

# Minderwertige und gefälschte Arzneimittel in Entwicklungsländern

## Substandard and Falsified Medicines in Developing Countries

Kerstin Seeger, Lutz Heide

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen

### Zusammenfassung

Minderwertige und gefälschte Arzneimittel stellen gerade in Entwicklungsländern ein erhebliches Risiko für die öffentliche Gesundheit dar. Die publizierten Daten zur Häufigkeit solcher Arzneimittel sind überraschend widersprüchlich. Im Jahr 2017 hat die WHO eine umfassende Literaturschau zu ihrer Häufigkeit und ihren Auswirkungen veröffentlicht. Demnach ist in Ländern mit mittlerem oder geringem Einkommen etwa jedes zehnte Medikament minderwertig oder gefälscht.

### Abstract

Substandard and falsified medicines pose a significant risk to public health, especially in developing countries. The published data on the prevalence of such medicines are contradictory. In 2017, the WHO published a comprehensive literature review on their prevalence and impact. Thus, in middle- or low-income countries, about one in ten medicines is substandard or falsified.

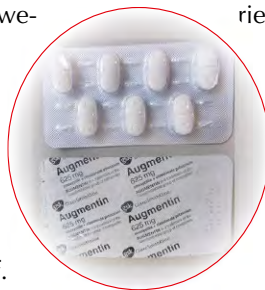
### Einleitung

Der Zugang zu sicheren, wirksamen und bezahlbaren Arzneimitteln guter Qualität ist eines der nachhaltigen Entwicklungsziele der Vereinten Nationen (Ziel Nr. 3.8 [1]). Dennoch ist das Vorkommen von gefälschten und minderwertigen Arzneimitteln gerade in Entwicklungsländern ein weitverbreitetes Problem und das genaue Ausmaß dieses Problems ist überraschend wenig verstanden [2].

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen zwei gefälschte Antibiotika-Präparate, die unsere Arbeitsgruppe am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen in Kooperation mit kirchlichen Partnern in Kamerun identifiziert hat. Beide Präparate enthalten nicht den deklarierten Wirkstoff. Während das in Abbildung 1 gezeigte Medikament aufgrund mehrerer Schreibfehler im Etikett für Fachleute leicht als Fälschung zu identifizieren ist, ist die in Abbildung 2 gezeigte Augmentin®-Fälschung so professionell hergestellt, dass erst die pharmazeutisch-chemische Analyse den gefährlichen Betrug entlarvt.

Nicht immer handelt es sich bei Medikamenten mit Qualitätsproblemen um eindeutig gefälschte Medikamente. Im Rahmen einer weiteren Studie unserer Ar-

beitsgruppe wurde in Malawi das in Abbildung 3 gezeigte Misoprostol-Präparat identifiziert. Misoprostol wird vor allem zur Geburtseinleitung, aber auch für Schwangerschaftsabbrüche und zur Stillung von Nachgeburtsblutungen eingesetzt. Das Präparat enthielt nur 13 % der angegebenen Wirkstoffmenge, und aus den stark verhärteten Tabletten wurden nur 8 % der deklarierten Wirkstoffmenge freigesetzt. Misoprostol ist ein sehr labiler Wirkstoff und es ist möglich, dass der sehr geringe Wirkstoffgehalt auf eine minderwertige pharmazeutisch-technologische Formulierung und Verpackung des Arzneimittels zurückgeht [5]. Die Gesundheitsbehörden in Malawi haben dieses Präparat inzwischen vom Markt genommen.



### Betroffene Wirkstoffklassen und Regionen

Arzneimittel minderwertiger Qualität und Fälschungen kommen weltweit vor, doch besonders häufig sind sie in Afrika und Südost-Asien [6, 7]. In den Industrieländern mit ihren hochentwickelten Qualitätssicherungssystemen und stringenten Regulierungsbehörden stammen gefälschte und minderwertige Arzneimittel vor allem von dubiosen Internetverkäufern [8], während sie

in ärmeren oder weniger streng regulierten Ländern in vielen Gesundheitseinrichtungen, vor allem bei privaten und insbesondere nicht lizenzierten (= illegalen) Anbietern, gefunden werden [9].



**Abb. 1** Gefälschtes „Penicillin V“ aus Kamerun, 2017. Die Tabletten enthalten kein Penicillin V, sondern 50 mg Paracetamol [3]. Foto: S. Schäfermann.



**Abb. 2** Gefälschtes „Augmentin®“ (Amoxicillin/Clavulansäure) aus Kamerun, 2017. Die Tabletten enthalten keinen Wirkstoff [4]. Foto: S. Schäfermann.

### Auswirkungen von minderwertigen oder gefälschten Arzneimitteln

Minderwertige und insbesondere gefälschte Arzneimittel bergen ein beträchtliches Risiko, Patienten und der Gesellschaft Schaden zu zufügen. Die wichtigsten Auswirkungen sind in Abbildung 4 dargestellt und umfassen:

- Fehlende Wirksamkeit, dadurch Anstieg von Morbidität, Mortalität und Krankheitsprävalenz.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. toxische Wirkung von nicht deklarierten Inhaltsstoffen.
- Zunahme von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe und Ausbreitung von therapieresistenten Infektionen durch unterdosierte Antinfektiva.
- Verlust des Vertrauens der Patienten in Gesundheitspersonal, Gesundheitsprogramme und Gesundheitssysteme.
- Ökonomische Auswirkungen: Verschwendung knapper Ressourcen, Anstieg von Gesundheitsausgaben.
- Sozioökonomische Auswirkungen: Einkommens- und Produktivitätsverluste, Zunahme von Armut.

Ein besonders dramatisches Beispiel für die Auswirkungen gefälschter Arzneimittel wurde aus der Demokratischen Republik Kongo berichtet. Die dortigen Gesundheitsbehörden machten 2015 die Hilfsorganisation Ärzte ohne Grenzen darauf aufmerksam, dass im Distrikt Ituri ein Meningitis-Ausbruch vorliege. Bei der Versorgung der betroffenen 930 Patienten stellte sich jedoch heraus, dass diese Patienten nicht an Meningitis erkrankt waren, sondern dass die aufgetretenen Krämpfe im Nacken, im Gesicht und im Mund (dystonische Reaktionen) eine toxische Auswirkung der Einnahme eines gefälschten Medikaments darstellten. Die Untersuchung von Tabletten, die die betroffenen Patienten eingenommen hatten, ergab, dass diese statt des deklarierten Wirkstoffes Diazepam das potente Antipsychotikum Haloperidol enthielten, das mit ca. 15 mg pro Tablette insbesondere für Kinder massiv überdosierte war [11]. Dieses Beispiel macht deutlich, wie wichtig die weltweite Bekämpfung von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln ist.

### Aktuelle Definitionen der WHO für gefälschte und minderwertige Arzneimittel

Wer eine Aussage über die Verbreitung „gefälschter und minderwertiger Arzneimittel“ machen will, muss zunächst definieren, was genau mit diesen Begriffen gemeint sein soll. Durch unterschiedliche wirtschaftliche und politische Interessen waren diese Definitionen jedoch jahrzehntelang strittig [12].

Der in der Vergangenheit viel verwendete Begriff „counterfeit medicine“ wird bereits seit Jahren nicht mehr von der WHO benutzt, da er sich primär auf rechtliche und wirtschaftliche Fragestellungen (z.B. Handelsnamen, Patentrechte) bezieht und nicht auf

Qualitätsfragen. 2012–2017 benutzte die WHO den (bewusst sperrig gewählten) Interims-Begriff „substandard, spurious, falsified, falsely labelled und counterfeit medicines“, abgekürzt „SSFFC medical products“. Erst 2017 beschloss die Weltgesundheitsversammlung schließlich die heute international gültigen Definitionen [10]. Diese unterscheiden drei Kategorien (siehe Tab. 1), nämlich „gefälschte Arzneimittel“, „minderwertige Arzneimittel“ und „nicht registrierte/nicht zugelassene Arzneimittel“.

Gefälschte Arzneimittel sind Produkte, die vorsätzlich und in betrügerischer Absicht mit falschen Angaben zu Identität oder Herkunft in den Verkehr gebracht werden. Minderwertige Arzneimittel erfüllen nicht die Qualitätsstandards der Arzneibücher oder die Spezifikationen des Herstellers, wobei diese Mängel sowohl durch unbeabsichtigte Fehler bei der Herstellung als auch durch Zersetzung während Transport und Lagerung entstanden sein können. Nicht registrierte/nicht zugelassene Arzneimittel sind nicht für den jeweiligen nationalen Markt zugelassen oder registriert, womit jedoch noch keine Aussage zu ihrer Qualität gemacht ist.

**Häufigkeit gefälschter und minderwertiger Arzneimittel in Entwicklungsländern: widersprüchliche Datenlage**

Ein Übersichtsartikel von Nayyar et al. [13] im angesehenen Fachjournal *Lancet Infectious Diseases* berichtete 2012, dass im Subsahara-Afrika 35 % der Malaria-mittel bei der chemischen Analyse nicht den Qualitätsstandards entsprachen und 20 % als gefälscht klassifiziert wurden. Dem widersprach die Arbeitsgruppe um Harpakash Kaur von der ebenso angesehenen London School of Hygiene and Tropical Medicine. Unter dem Titel *Fake anti-malarials: start with the facts* [14] berichtete sie, dass bei der Untersuchung von 10.000 Arzneimittelproben vor allem aus afrikanischen Ländern nur 1 % der Malaria-mittel als gefälscht und weitere 7,7 % als minderwertig identifiziert wurden. In der Hälfte der untersuchten afrikanischen Länder wurden überhaupt keine gefälschten Malaria-mittel gefunden. Wie erklären sich solch dramatische Unterschiede der Studienergebnisse zur Häufigkeit gefälschter und minderwertiger Arzneimittel?



**Abb. 3** Misoprostol-Tabletten minderwertiger Qualität aus Malawi, 2017. Die Tabletten enthalten nur 13 % der deklarierten Wirkstoffmenge. Foto: N. Hagen.



**Abb. 4** Auswirkungen von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln (modifiziert nach [10]).

Der genannte Übersichtsartikel von Nayyar et al. [13] wertete insgesamt 28 Studien aus, die im Zeitraum von 2001 bis 2010 in Afrika und Asien durchgeführt wurden. 21 dieser Studien mit insgesamt 2.634 Arzneimittelproben lieferten Qualitätsdaten zu Malaria-mitteln in afrikanischen Ländern. Für 796 (35 %) dieser Proben wird berichtet, dass sie nicht den Qualitätsanforderungen entsprachen. Für 121 Proben wird ein zu geringer

Englische Bezeichnung	Deutsche Bezeichnung	Definition
Falsified medical product	Gefälschtes Arzneimittel	Mit betrügerischer Absicht unter Angabe falscher Identität, Zusammensetzung oder Herkunft vertriebenes Arzneimittel.
Substandard medical product (= out of specification)	Minderwertiges Arzneimittel	Zugelassenes/registriertes Arzneimittel, das nicht den Qualitätsstandards der Arzneibücher (z.B. Ph. Eur., Int. Ph., USP, BP, DAB, ...) oder den Spezifikationen des Herstellers entspricht.
Unregistered/unlicensed medical product	Nicht registriertes/nicht zugelassenes Arzneimittel	Arzneimittel, das ohne Registrierung oder Zulassung durch die zuständige Regulationsbehörde auf dem Markt ist.

**Tab. 1** Aktuelle Definitionen der WHO für gefälschte, minderwertige und nicht registrierte/nicht zugelassene Arzneimittel [10].

Region	Anzahl untersuchte Proben	Als minderwertig oder gefälscht identifizierte Proben		
		Minderwertig	Gefälscht	Hiervon minderwertige oder gefälschte Malariamittel
Afrika <sup>1</sup>	3.371	350 (10,4 %)	70 (2,1 %)	222
Asien <sup>2</sup>	10.737	307 (2,9 %)	11 (0,1 %)	249
Südamerika <sup>3</sup>	955	110 (11,5 %)	0 (0 %)	7
<b>Gesamt</b>	<b>15.063</b>	<b>767 (5,1 %)</b>	<b>81 (0,5 %)</b>	<b>478</b>

<sup>1</sup> Ghana, Äthiopien, Liberia, Kenia und Mosambik  
<sup>2</sup> Kambodscha, Indonesien, Laos, Myanmar, Philippinen, Thailand, Vietnam und China (Provinz Yunnan)  
<sup>3</sup> Kolumbien, Ecuador, Guyana und Peru

**Tab. 2** Häufigkeit minderwertiger und gefälschter Arzneimittel in Untersuchungen der United States Pharmacopeial Convention [6].

Wirkstoffgehalt und für 25 der Proben ein zu hoher Wirkstoffgehalt genannt. Bei weiteren 650 – also bei den weitaus meisten der als qualitativ schlecht eingeordneten Proben – sind aber gar keine genaueren Gehaltsangaben in den Studien zu finden. Die chemische Analyse wurde bei manchen Studien nur mit Dünnschichtchromatographie, bei anderen Studien aber mit HPLC und Dissolution-Testung durchgeführt, was aufgrund der verschiedenen Sensitivität dieser Methoden zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen führen muss. Die Kriterien, nach denen zwischen minderwertig und gefälscht unterschieden wurde, sind in den einzelnen Studien nicht genau nachvollziehbar. Die Angabe, dass 20 % der Malariamittel als gefälscht klassifiziert wurden, bezieht sich bei genauerem Betrachten des Reviews nur auf die Ergebnisse von drei der 21 Studien mit zusammen 389 untersuchten Proben. Bei der Einzelbetrachtung zeigt sich, dass die Studien sehr stark variieren hinsichtlich der Probenzahl, der Art und Anzahl der untersuchten Wirkstoffe und der Applikationsformen. Arzneimittelproben wurden in einer Studie ausschließlich bei illegalen Straßenhändlern bezogen [15], in anderen Studien nur in Krankenhäusern [16] oder auch von anderen Bezugsquellen. Einige der Studien bewerteten bei Kombinationspräparaten jeden einzelnen Wirkstoff, jedoch ohne die Ergebnisse für die betreffende Arzneimittelprobe zusammenzufassen, wodurch in diesen Studien mehr Ergebnisse berichtet werden als überhaupt Proben gesammelt wurden [17, 18]. Eine ähnliche Problematik ergibt sich, wenn die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung völlig getrennt von denen der Freisetzungstestung angegeben werden. Bei der Gesamtzahl der „durchgefallenen“ Proben werden dann diejenigen, die sowohl beim Gehalt als auch der Freisetzung nicht den Anforderungen entsprechen, doppelt gezählt [19]. Durch all diese Uneinheitlichkeit und Mängel der Studien kann der berichtete Anteil von gefälschten und minderwertigen Arzneimitteln schnell extremere Werte annehmen als es der Wirklichkeit entspricht.

Wie oben erwähnt hat die Arbeitsgruppe um Harpakash Kaur wesentlich niedrigere Zahlen zum Vorkommen gefälschter und minderwertiger Arzneimittel

ermittelt. Die zitierte Publikation [14] fasst die Untersuchung verschiedener Studien in verschiedenen Ländern zusammen. Von 1.737 in Tansania gesammelten Proben [20] wurde nicht eine einzige als gefälscht klassifiziert. Von 3.024 in Nigeria gesammelten Proben wurden 1,2 % als gefälscht und insgesamt 8,1 % als minderwertig eingestuft [21]. Jedoch ist auch bei diesen Untersuchungen das Studiendesign zu beachten. Als „gefälscht“ wurden ausschließlich solche Arzneimittel eingestuft, die den Wirkstoff überhaupt nicht enthielten. Für die Einstufung als „minderwertig“ wurden nicht die Toleranzgrenzen der Arzneibücher gewählt (bei Ph. Int. und USP meist 90 bis 110 % des deklarierten Wirkstoffgehalts), sondern willkürlich erweiterte Toleranzgrenzen, nämlich 85 bis 115 %. Dies ergibt natürlich eine niedrigere Zahl von „minderwertigen Arzneimitteln“ als bei Anwendung der Toleranzgrenzen der Arzneibücher. Zudem wurde die Wirkstofffreisetzung überhaupt nicht getestet, was wiederum den Anteil der als minderwertig identifizierten Arzneimittel reduziert. Von den 421 in Nigeria aufgesuchten Arzneimittelabgabestellen waren 99,8 % staatlich lizenzierte Stellen. Nur eine einzige Abgabestelle (0,2 %) war ein nicht-lizenzierter Marktstand; gerade bei solchen Marktständen ist die Häufigkeit gefälschter und minderwertiger Arzneimittel naturgemäß besonders hoch.

Diese kritischen Betrachtungen mögen verdeutlichen, wie schwierig es ist, angesichts der extrem heterogenen Methodik und Qualität der bisher publizierten Studien eine verlässliche Aussage über die Häufigkeit des Vorkommens von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln und über den Schweregrad der Qualitätsabweichungen zu machen. Die wirklichen Zahlen sind je nach untersuchtem Land, nach untersuchter Art von Arzneimitteln und nach Art der untersuchten Arzneimittelabgabestellen extrem unterschiedlich.

Eine der größten Datenbanken zu dieser Problematik ist die von der United States Pharmacopeial Convention angelegte Medicine Quality Database (MQDB). Aus den MQDB-Einträgen wurden von Hajjou et al. [6] Daten zu 15.063 Proben aus Asien, Afrika und Südamerika ausgewertet (Tab. 2). Es wurden 0,5 % der Arzneimittel als gefälscht klassifiziert, weitere 5,1 % als min-

Länderklassifikation nach Einkommen (nach Weltbank)	Getestete Proben	Nicht den Qualitätsanforderungen entsprechende Proben	Anteil der nicht entsprechenden Proben
Länder mit geringem Einkommen	11.156	1.166	10,5 %
Länder mit mittlerem Einkommen	36.884	3.906	10,6 %

**Tab. 3** Durchschnittlicher Anteil der Arzneimittel, die nicht den Qualitätsanforderungen entsprechen. Daten der WHO, November 2017 [10].

derwertig. Besonders häufig wurden gefälschte und minderwertige Malariamittel genannt. Aufgrund des verwendeten Studiendesigns, nämlich eines ersten Screenings mit der wenig sensitiven Methode der Dünnschichtchromatographie, ist der wirkliche Anteil der minderwertigen Arzneimittel vermutlich höher als in der MQDB-Datenbank angegeben.

Auch in einer Studie unter Beteiligung unserer Arbeitsgruppe [22] mit 869 Proben aus sechs afrikanischen und einem asiatischen Land konnte bestätigt werden, dass bei den Malariamitteln der Anteil minderwertiger und gefälschter Arzneimittel deutlich höher lag als bei anderen Arzneimittelgruppen. Zudem zeigten sich deutliche regionale Unterschiede: Die größte Zahl von gefälschten und minderwertigen Arzneimitteln wurde in Kamerun und in der Demokratischen Republik Kongo identifiziert, während in Kenia und Indien keine gefälschten Arzneimittel gefunden wurden. Eine andere eigene Studie in Malawi [23] zeigte, dass die Arzneimittelqualität in den staatlichen und kirchlichen Gesundheitseinrichtungen erfreulich gut war, während in privaten Apotheken und vor allem bei illegalen Straßenhändlern vielfach Qualitätsprobleme identifiziert wurden.

Angesichts der oben diskutierten, stark widersprüchlichen Datenlage hat sich die WHO entschlossen, eine internationale Expertengruppe mit einer systematischen Auswertung der Literatur zu gefälschten und minderwertigen Arzneimitteln zu beauftragen. Das Resultat wurde im November 2017 veröffentlicht [10] und umfasst Daten zu 48.218 Arzneimittelproben aus 88 der 194 WHO-Mitgliedsstaaten. Es basiert auf einer Literaturrecherche über einen zehnjährigen Publikationszeitraum (2007–2016) und einem Datenabruf aus der oben erwähnten MQDB-Datenbank. In die Datenanalyse wurden nur Studien eingeschlossen, die bestimmte Mindeststandards hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Qualität erfüllten. Dies begrenzte die Zahl der ausgewerteten Publikationen auf insgesamt 100. Die Mehrheit der darin untersuchten Arzneimittelproben entfiel auf Malaria-Therapeutika (39 %), Antibiotika (26 %), Antituberkulotika (10 %) und antiretrovirale Medikamente (2 %). 19.809 der Proben wurden mit HPLC untersucht, von denen 15,6 % nicht den Qualitätsanforderungen entsprachen. Weitere 20.010 Proben wurden mit der wenig sensitiven Dünnschichtchromatographie (GPHF-Minilab®; [www.gphf.org](http://www.gphf.org)) untersucht. Hierbei entsprachen 5,0 % nicht den Qualitätsanforderungen.

Da die dünnschichtchromatographische Analyse weniger sensitiv ist als die HPLC, ist diese geringere gefundene Häufigkeit zu erwarten.

In Ländern mit entweder mittlerem oder geringem Einkommen lag der Anteil der Arzneimittel, die den Qualitätsanforderungen nicht entsprachen, bei 10,5 % bzw. 10,6 % (siehe Tab. 3). Eine Unterscheidung in gefälschte und minderwertige Arzneimittel wurde in dieser WHO-Metaanalyse nicht vorgenommen, da die ausgewerteten Publikationen eine solche Unterscheidung nicht nach vergleichbaren Kriterien vorgenommen hatten.

#### Regulierung der Arzneimittelmärkte in Entwicklungsländern

Dr. Irmgard Buchkremer (Deutsches Medikamenten-Hilfswerk action medeor e.V.)

Zur Regulierung der Arzneimittelmärkte ist eine Überwachung von Herstellung und Handel durch nationale staatliche Stellen notwendig. Das Aufgabenspektrum der Aufsichtsbehörden in Entwicklungs- und Industrieländern ist vergleichbar:

- Mitarbeit an Gesetzesvorlagen und an Leitlinien zur Umsetzung dieser Gesetze
- GMP-Überwachung aller inländischen und importierenden Hersteller
- Sicherung der Lieferkette durch Überwachung der am Arzneimittelhandel Beteiligten (GDP)
- Qualitätskontrolle aller im Zulassungsverfahren befindlichen Arzneimittel, aller importierten Waren und Muster aus der Marktüberwachung
- Sammlung aller bekanntgewordenen Arzneimittelrisiken

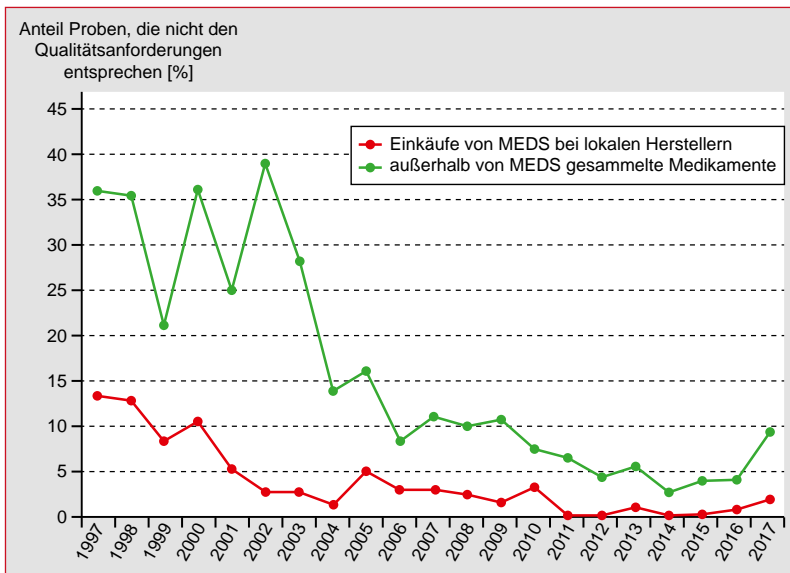
Entwicklungsländer stehen hierbei vor hohen Herausforderungen: So fehlen z.B. qualifiziertes Personal und Laborkapazitäten, zudem entzieht sich ein großer Grau- und Schwarzmarkt jeglicher Kontrolle.

Eine gut gepflegte Datenbank über alle rechtmäßig im Land für den Markt zugelassenen Arzneimittel ist ein Kernstück der Überwachung. In der Aufbauphase kann ein einfaches Registrierungssystem eingesetzt werden. Hierbei konzentriert sich die Aufsichtsbehörde auf die vollständige Erfassung aller bereits auf dem Markt befindlichen Produkte. Bei einer Registrierung hängt die Zulassung so von externen Dokumenten wie einer WHO-Präqualifizierung, einer Zulassung in anderen Ländern oder einem Certificate of Pharmaceutical Product ab.

Ist das System ausdifferenzierter, können bei der Zulassung Unterlagen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abgefragt und geprüft werden. Zudem findet eine stringente Überwachung des Herstellers statt.

Mehr und mehr Entwicklungsländer sind auf dem Weg, das stringenter Verfahren zu etablieren. Hierbei hat es sich bewährt, die Umstellung im Zusammenschluss mehrerer Länder durchzuführen. Dies ist zum Beispiel bei der EAC (East African Community) oder der ASEAN (Association of Southeast Asian Nations) der Fall.

Dr. Irmgard Buchkremer  
Deutsches Medikamenten-Hilfswerk action medeor e.V.  
St. Töniser Str. 21  
47918 Tönisvorst



**Abb. 5 Rückgang der Qualitätsmängel bei Arzneimitteln in Kenia (1997–2017).** Abbildung: Jane Masiga und Stephen Kigera, MEDS Kenia.

Aus den weiter oben zitierten Studien mag man abschätzen, dass innerhalb der genannten 10,5 bzw. 10,6 % die Zahl der minderwertigen Arzneimittel mindestens zehnmal höher ist als die der gefälschten Arzneimittel. Die interessante Frage, wie hoch denn der Anteil der minderwertigen und gefälschten Arzneimittel in Ländern mit hohem Einkommen ist, konnte diese WHO-Übersicht nicht beantworten: Zum Vorkommen in diesen Ländern werden in der wissenschaftlichen Literatur fast gar keine Daten berichtet, die eine Abschätzung der Prävalenz ermöglichen würden.

Insgesamt stellt diese Übersichtsarbeit [10] die derzeit solideste Analyse zur weltweiten Häufigkeit minderwertiger und gefälschter Arzneimittel dar. Demnach fällt in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen etwa jedes zehnte Medikament in diese unerwünschte Kategorie. Die jährlichen Ausgaben für min-

derwertige und gefälschte Arzneimittel in diesen Ländern werden auf erschreckende 30,5 Milliarden US-\$ (25 Milliarden Euro) geschätzt [10].

### Forschungsbedarf

Die oben genannte Übersichtsarbeit der WHO [10] weist ausdrücklich darauf hin, dass dringend zusätzliche, verlässliche Studienergebnisse zur Verbreitung minderwertiger und gefälschter Arzneimittel benötigt werden, aufgeschlüsselt nach verschiedenen Ländern und Regionen und nach verschiedenen Gruppen von Arzneimitteln und unter Angabe des Schweregrades der Abweichungen von den geforderten Qualitätsstandards. Dabei müssen beim Sammeln der Arzneimittelproben Methoden befolgt werden, die tatsächlich repräsentative Aussagen über die Situation in den verschiedenen Sektoren des betreffenden Arzneimittelmarktes zulassen. Zudem müssen für die Untersuchung der Arzneimittel pharmazeutisch-analytische Methoden verwendet werden, deren Sensitivität und Spezifität bekannt sind.

Detaillierte Empfehlungen für die methodische Durchführung von Studien zur Qualität von Arzneimitteln sind sowohl von einer internationalen Experten-Gruppe [24] als auch von der WHO [25] veröffentlicht worden. Sie werden aber von einer überraschend hohen Zahl aktueller Publikationen sowohl bei der Studiendurchführung als auch bei der Darstellung der Ergebnisse missachtet.

Unter dem Titel *Responding to the pandemic of falsified medicines* weisen Nayyar et al. [26] darauf hin, dass ein dringender Bedarf für einfache und kostengünstige analytische Methoden zur Untersuchung der Arzneimittelqualität in Entwicklungsländern besteht. Eine solche Methode ist das bereits angesprochene Minilab<sup>®</sup> des Global Pharma Health Fund, das in Deutschland entwickelt wurde (siehe Beiträge von R. Jähnke sowie von L. Höllein und U. Holzgrabe in diesem Pharmakon-Heft). Der an der Entwicklung dieses Minilab<sup>®</sup> beteiligte deutsche Apotheker Richard Jähnke hat hierfür 2017 den mit 25.000 US-\$ dotierten „Humanities in Science“ Award erhalten [27].

### Internationaler Handlungsbedarf zur Prävalenz minderwertiger und gefälschter Arzneimittel

Von zentraler Bedeutung bei der Bekämpfung von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln ist eine Stärkung der Arzneimittelaufsichtsbehörden in den Entwicklungsländern (siehe Infokasten „Regulierung der Arzneimittelmärkte“). Nach Schätzungen der WHO haben in 30 % aller Länder die bestehenden Regulationsbehörden keine ausreichenden Kapazitäten für die Kontrolle der Medikamentenqualität und des Arzneimittelmarktes, insbesondere in Ländern mit unterem und mittlerem Einkommen [2]. Ein Baustein hierzu ist auch die Schaffung einer einheitlichen Gesetzgebung zur Be-

#### Capacity Development: Beispiel Malawi

Eine zentrale Maßnahme bei der Bekämpfung von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln in den Entwicklungsländern ist die Ausbildung von nationalem Fachpersonal in den Arzneimittelkontrolllaboren, in der pharmazeutischen Industrie und in den Hochschulen der betroffenen Länder. Hierzu trägt eine vom Deutschen Akademischen Austauschdienst geförderte Hochschulpartnerschaft zwischen dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen und dem Pharmacy-Department der University of Malawi bei. Unter anderem wird die Doktorarbeit des jungen malawischen Apothekers und Dozenten Felix Khuluza unterstützt. Die Ausbildung war fruchtbar: Khuluza hat bereits drei Originalpublikationen zum Vorkommen von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln in seinem Heimatland veröffentlicht.

Websites:

<https://fit.uni-tuebingen.de/Activity/Details?id=5308>

<https://bmsph.medcol.mw/welcome-to-pharmacy-department/>

kämpfung der Arzneimittelkriminalität. Ein „Modellgesetz“ hierfür ist 2015 veröffentlicht worden [28]. Ein weiterer wichtiger Baustein ist der Ausbau der apparativen und personellen Kapazitäten zur pharmazeutisch-analytischen Untersuchung von Arzneimitteln, sowohl in den nationalen Arzneimittelkontrolllaboren als auch in der pharmazeutischen Industrie und in den Hochschulen (siehe Infokasten „Capacity Building: Beispiel Malawi“).

Parallel zu den Bestrebungen, minderwertige und gefälschte Arzneimittel zu identifizieren und vom Markt zu entfernen, müssen Bestrebungen stehen, die Versorgung mit qualitativ guten und bezahlbaren Arzneimitteln sicherzustellen (siehe die Beiträge von V. Wirtz, von A. Wiegand und von C. Hauk, N. Muzafarova und B. Waning in diesem Pharmakon-Heft). Das „WHO Prequalification Program“ für Arzneimittel [29] ist ein weiterer wichtiger Eckpfeiler dieser Bemühungen.

### Erfolg ist möglich!

Im Kampf gegen minderwertige und gefälschte Arzneimittel wurden in den letzten Jahren in mehreren Ländern, wie z.B. in Kenia, beachtliche Erfolge erzielt. Dort untersucht das Arzneimittelkontrolllabor der kirchlichen Einrichtung Mission for Essential Drugs and Supplies (MEDS) regelmäßig die Arzneimittelqualität. Wie in Abbildung 5 gezeigt, hat sich die Qualität in den letzten 20 Jahren sowohl bei den außerhalb von MEDS gesammelten Arzneimitteln als auch bei den Arzneimitteln, die MEDS von nationalen Herstellern für die Gesundheitseinrichtungen in Kenia kauft, beeindruckend verbessert.

Auch bei der oben erwähnten Medicine Quality Database (MQDB; [6]) war im Zeitraum 2005 bis 2017 eine rückläufige Tendenz bei den Arzneimitteln unzureichender Qualität festzustellen, besonders in Asien. Eine Verbesserung der Arzneimittelqualität in Entwicklungsländern ist also erreichbar – es bedarf des politischen Willens, der Sachkompetenz und der hartnäckigen Bemühung.

### Zitierte Literatur

- [1] Vereinte Nationen: Transformation unserer Welt: die Agenda 2030 für nachhaltige Entwicklung (2015), [www.un.org/depts/german/gv-70/band1/ar70001.pdf](http://www.un.org/depts/german/gv-70/band1/ar70001.pdf).
- [2] Wirtz, V.J., Hogerzeil, H.V., Gray, A.L., et al.: Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 389 (2017), 403–476.
- [3] WHO: Falsified Penicillin V circulating in Cameroon (2017), [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug\\_alert4-2017/en/](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert4-2017/en/).
- [4] WHO: Falsified „Augmentin“ circulating in Cameroon (2018), [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug\\_alert2-2018/en/](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert2-2018/en/).
- [5] WHO: Drug Information (2016), <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js22359en/>.
- [6] Hajjou, M., Krech, L., Lane-Barlow, C., et al.: Monitoring the quality of medicines: results from Africa, Asia, and South America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 92 (2015), 68–74.
- [7] Koczwara, A., Dressman, J.: Poor-Quality and Counterfeit Drugs: A Systematic Assessment of Prevalence and Risks Based on Data Published From 2007 to 2016. *J. Pharm. Sci.* 106 (2017), 2921–2929.
- [8] WHO: Growing threat from counterfeit medicines. *Bull. World Health Organ.* 88 (2010), 247–248.
- [9] Almuzaini, T., Choonara, I., Sammons, H.: Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open* 3 (2013), e002923.
- [10] WHO: A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products (2017), <http://www.who.int/medicines/regulation/ssfc/publications/se-study-sf/en/>.
- [11] Peyraud, N., Rafael, F., Parker, L.A., et al.: An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob. Health* 5 (2017), e137–e138.
- [12] Attaran, A., Barry, D., Basheer, S., et al.: How to achieve international action on falsified and substandard medicines. *BMJ* 345 (2012), e7381.
- [13] Nayyar, G.M., Breman, J.G., Newton, P.N., Herrington, J.: Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect. Dis.* 12 (2012), 488–96.
- [14] Kaur, H., Clarke, S., Lalani, M., et al.: Fake anti-malarials: start with the facts. *Malar. J.* 15 (2016), 86.
- [15] Basco, L.K.: Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XIX. Quality of antimalarial drugs used for self-medication. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70 (2004), 245–250.
- [16] Aina, B.A., Tayo, F., Taylor, O.: Quality of chloroquine dosage forms in Lagos State Hospitals, Nigeria. *J. Pharm. Pharmacol.* 59 (2007), 119.
- [17] Bate, R., Coticelli, P., Tren, R., Attaran, A.: Antimalarial drug quality in the most severely malarious parts of Africa – a six country study. *PLoS ONE* 3 (2008), e2132.
- [18] Maponga, C., Ondari, C.: The Quality of antimalarials – a study in selected African Countries (2003), [apps.who.int/iris/bitstream/10665/68053/1/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2003.4.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68053/1/WHO_EDM_PAR_2003.4.pdf).
- [19] Taylor, R.B., Shakoor, O., Behrens, R.H., et al.: Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet* 357 (2001), 1933–1936.
- [20] ACT Consortium Drug Quality Project Team and the IMPACT2 Study Team: Quality of Artemisinin-Containing Antimalarials in Tanzania’s Private Sector – Results from a Nationally Representative Outlet Survey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 92 (2015), 75–86.
- [21] Kaur, H., Allan, E.L., Mamadu, I., et al.: Quality of artemisinin-based combination formulations for malaria treatment: prevalence and risk factors for poor quality medicines in public facilities and private sector drug outlets in Enugu, Nigeria. *PLoS ONE* 10 (2015), e0125577.
- [22] Petersen, A., Held, N., Heide, L.: Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. *PLoS ONE* 12 (2017), e0184165.
- [23] Khuluza, F., Kigera, S., Heide, L.: Low Prevalence of Substandard and Falsified Antimalarial and Antibiotic Medicines in Public and Faith-Based Health Facilities of Southern Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 96 (2017), 1124–1135.
- [24] Newton, P.N., Lee, S.J., Goodman, C., et al.: Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. *PLoS Med* 6 (2009), e52.
- [25] WHO: Guidelines on the conduct of surveys of the quality of medicines (2016), <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22404en/>.
- [26] Nayyar, G.M.L., Attaran, A., Clarl, J.P., et al.: Responding to the pandemic of falsified medicines. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 92 (2015), 113–118.
- [27] Preis für „Labor im Koffer“. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 158 (2018), 690.

- [28] Attaran, A.: Stopping murder by medicine: introducing the Model Law on Medicine Crime. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 92 (2015), 127–132.
- [29] t Hoen, E.F., Hogerzeil, H.V., Quick, J.D., Sillo, H.B.: A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. *J. Public Health Policy* 35 (2014), 137–161.

### Die Autoren:



*Dr. Kerstin Seeger (geb. 1976); staatlich geprüfte MTA-L; Pharmaziestudium und Promotion an der Universität Tübingen; Koordinatorin des Zertifikatskurses ‚Clinical Pharmacy‘ und Mitorganisatorin des Kurses „Pharmacy in Global Health – Pharmazie in Entwicklungszusammenarbeit und Katastrophenhilfe“ am Tübinger Pharmazeutischen Institut.*



*Prof. Dr. Lutz Heide (geb. 1955); Pharmaziestudium und Promotion an der Universität Münster; 1982–1985 Apotheker im Gesundheitsministerium von Somalia; Postdoktorand in Japan; Habilitation für Pharmazeutische Biologie; seit 1994 Professor für Pharmazeutische Biologie an der Universität Tübingen; 2014–15 beurlaubt für eine Tätigkeit am Pharmacy Department der University of Malawi; seit 2016 Geschäftsführender Direktor des Tübinger Pharmazeutischen Instituts.*

### **Anschrift:**

*Dr. Kerstin Seeger, Prof. Dr. Lutz Heide  
Pharmazeutisches Institut der Universität  
Tübingen  
Auf der Morgenstelle 8  
72076 Tübingen  
kerstin.seeger@uni-tuebingen.de  
heide@uni-tuebingen.de*