalen Bedingung, bei Bekanntwerden verlieren sie ihren Wert. Für die versteckten Merkmale sprechen geringe Kosten aber, die Nachteile überwiegen





- Nur „Geheimnisträger“ können authentifizieren
- Je höher die Zahl der Geheimnisträger, desto leichter die Aufdeckung
- Bei Aufdeckung, leicht zu kopieren
- Keine breite Anwendung möglich
- Je sicherer die Merkmale, desto höher die Kosten

**„Forensische Marker“**

Sie gehören im Grunde genommen auch zu den versteckten Merkmalen, können aber nur mit technisch anspruchsvollen Methoden (Laborprüfung) detektiert werden. Beispiele hierfür sind chemische/biologische/physische Marker, wie DNA-Marker oder Isotope.

Bei der Detektion der forensischen Marker werden hochentwickelte, teilweise wissenschaftliche Analysemethoden eingesetzt. Die Verfügbarkeit dieser High Tech Methoden ist begrenzt. Ein Vorteil ist der relativ hohe Kopierschutz, Nachteile sind aber

- Hohe Kosten
- Spezialistsache, keine breite Anwendung möglich
- Schwierige Implementierung
- Routinekontrollen sind kaum möglich
- Verfahren sind häufig durch Lizenzen und Patente belegt

**„Serialisierung mit Nachverfolgung“**

Bei diesem Verfahren erhält jede einzelne Einheit, d.h. Arzneimittelpackung eine einzigartige Seriennummer und damit Identität. Die Nummer wird nie mehr ein zweites mal verwendet und stellt damit einen spezifischen Originalitätsmarker für jede einzelne Arzneimittelpackung dar. Der Seriennummer können im System beliebige Informationen zugewiesen werden, z.B. Produktname, Stärke, Chargennummer, Verfalldatum, usw. In einer autorisierten Infrastruktur kann die Information jederzeit und jederorts ausgelesen und verarbeitet werden.

In einem WHO-Papier wurden kürzlich „Empfehlungen für Maßnahmen gegen Arzneimittelfälschungen“ veröffentlicht. Die Serialisierung mit Nachverfolgung, als „Track and Trace“ bezeichnet, wird von der WHO deutlich favorisiert.

Tab. 1: Pharmazeutische Nutzungspotentiale für den Einsatz von Track & Trace Systemen

Produktion	Logistik	Handel	Kundenservice
Verbesserte Planung	Reduzierung der Durchlaufzeiten	Optimierung der Lagerhaltung	Information zur Verfügbarkeit
Steuerung durch Echtzeit-Information	Senken der Fehlerquote bei der Kommissionierung	Verbesserte Verfügbarkeit der Waren im Regal	Erleichterter Warenaustausch
Optimierte Produktionskontrolle	Ermittlung des Lieferstatus	Kostenreduktion durch weniger Schwund	Optimierte Serviceprozesse
		Höhere Umschlagsgeschwindigkeit	Ursachenbestimmung bei Fehlleitung

**► Wahl der Technologie**

In erster Linie geht es bei der Auswahl der Technologie darum, den Patienten optimal zu schützen und Straftaten wirksam und nachhaltig zu verhindern. Die Fälscherbanden und kriminellen Strukturen im Arzneimittelbereich sind kreativ und technisch innovationsfreudig. Daher hat die richtige Technologiewahl eine enorme Bedeutung.

Der Einsatz einer ganzheitlich ausgelegten, zukunftsweisenden Technologie und Methodik erscheint daher am sinnvollsten. In Anbetracht aller Facetten der Fälschungsproblematik ist die Methodik des Track&Trace der wirksamste Fälschungsschutz.

Wichtig ist allerdings auch richtige Wahl des Informationsträgers, Pedigree oder Marker genannt.

**Pharmaceutical Track & Trace**

Wir schließen uns bei diesem Projekt der Qualitätssicherung und Fälschungsbekämpfung in der Onkologie den Empfehlungen der WHO an.

Mit einem Track&Trace System können Arzneimittel, bis hin zur einzelnen Packung aber auch Zubereitungen identifiziert und örtlich verfolgt werden. Zudem ist es bei Einsatz eines entsprechenden Informationsträgers möglich, Zustandsveränderungen durch Temperatur oder Lichteinwirkung oder auch Bruch lokalisiert festzustellen.

Primäre Anwendungsbereiche eines Track&Trace Systems sind:

- Identifikation
- Ortsverfolgung
- Zustandsüberwachung

von Arzneimitteln. In verschiedenen Branchen, wie Produktion, Logistik, Handel werden Track&Trace Systeme längst zur automatisierten Datenerfassung, Steuerung von Prozessen und Nachverfolgung eingesetzt. Es liegt reichlich Erfahrung vor. Die zahlreichen Möglichkeiten von Nachverfolgungssystemen sollen hier nicht im Focus sein. Ein Blick in diese Richtung lässt aber erahnen, welche weiteren Nutzungspotentiale, auch im pharmazeutischen Sinn, einsetzbar sind (Tab. 1).

**Radio-Frequenz-Identifikation**

Das „Herzstück“ eines Track&Trace Systems ist der auf dem zu identifizierenden Objekt, d.h. dem Arzneimittel aufgebrachte Informationsträger. Denkbar sind an sich alle möglichen Arten von kodierbaren und auslesbaren Kennzeichnungen, z.B. Zahlen- oder Strichkodierungen.

Das elektromagnetische Verfahren der Radio-Frequenz-Identifikation (RFID) ist die beste, derzeit verfügbare Lösung. Durch Radiowellen werden die auf einem kleinen Chip gespeicherten Informationen aktiviert und an ein Lesegerät übertragen. In Sekundenschnelle lässt sich eine Vielzahl von Informationen ohne Sichtkontakt einlesen. Bei den RFID Einheiten, auch „Tag“ oder „Transponder“

genannt, handelt es sich um einen integrierten Schaltkreis, der in eine dünne Folie eingebettet ist. Der etwas mehr als fingernagelgroße Aufkleber besteht aus dem Speicherchip sowie einer kleinen Antenne (Abb. 1, 2). Man unterscheidet zwischen aktiven (fortlaufend sendenden) und passiven (nicht fortlaufend sendenden) RFID-Tags. Es gibt verschiedenste Arten mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften, wie Frequenzbereich, Ausbreitungseigenschaften, Übertragungsraten, Lesefeldeigenschaften, usw.

Als die US Gesundheitsbehörde FDA im Jahr 2006 den Einsatz der RFID Technologie zur Arzneimittelidentifikation gefordert hat, wurde sie noch als Zukunftstechnologie bezeichnet. In der Zwischenzeit haben die winzigen Funkchips technologische Quantensprünge hinter sich gebracht und sind in nahezu allen Lebensbereichen fest etabliert. Dieses Verfahren bietet dank der mittlerweile erreichten Präzision, Speicherkapazität und technologischen Vielfältigkeit enorme Vorteile gegenüber Barcodes, Magnetstreifen, biologischer Erkennung oder anderen Methoden.

Zur Kennzeichnung von Arzneimitteln empfehlen sich HF Systeme (High Frequency, 13,56 MHz) mit Phasenverschiebung des Funksignals. Diese innovative Technologie bietet:

- Hohe Übertragungsraten
- Antikollisionsmerkmale
- Pulkerfassung
- Kaum Interferenzen
- Hohe Lesesicherheit
- Feuchtigkeits- und Verschmutzungsresistenz
- Keine Signaldämpfung durch Flüssigkeiten

Im Arzneimittelbereich eröffnet der RFID Einsatz zahlreiche Möglichkeiten über die Authentifizierung hinaus. Beispielsweise können Temperatursensoren die Lagerbedingungen aufzeichnen oder Feuchtigkeitsensoren vor (Zytostatika-) Bruch warnen. Die Ausstattung der RFID Tags mit UV-Licht Sensoren ermöglicht das Monitoring lichtempfindlicher Arzneimittel.

Natürlich kann man auch bei Arzneimitteln mit RFID



Abb. 1: RFID Tag mit Chip (dunkler Punkt rechts) und Antenne.



Abb. 2: RFID Tags als transparente Aufkleber auf Rolle.

- Prüf- und Zählvorgänge automatisieren
- Manuelle Erfassung vermeiden
- Prozesse beschleunigen und vereinfachen
- Erkennungsfehler minimieren
- die Zuordnung steuern

Interessant ist die enorme Vielfalt der im Alltag eingesetzten Systeme, hier nur einige wenige Beispiele

- Bahn Card 100
- Elektronischer Pistenpass
- Elektronischer Personalausweis/Reise-pass
- KFZ Wegfahrsperr

Unzählige weitere Beispiele könnten aufgeführt werden. Die enorme Vielfalt im Alltagsgebrauch treibt zuweilen bunte Blüten, in einer Diskothek in Barcelona lassen sich Stammgäste RFID Chips sogar freiwillig in die Haut implantieren, um damit am Ausgang ihre Getränkerechnung zu zahlen.

### ► Das Konzept

Im deutschen Markt werden etwa 60.000 Arzneimittel und 30.000 Produkte des Randsortiments zwischen 1.500 Herstellern und

22.000 Apotheken umgeschlagen. Branchenkenner sehen in dieser Vielfältigkeit den Hauptgrund, warum sich Track&Trace im Pharmabereich noch nicht durchgesetzt hat (Abb. 3). Punktuelle Sicherheitsmaßnahmen innerhalb der Vertriebswege und Maßnahmen auf einzelnen Stufen der Handelskette sind zwar vorhanden oder projektiert, jedoch schwach in der Wirkung, wenn in vor- oder nachgelagerten Stufen Angriffspunkte bestehen. Diese Problematik kann nur ein ganzheitliches Konzept lösen. Um den ersten Schritt zu gehen, ist es aber sinnvoll einen Teilbereich der Arzneimittelversorgung auszumachen, bei dem die Versorgungsstruktur auf relativ wenige, spezialisierte Einheiten begrenzt ist.

Die Zielsetzung ist, den Bereich der onkologischen Arzneimittelversorgung aufgrund der Abgrenzbarkeit einerseits, der hohen Gefährdung durch Fälschungen andererseits ganzheitlich anzugehen und abzudecken. Möglichst alle gängigen Onkologika sollen in das Sicherheitssystem aufgenommen werden. Die laufenden Gespräche mit Herstellern gestalten sich weitgehend positiv.

RFID gestützte Nachverfolgungssysteme eröffnen unzählige Möglichkeiten und lassen es zu, komplexe Prozesse abzubilden. Bei der Erstimplementierung dieses Systems soll es aber beim einfachen Kennzeichnen und Nachverfolgen bleiben. Erfasst werden:

- Produktbezogene Daten – „Was“?
- Lokalisierungsdaten – „Wo“?
- Zeitdaten – „Wann“?

### Beteiligte

Alle Beteiligten müssen stufenweise eingebunden werden, mitwirken und mitgestalten. Es besteht die organisatorische Notwendigkeit des Zusammenwachsens von Herstellern, Logistikern, Großhändlern, Apothekern, Ärzten und Pflegepersonal.

Folgende auf die onkologische Versorgung ausgerichtete Strukturen/Institutionen sollen eingebunden werden.

- 500 Öffentliche Apotheken
- 500 Krankenhausapotheken
- 750 Applikationsplätze auf Stationen und in Ambulanzen

300 Onkologische Schwerpunktpraxen  
50 Großhandlungen

Als nächstes ist geplant, die Abteilungen der Zentralen Zytostatika-Zubereitung und externes Compounding mit einzuschließen. Unter Anbindung der hier gebräuchlichen Softwarelösungen (z.B. Cypro, Zenzy) werden die RFID-Tags mit den spezifischen Informationen der Zubereitung versehen. Ein

dieses Projekts, dennoch muss man näher Hinsehen. Der Wunsch jederzeit zu wissen, wo und in welchem Zustand sich ein Medikament befindet, ist ein wichtiger Schritt in Richtung Arzneimittelsicherheit. Das kann von allen Teilnehmern getragen werden. Des Pudels Kern ist aber „... die totale, lückenlose und autonome Nachverfolgung einzelner Arzneimittelpackungen auf dem Weg von der Herstellung bis hin zur Verabreichung

antizipieren ihre eigenen Organisationsziele und entwickeln daraus ihr tägliches Handeln. Übergreifende Ziele stehen als Fernziele im Hintergrund und werden meist nicht in konkretes Handeln umgesetzt.

Mit der Ausformulierung einer noch so ethischen gemeinsamen Zielsetzung ist es also nicht getan. Gelingt es nicht, Brücken zu schlagen und alle einzubinden, ist das Scheitern in der operativen Umsetzung vorprogrammiert. Die Herausforderung beruht demnach auf der Harmonisierung der widerstrebenden Zielsysteme der Beteiligten.

Nur eine unabhängige, integrationswirksame Kooperationsplattform kann dem gerecht werden. Das Arbeiten auf einer gemeinsamen Plattform ist die Basis für eine transparente Informations- und Kommunikationskultur. Dadurch wird eine fruchtbare Kooperation zwischen heterogenen Organisationen erst möglich. Nur ein neutraler, zuverlässiger, mit Branchenkompetenz ausgestatteter Dienstleister kann sich in diesem Spannungsfeld erfolgreich bewegen.

Auch aus technischer Sicht ist die Planung und Umsetzung eines Track&Trace Systems für Arzneimittel alles andere als einfach. Technische Kenntnisse und Erfahrung mit IT-Lösungen sind erforderlich, genauso wie pharmakologische und pharmazeutische Kompetenz. Umfassendes Know-how des Projektmanagements in beiden Welten ist unabdingbar.



Abb. 3: Funktionsweise eines Track&Trace Systems für Arzneimittel.

Modellbeispiel ist dabei das RFID-Projekt der Universitätsklinik in Genf bei dem die Zytostatikazubereitungen mit RFID Chips versehen werden, um die Medikationssicherheit zu optimieren. In weiteren Schritten macht es Sinn, die Track&Trace Applikation in bestehende Warehouse- oder Business-Lösungen der Krankenhäuser bzw. Apotheken zu integrieren.

### Projekt-Management

Man könnte sagen,

„...wir heben die Qualität des Gesundheitswesens durch Gewährleistung einer sicheren und hochwertigen Arzneimittelversorgung, legen Verbrechern das Handwerk, schützen Patienten und retten Menschenleben...“

und alle wären sich einig.

Ein gemeinsames Ziel ist sicherlich die Grundvoraussetzung für die Prosperität

an den Patienten...“ und damit die nahezu totale Transparenz.

Wenn auch Transparenz von allen Seiten gefordert wird, so ändert sich, je nach Blickwinkel, die Befindlichkeit der „Betroffenen“. Der Grund ist, dass die zum Teil verdeckten organisationsspezifischen Ziele der Beteiligten im Gesundheitswesen erheblich differieren. Die Arzneimittelhersteller möchten am liebsten die Distribution kontrollieren, regulieren oder wie in Spanien bzw. England selbst übernehmen. Den Originalanbietern sind die Re- und Parallelimporte ein Dorn im Auge. Die Kassen wiederum denken an Rabatte und fordern Abrechnungstransparenz, auch die Einflussnahme auf Arzneimittelwege und -ströme liegt den Kassen nicht fern. Dem Gesetzgeber geht es um Kontrolltransparenz, er möchte aber auch den sozialen Frieden wahren. Diese nicht repräsentativen Beispiele sind keineswegs erschöpfend. Entscheidend ist, dass differierende, organisationsspezifische Ziele vorhanden sind. Die Beteiligten

### Finanzierung

Neben ethischen Zielen müssen auch betriebswirtschaftliche Motivationsfaktoren die Beteiligten binden. Wirtschaftlichkeitsberechnungen belegen eine Amortisationszeit dieses Projekts von weniger als 2 Jahren.

Natürlich verlangt die Umsetzung Anfangsinvestitionen, es entstehen Aufwendungen für Softwarebereitstellung, Technisches Equipment und Implementierung. Auch die laufenden Betriebskosten müssen getragen werden. Dem stehen die von Fälschungen und Graumarktströmen verursachten betriebswirtschaftlichen und volkswirtschaftlichen Schäden gegenüber. Beispielsweise auf der Seite der Arzneimittelhersteller

Tab. 2: Die systematische Begleitung eines Arzneimittels auf seinem Weg im Lebenszyklus des Track & Trace-Systems

1. Markierung	Jeder einzelne RFID Tag wird bereits bei der Produktion mit einer einzigartigen, randomisierten Seriennummer versehen. Diese Nummer ist sozusagen "eingebrannt". Durch Aufbringen des Tags trägt das Arzneimittel diese Nummer bis zur Einnahme, Applikation oder Verarbeitung und ist damit eindeutig markiert.
2. Hinterlegen und Koppeln	Die zu jeder einzelnen Arzneimittelpackung gehörenden Informationen (Authentifizierungsmerkmale) werden auf dem Zentralserver hinterlegt und nunmehr mit der Seriennummer gekoppelt.
3. Beschreiben	Nach Authentifizierung des Schreibgeräts wird der RFID Tag zusätzlich mit einigen essentiellen Minimalinformationen (Artikel, Verfalldatum, PZN, u.a.) des Arzneimittels beschrieben
4. Einlesen	Nach Authentifizierung des Lesegeräts wird die Seriennummer ausgelesen und der Lesevorgang mit den Zeit- und Ortsdaten an den Zentralserver übermittelt.
5. Identifizierung	Die ausgelesene Seriennummer wird mit den im AutoID Backbone des Rechenzentrums hinterlegten Arzneimittelinformationen verarbeitet, gekoppelt und abgeglichen.
6. Rückmeldung	Das Lesegerät erhält eine Rückmeldung (Freigabe oder Warnmeldung)
7. Kill Kommando	Nach Verlassen des Nachverfolgungssystems, etwa nach Applikation, werden die auf dem RFID-Tag gespeicherte Seriennummer und alle sonstigen Informationen bzw. Daten durch ein sog. elektromagnetisches „Kill-Kommando“ endgültig und dauerhaft gelöscht. Aus Sicherheitsgründen wird der Chip/Tag nicht wieder verwendet.

- Umsatzverluste durch Substitution mit Fälschungen
- Kosten zur Absicherung der Schutzrechte
- Kosten der Marktüberwachung
- Rechtsdurchsetzung bei Verstößen
- Schutzmaßnahmen an den Arzneimitteln selbst (z.B. Echtheitssiegel)
- Falsch hoher Herstellerrabatt
- Hohe Versicherungsprämien (Produkt-haftung)

Daneben entstehen bei Auftreten von Fälskifkaten unter Umständen enorme aber schwer bezifferbare Schäden wie Imageverlust und Erosion der Arzneimittel-Marke.

Nach unseren Wirtschaftlichkeitsberechnungen werden die Aufwendungen für Bereitstellung und Betrieb dieses Sicherheitssystems durch die von Fälschungen verursachten betriebswirtschaftlichen Schäden mehr als kompensiert. Auch entfallen Kosten für andere vorbeugende Maßnahmen. Das gilt für alle Seiten und alle Beteiligten, wobei der konkrete betriebswirtschaftliche Nutzen transparent darstellbar ist. Die Investitionen bringen nach spätestens 2 Jahren Gewinn für alle Beteiligten.

In weiteren Projektstufen können auch sinkende Aufwendungen für die Chargendokumentation, die bislang manuell erfolgt, oder effizientere Abwicklung von Rückrufaktionen, einfachere Abwicklung der Haltbarkeitskon-

trolle, vereinfachtes Warenbestandsmanagement, reduzierte Fehlerquote und andere Effizienzgewinne realisiert werden.

Die zunächst auf wenigen Schultern lastenden Anfangsinvestitionen werden nach einem speziell für dieses Projekt entwickelten Finanzrückführungsmodell auf alle umgeschlagen. Beispielhaft diente hier das seinerzeit sehr erfolgreiche Finanzmodell (Payback-System) für die Entwicklung der FCKW-freien Kühl- und Treibmittel.

Aufgrund der volkswirtschaftlichen und technologietreibenden Bedeutung kann auch auf öffentliche Gelder gebaut werden.

### ► Systemarchitektur

Grundlegende Elemente des Pharmazeutikal Track&Trace Systems sind

- IT Infrastruktur (AutoID-Backbone Server, Software)
- Netzwerk (VPN Web Applikation)
- Informationsträger (RFID-Tag Marker)
- Schreib- und Auslesegeräte (Reader)

### Server

Den Kern bildet ein sog. AutoID-Backbone. Es handelt sich dabei um einen zen-

tralen Server mit Anwendung für die automatische Identifikation. Dieser ist in einem entsprechend geschützten Rechenzentrum lokalisiert. Die an den RFID-Reader Stationen ausgelesenen Informationen der RFID-Transponder werden an den Rechner übertragen und dort verarbeitet.

### Netzwerk

Die Projekt-Beteiligten sind über eine Web-Applikation mit der zentralen Datenbank verbunden. Die einzelnen Arbeitsplätze stellen die Verbindung über ein Internet Protokoll (IP) Zugang und ein Virtual Private Network (VPN) her. Das Netzwerk baut einen sicheren Kommunikationstunnel zwischen Server und Client auf, die Übertragung der Daten erfolgt verschlüsselt. Aufgrund von zusätzlichen Sicherheitsaspekten bei der Datenübertragung zwischen Arzneimittelhersteller und Rechenzentrum werden in diesem Bereich von der Telekom gemietete, separate Leitungen genutzt.

### Arzneimittel mit RFID-Tag

Der am Arzneimittel angebrachte RFID-Tag/Transponder ist der mobile Teil des Systems. Er nimmt die von der Leseinheit gesendeten Aktivierungssignale auf und antwortet darauf. Das Lesegerät versorgt den Tag über die Luftschnittstelle mit Energie für die Da-

tenübertragung. Sobald ein Tag in die Nähe eines passenden Lesegerätes gebracht wird, liest das Lesegerät die gespeicherten Daten automatisch, kontaktlos aus und sendet sie zur Verifizierung an die Datenbank des Rechenzentrums. Befinden sich mehrere oder viele Tags im Lesebereich eines Lesegerätes muss erkannt werden, welche Daten zu welchem Tag gehören.

### Lesegeräte

Verschiedene Lesegeräte (Reader) können je nach Art des Lesevorgangs und Einsatzbereich verwendet werden. Die Bandbreite reicht von mobilen Hand-Lesegeräten über Tisch-Lesegeräte bis hin zu großen „Tunnel-Readern“, die bei Herstellern oder Großhandlungen zum kontaktlosen Pulk-Auslesen benötigt werden (Abb. 4-6).

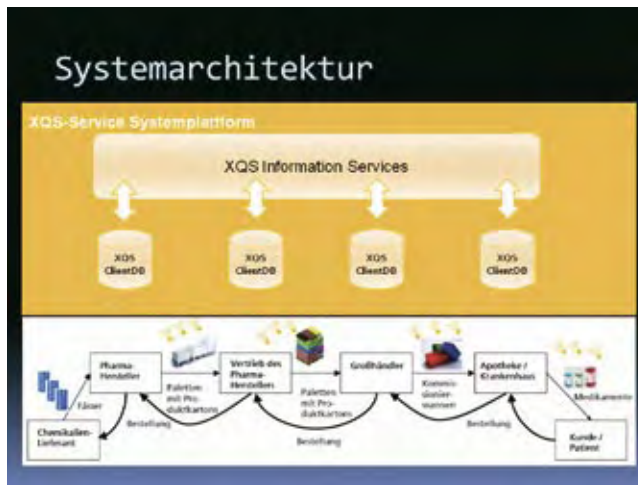
Im technischen Ablauf wird das Arzneimittel auf seinem Weg im Lebenszyklus des Track&Trace System durch folgende Schritte systematisch begleitet (Tab. 2).

Neben der automatisierten Identifizierung des Arzneimittels spielen Filterung, Organisation und Verwaltung der Daten in den IT-An-

Abb. 7: Struktur und Funktionsweise des Track&Trace Systems.

wendungen eine wichtige Rolle. Es gilt, eine komplexe Struktur von Datenströmen zu steuern. Deshalb ist eine IT-Architektur notwendig, welche das Track&Trace System stabil einbettet und einen zuverlässigen Betrieb gewährleistet. Die Infrastruktur aller Teilnehmer muss permanent verbunden sein und die Datenbanken müssen in Echtzeit arbeiten. Auch die Datenintegrität und Verfügbarkeit muss sichergestellt sein (Abb. 7). Weitere Anforderungen sind

- Der gesamte Weg von Produktion bis Applikation des Arzneimittels muss lückenlos erfasst werden
- Das System muss schnell und handhabbar sein



- Bei hohem Mengenfluss müssen große Datenströme verarbeitet werden
- Die Arzneimittelinformationen müssen auf einer sicheren Datenbank verwahrt bleiben
- Die Vergabe der Seriennummer muss randomisiert erfolgen
- Die Rechte der Teilnehmer müssen klar und sicher verteilt werden
- Das System darf an keiner Stelle manipulierbar sein

Ein ganz wichtiger Aspekt ist die Sicherheit der Daten und der Zugriffsrechte. Aufgrund der Komplexität der zahlreichen verwendeten Sicherungen kann auf Einzelheiten an dieser Stelle nicht eingegangen werden. In der Web-Applikation wird die Sicherheitsstufe des Online-Banking erreicht. Die zentrale Datenbank ist redundant ausgelegt und selbstverständlich physikalisch-mechanisch gesichert. Das angewendete Authentifizierungsverfahren stellt mit kryptographischen Verfahren und Pseudonymisierung einen Integritäts- und Zugriffsschutz her, der z.B. in offenen Lieferketten angewendet wird. Weitere Merkmale sind

- Trennung von Datenerfassung und Datennutzung
- Lokale Informationshaltung
- Automatisierte Anfragen
- Elektronischer Herkunftsnachweis

### ► Praxis

Die Anwendung in der Praxis ist letztendlich einfach und die Prozesskette übersichtlich.



Abb. 4: Tischlesegerät für Apotheken und Arztpraxen.

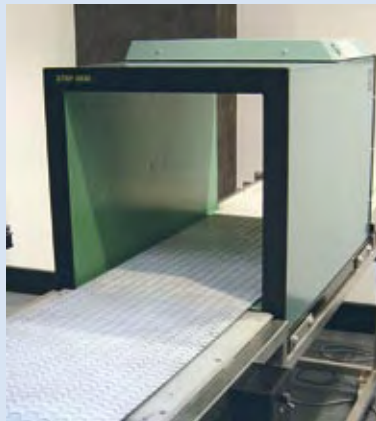


Abb. 6: Größeres Tunnel-Lesegerät mit Förderband für Hersteller und Großhandlungen.

Abb. 5: Kleines Tunnel-Lesegerät zum manuellen Durchzug für Großhandlungen und größere Apotheken.

### Hersteller

- Aufbringen und Beschreiben der RFID Tags
- Versand der Arzneimittelsendung an den Großhandel, Vertriebsunternehmen, oder Apotheke  
*Erfassen der Arzneimittel an der Lesestation*

### Großhandel / Vertriebsunternehmen

- Empfang der Lieferung
- Versenden der Lieferung an die Apotheke  
*Erfassen der Arzneimittel an der Lesestation*

### Apotheke

- Empfang der Lieferung
- Zubereitung oder Abgabe an den Onkologen evt. Patienten  
*Erfassen der Arzneimittel am Lesegerät*

### Zentrale Zytostatikazubereitung/ Onkologe

- Empfang des Arzneimittels  
*Erfassen am Lesegerät*
- Zubereitung / Applikation  
*Generieren eines zubereitungs-spezifischen Tags (Abb. 8)*

Die Systemkonzeption bietet in der praktischen Umsetzung weitere entscheidende Vorteile

- Flexible Markierung der Arzneimittel
- Einfache, intuitive Bedienbarkeit

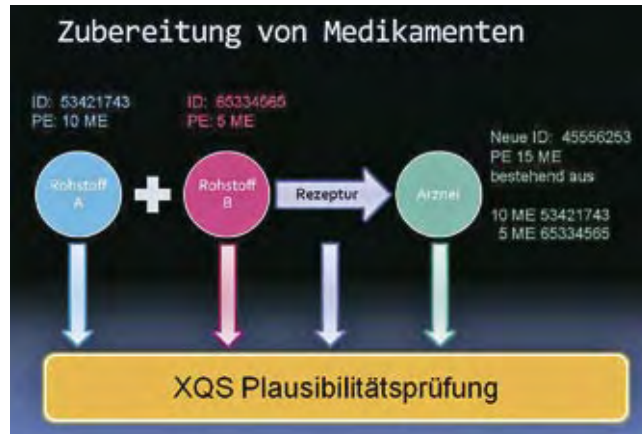


Abb. 8: Generierung einer eigenen Seriennummer bei der Zubereitung.

- Gleichzeitiges Einlesen großer Arzneimittelmengen
- Ständiger technischer Support

### Markierung

Die RFID Tags werden idealerweise während der Herstellung des Arzneimittels oder der Verpackung aufgebracht. Bei den Herstellern finden sich aber unterschiedliche Situationen innerhalb der Fertigungsprozesse. Da die hier einzusetzenden RFID Tags als kleine Aufkleber (Label) konzipiert sind, können sie mit Hilfe verschiedenster Verfahren, idealerweise unsichtbar auf der Innenseite der Verpackung aufgebracht werden. Das kann bereits beim Packmittelhersteller, während der Verpackung oder extern und außerhalb des Herstellungsprozesses erfolgen.

### Bedienbarkeit

Die Erfassung der Arzneimittel in der Nähe eines Lesegeräts erfolgt auch unter widri-

gen Bedingungen kontaktfrei, d.h. berührungslos und automatisch. Bei größeren Packungsmengen werden dafür ausgelegte Lesegeräte eingesetzt. Mit Arzneimitteln befüllte Behältnisse können automatisch durch ein Lesegerät befördert oder einfach durch ein Tunnel-Lesegerät geschoben werden. In Apotheken und beim Arzt wird die Packung über ein kleines Lesegerät (Flachantenne) gezogen oder in eine Leseschale gelegt. Auch Handlesegeräte können hier eingesetzt werden. Die Kennung und Freigabe oder gegebenenfalls auch Warnmeldung erfolgt unmittelbar auf einem Bildschirm.

### Pulkfähigkeit

Die eingesetzte HF RFID Technik erlaubt problemlos das Einlesen auch größerer Arzneimittelmengen (Pulk). Theoretisch können 600 Packungen in der Sekunde gleichzeitig kontaktlos erfasst werden. In Probeläufen hat sich eine Leserate von 200 Packungen in der Sekunde als sicher und zuverlässig

## Onkologische Pharmazie

HERAUSGEBER:  
Klaus Meier, Soltau

VERLAG:  
onkopress,  
Ziegelhofstraße 43,  
26121 Oldenburg,  
[www.onkopress.de](http://www.onkopress.de)  
ISSN-Nr.: 1437-8825

CHEFREDAKTEURIN:  
Dr. Karla Domagk, Cottbus

REDAKTION:  
Dr. Susan Bischoff, Berlin; Dr. Jens Büntzel, Nordhausen; Dr. Gabriele Gentschew, Frankfurt/M.; Dr. Doris Haider, Wien; Gerald Hensel, Leipzig; Dr. Brigitte Hübner, Quedlinburg; Dr. Petra Jungmayr, Stuttgart; Henrik Justus, Uslar; Michael Marxen, Wesseling; Thomas Schubert, Mönchengladbach; Gisela Sprossmann-Günther, Berlin; Dr. Robert Terkola, Wien; Dr. Sabine Thor-Wiedemann, Ravensburg.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT:  
Prof. Dr. U. Jaehde, Pharmazeutisches Institut, Abt. Klinische Pharmazie, Universität Bonn; Prof. Dr. Günter Wiedemann, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Oberschwabenklinik Ravensburg; Univ. Prof. DI Dr. Robert Mader, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; Sigrid Rosen-Marks, Hamburg.

Alle Rechte, insbesondere die des Nachdrucks, der Übersetzung, der photomechanischen Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen sind vorbehalten und bedürfen der schriftlichen Genehmigung. Für unverlangt eingesandte Manuskripte, Fotos und Illustrationen wird nicht gehaftet. Der Leser darf darauf vertrauen, dass Autoren und Redaktion größte Mühe und Sorgfalt bei der Erstellung der Zeitung verwandt haben. Für etwaige inhaltliche Unrichtigkeit von Artikeln übernehmen Herausgeber, Verlag und Chefredakteur keinerlei Verantwortung und Haftung.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Namentlich gekennzeichnete Artikel stellen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion dar.

gezeigt. Somit ist ein Stapeln oder gleichzeitiges Einlesen chaotisch angeordneter Arzneimittelpackungen, wie z.B. in einer Stationskiste oder bei Anlieferungen der Hersteller, problemlos möglich.

### Support

Zur Erstinstallation der Lesegeräte und Anschluss an das Netzwerk werden kompetente Servicetechniker vor Ort bereitgestellt. Sie sollen auch danach ständig verfügbar sein und den reibungslosen Dauerbetrieb gewährleisten. Die Einrichtung eines 24-stündigen technischen Telefonservice (Call Center) ist vorgesehen.

### ► Zusammenfassung und Ausblick

Das Fälschen von Arzneimitteln ist ein hochprofitables Geschäft geworden, für Fälscher lukrativer und risikoärmer als das Rauschgiftgeschäft. Wir begegnen durchorganisierten kriminellen Banden, die auf internationaler Basis, ausgestattet mit modernster Technologie in hochprofessionellen Netzwerken agieren. Im Hinblick auf diese neue Herausforderung muss

die Arzneimittelsicherheit um einen neuen Bereich der pharmazeutischen Qualitätssicherung erweitert werden.

Gute Gründe prädestinieren die onkologische Arzneimittelversorgung für die Implementierung eines prototypischen, modellhaften Qualitätssicherungssystems, welches das Einschleusen von Arzneimittelfälschungen unmöglich macht. Auf Basis eines im Onkologiebereich bereits seit 2006 im Regelbetrieb befindlichen onlinegestützten Qualitätssicherungssystems (XQS 1.0) hat die XQS-Service GmbH Hof die Entwicklung des vorgestellten Sicherungssystems vorangetrieben. Die Konzeption geschah in Zusammenarbeit mit zahlreichen Partnern aus wissenschaftlichen, technischen, pharmazeutischen, medizinischen, onkologischen und juristischen Bereichen.

Jetzt wird mit allen Akteuren an der Umsetzung im Rahmen eines Piloten gearbeitet. Als wichtige Schnittstelle in der onkologischen Arzneimittelversorgung kommt den Zytostatika herstellenden Apotheken dabei eine zentrale Bedeutung zu. Voraussetzung für die Teilnahme am Pilotprojekt ist lediglich die Be-

reitschaft und der Wille, bei der beschriebenen Qualitätssicherung mitzuwirken. Informationen zur Teilnahme stellt die XQS-Service GmbH gerne zur Verfügung.

Der Grundstein für die zügige Einführung eines vollintegrierten, ganzheitlichen Qualitätssicherungssystems in der Onkologie ist gelegt. Der weitere Weg in Richtung umfassender Fälschungssicherheit und Qualitätssicherung im Vertrieb onkologischer Arzneimittel wird sicherlich kein leichter sein, aber wir wollen spätestens in 2 Jahren sagen können: „Die Onkologie in Deutschland ist vor Arzneimittelfälschungen sicher...“

### Anschriften der Verfasser

*Draboslav Zdarek  
Beuthstraße 11  
08645 Bad Elster*

*Alexander Kuntz  
Tintschl Communications GmbH  
Goerdelerstraße 21  
91058 Erlangen*



## BUCHBESPRECHUNG

*Von Karla Domagk, Cottbus*

### Taschenatlas Pharmakologie

Von Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein

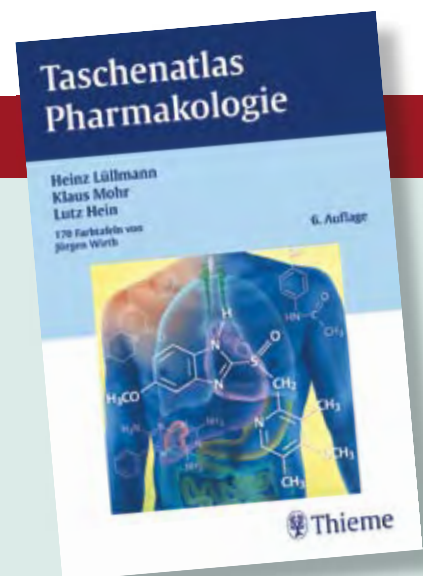
*Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.  
6., vollständig überarbeitete Auflage.  
394 Seiten, 170 Farbtafeln  
ISBN 978-3-13-707706-0  
29,95 Euro*

Der Taschenatlas Pharmakologie liegt nun in seiner 6. vollständig überarbeiteten Auflage vor und wurde seit seiner 1. Auflage 1990 in 9 Fremdsprachen übersetzt.

Für Thieme-Taschenatlanten-Kenner nicht erstaunlich, dass links auf einer Doppelseite ein kurzer, knapper Text und rechts das Ge-

lesene graphisch wiedergegeben wird. Und so arbeitet man sich in bewährter Weise durch die drei Hauptkapitel Allgemeine Pharmakologie, Spezielle Pharmakologie und Therapie spezieller Erkrankungen, die einerseits durch hohe Aktualität und Kompetenz geprägt sind und andererseits das Wesentliche der Pharmakologie kurz, präzise und verständlich darstellen.

Die 170 Bildtafeln wurden von Jürgen Wirth didaktisch exzellent ausgearbeitet und erleichtern dem Leser den Zugang zu den dargestellten pharmakologischen Sachverhalten.



Daumenregister und Farbleitsystem sind sehr benutzerfreundlich und erleichtern auch das Auffinden der ergänzend aufgenommenen Bestandteile wie Arzneimittelkonvertierungslisten, Weiterführende Literatur und Kurzglossar.

Nicht nur für Studenten ein Kurzlehrbuch **und Repetitorium!**