EU-Statistik belegt starke Zunahme von Medikamentenfälschungen

Sind Qualität und Sicherheit der medikamentösen Versorgung gefährdet?

Gabriel Schnetzler[a], *Hans Groth*[b]

a Dr. med., Senior Medical Manager, Pfizer International Operations, Paris
b Dr. med., Mitglied der Geschäftsleitung/Director Healthcare Policy & Market Access, Pfizer Schweiz AG, Zürich

Die Europäische Kommission veröffentlichte am 19. Mai 2008 die Statistik des Jahres 2007 der durch die Zollbehörden an den Aussengrenzen der EU sichergestellten gefälschten Waren [1]. Die Statistik umfasst Fälle von Produktfälschungen, Produktpiraterie sowie anderen Verletzungen des geistigen Eigentums und zeigt eine im Vergleich zum Vorjahr stark erhöhte Zolltätigkeit. Im Jahr 2006 wurden 37 000 Fälle gefälschter und an der Aussengrenze der EU sichergestellter Waren registriert, im Jahr 2007 meldete die Zollbehörde mehr als 43 000 Fälle. Dieser Anstieg ist vor allem auf die verbesserte Zusammenarbeit zwischen Zollbehörden und betroffenen Unternehmen zurückzuführen. Diese verstärkte Kooperation ermöglicht es den Zollbehörden, gezielter nach verdächtigen Sendungen zu suchen und gefälschte Waren zu erkennen. Obwohl die absolute Zahl der sichergestellten Artikel von 128 Millionen Artikeln im 2006 auf etwa 79 Millionen im 2007 sank, wurde eine besorgniserregende Zunahme bei jenen Warenarten (z. B. Arzneimittel, Haushaltsgeräte und Kosmetikartikel) verzeichnet, bei denen Sicherheits- und Qualitätsbestimmungen einen besonders hohen Standard aufweisen.

So stieg die Anzahl beschlagnahmter gefälschter Arzneimittel gegenüber dem Vorjahr um 51 % auf 4 081 056 Artikel. Diese vier Millionen entsprechen mittlerweile mehr als 5 % aller vom EU-Zoll sichergestellten Fälschungen.

Als Herkunftsland in der Kategorie «gefälschte Medikamente» belegt die Schweiz überraschenderweise mit 40 % der sichergestellten Menge den ersten Platz, noch vor Indien (35 %) und den Vereinigten Arabischen Emiraten (15 %). Dieser «Spitzenplatz» ist aber zu relativieren und zum grössten Teil auf einen einzigen Fall zurückzuführen, der nichts mit einer klassischen Produktfälschung zu tun hat. Hintergrund des Ganzen ist vielmehr ein Patentstreit.

Gemäss Zeitungsberichten sind 2007 vier oder fünf Lieferungen von insgesamt rund 1,6 Millionen Schmerzmitteltabletten beschlagnahmt worden, die aus der Schweiz nach Deutschland unterwegs waren. Ein Unternehmen hat geltend gemacht, dass die in der Schweiz hergestellten Produkte seine eigenen Patentrechte verletzen würden. Der Fall ist derzeit vor einem deutschen Gericht hängig [2]. Da in der EU-Statistik Einsätze

1 http://ec.europa.eu/taxation_customs/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/index_en.htm,

Interessenbindungen: Beide Autoren sind in leitender Stellung in einem Unternehmen der pharmazeutischen Industrie tätig.

Korrespondenz:
Dr. med. Gabriel Schnetzler
Pfizer International Operations
23–25, avenue Dr Lannelongue
F-75668 Paris

gabriel.schnetzler@pfizer.com

La qualité et la sécurité de l'approvisionnement médical sont-elles menacées par des contrefaçons?

En 2007, la Commission des douanes de l'Union européenne a encore enregistré une grave augmentation des saisies de médicaments contrefaits. Il s'agit le plus fréquemment de contrefaçons de médicaments indiqués pour le traitement de la dysfonction érectile.

Selon l'Union européenne, c'est surtout le trafic Internet illimité qui contribue à l'extension du problème des contrefaçons. Le contournement de la santé publique que cela implique a des conséquences sur la pratique médicale quotidienne qu'il ne faut pas sous-estimer:

1. **La sécurité des médicaments est remise en question par les risques directs émanant des contrefaçons et des «génériques» non contrôlés. Il se peut en effet que ces médicaments ne contiennent aucun principe actif ou qu'ils soient composés de substances actives mal dosées ou totalement différentes.**
2. **Le fait de commander de son propre chef, sur Internet, des médicaments délivrés sur ordonnance nuit à la sécurité d'approvisionnement en ce qu'il manque un conseil et suivi médical.**

On ignore souvent les risques qui découlent des contrefaçons de médicaments et de leur approvisionnement auprès de sources non contrôlées. C'est la raison pour laquelle l'engagement commun de tous les partenaires – du corps médical aux autorités en passant par l'industrie pharmaceutique – importe plus que jamais pour garantir la sécurité des patients.

zum Schutz und zur Durchsetzung des geistigen Eigentums erfasst werden – zu dem auch Patente zählen –, hat dieser Fall zu einer wohl eher vorübergehenden Sonderposition der Schweiz im aktuellen Bericht geführt.

Innerhalb der Kategorie «Arzneimittel» kommen Fälschungen bei Medikamenten zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) unverändert und mit Abstand am häufigsten vor. Aber auch Medikamente zur Behandlung von Hypercholesterinämie und Osteoporose oder Blutdrucksenker werden gefälscht und konnten bei den Zollfahndungen sichergestellt werden.

Risiken von Medikamentenfälschungen

Gefälschte Medikamente werden in betrügerischer Absicht hergestellt, um mit dem Originalprodukt verwechselt zu werden und die eigentliche Herkunft zu verschleiern. Die illegale Produktion erfolgt heimlich, was sie von jeglicher Kontrolle ausschliesst. Solche Produkte bergen deshalb offensichtliche Risiken durch ihre unvorhersehbare Qualität: Die Produkte können die falsche Menge – zu viel oder zu wenig Wirksubstanz – oder gar keine aktive Wirksubstanz enthalten. Es gibt nachgewiesene Fälle, wo die aktive Wirksubstanz nicht dem angegebenen Wirkstoff entspricht und somit für das gefälschte Produkt ein völlig unbekanntes pharmakologisches und toxikologisches Muster aufweist. Leider werden die Kopien der Tabletten, der Packungen und selbst der Sicherheitsmerkmale (wie z. B. Hologramme) immer perfekter, so dass es zunehmend schwieriger wird, die Fälschungen von den Originalen zu unterscheiden [3].

Einige ausgewählte Beispiele sollen exemplarisch die Risiken von gefälschten Medikamenten darstellen: So wurden zum Beispiel in England bei einigen Patienten unter einer Statintherapie plötzlich unerklärbare Anstiege ihrer Serumcholesterinwerte festgestellt. Aufgrund akribischer Nachforschungen fand man schliesslich heraus, dass die betroffenen Patienten gefälschte Atorvastatin-Tabletten einnahmen, die keine aktive Wirksubstanz enthielten. Bei zwei Vorkommnissen im Juli 2005 und im August 2006 gelangten insgesamt mindestens 5390 gefälschte Packungen des betroffenen Lipidsenkers in Grossbritannien in das Vertriebsnetz von Grosshändlern. Mit Hilfe eines aufwendigen Rückrufs der verdächtigen Chargen konnten insgesamt 682 Packungen sichergestellt werden, wovon schliesslich 366 Packungen unwirksame Fälschungen waren [4]. Dass die Medikamentenfälscher auch nicht vor Biotechprodukten haltmachen, ist seit den aufgedeckten Fällen von gefälschtem Erythropoetin, Filgastrim oder Wachstumshormon ebenfalls traurige Tatsache. Einige der sichergestellten Ampullen enthielten lediglich Leitungswasser [5, 6].

Besonders dramatisch ist die Situation in Entwicklungsländern, wo skrupellos mit unwirksamen Fälschungen von lebenswichtigen Medikamenten gehandelt wird. Auf der Liste stehen insbesondere Medikamente gegen HIV, Tuberkulose oder Malaria. In den Malariaendemiegebieten von Südamerika, Südafrika und Südostasien wird bei Artesunate-Präparaten von Fälschungsraten zwischen 30 und 50% berichtet [7].

Besonders gefährlich wird es, wenn das gefälschte Arzneimittel anstelle des angegebenen Wirkstoffes komplett andere Substanzen enthalten. In Bangladesch führte ein mit Glycol gepanschter Hustensirup zum Tode von mehreren hundert Kindern. Ein anderer tragischer Fall ereignete sich in Argentinien. Dort verstarben schwangere Frauen nach der Infusion von gefälschten Eisenlösungen [8].

Umgehung des Gesundheitssystems

Gemäss den Angaben der Europäischen Kommission führen Medikamente zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (Phosphodiesterase-5-[PDE-5-]Hemmer, wie z.B. Sildenafil) die Liste beschlagnahmter Fälschungen an. Diese Medikamente zeigen noch ein weiteres Phänomen des heutigen «illegalen» Medikamentenhandels auf: Wie der eingangs erwähnte statistische Report 2007 der Europäischen Kommission festhält, trägt der «grenzenlose» Internethandel dubioser «Apotheken» oder sonstiger «Anbieter» mit direkter Zustellung von Medikamenten an den Endverbraucher zur weiteren Ausbreitung der Fälschungen bei. Gemäss WHO-Experten liegt die Rate an Fälschungen bei Medikamenten, die über das Internet erhältlich sind, bei über 50% [9]. In einer Pressemitteilung aus dem Jahr 2004 schätzt Swissmedic dass jährlich 20000 bis 40000 übers Internet bestellte Medikamentensendungen in die Schweiz gelangen [10], und der Trend ist unverändert steigend. Swissmedic hat daher bereits mehrmals vor dem Bezug von Medikamenten im Internet gewarnt. Nicht nur die mangelnde Qualität und Wirksamkeit können problematisch oder gar gefährlich sein, auch die beigelegte Patienteninformation ist, falls überhaupt vorhanden, oft unvollständig oder falsch und nicht in der entsprechenden Landessprache abgefasst. Swissmedic hat kürzlich einen Leitfaden zum Thema «Arzneimittel und Internet» verfasst [11].

Seit der Zulassung von Sildenafil im Jahr 1998 ist dessen unkontrollierter Verkauf durch dubiose Internetanbieter als Problem bekannt [12]. Das verschreibungspflichtige Medikament wird nicht nur ohne Rezept, sondern meist auch ohne weitere medizinische Information den Endkunden angeboten und an diese vertrieben [13]. In dieser Arzneimittelkategorie ist die Fälschungsrate be-

2 Anonymous. Produktpiraten halten die EU-Zöllner auf Trab. Neue Zürcher Zeitung, 20. Mai 2008, www.nzz.ch/magazin/dossiers/produktpiraten_halten_die_eu-zoellner_auf_trab_1.738055.html.

3 Anonymous. Combating Counterfeit. Lancet. 2008;371:1551.

4 Anonyme Frage an die MHRA (Medicinal and Healthcare product Regulatory Association) in Grossbritannien vom 26. Januar 2007. www.mhra.gov.uk/home/groups/es-foi/documents/foidisclosure/con2031640.pdf.

5 Rudolf PM, Bernstein IPG. Counterfeit Drugs. N Engl J Med. 2004;350(14):1384-6.

6 Sheridan C. Bad Medicine. Nat Biotechnol. 2007;25(7):707-9.

7 Aldhous P. Counterfeit pharmaceuticals: murder by medicine. Nature 2005;434(7030):132-6.

8 Burns W. WHO launches taskforce to fight counterfeit drugs. Bull WHO. 2006;84(9):689-90.

9 WHO International Medical Products Anti-Counterfeit Taskforce (IMPACT) report: Counterfeit Drugs kill. www.who.int/impact.

10 Swissmedic. Internethandel mit Arzneimitteln. Medienmitteilung vom 22.7.2004. www.swissmedic.ch/files/pdf/Medienmitteilung-22-07-04.pdf.

11 www.swissmedic.ch/files/pdf/Leitfaden_AM_und_Internet-D.pdf.

sonders hoch, und Experten schätzen eine Prävalenz von 44% [14]. Noch erschreckender ist das Resultat eines Langzeitmonitorings der niederländischen Gesundheitsbehörde (RVIM): Gemäss ihren Untersuchungen ist das Originalprodukt mit dem Wirkstoff Sildenafil (Viagra®) rund fünf Jahre nach der Zulassung vom «Internetmarkt» verschwunden, das Original von Tadalafil (Cialis®) wurde erst gar nie entdeckt [15, 16]. Die Berichte beschreiben auch noch einen weiteren Trend: Unter völliger Umgehung des Zulassungsprozesses und entsprechender Kontrolle hat sich auch ein neuer Markt mit falschen «Generika» und Imitationen entwickelt und bereits fest etabliert. Diese Produkte weisen gemäss ihren Anbietern dieselbe Wirksubstanz wie die Originalprodukte auf, sind aber lediglich über das Internet erhältlich. Namen (z. B. Kamagra, Lovegra, Apcalis), Aufmachung (Tablettenfarbe oder -form) und galenische Formen (z. B. «Jelly») unterscheiden sich jedoch klar von den zugelassenen PDE-5-Hemmern. Diese Produkte sind zwar keine Fälschungen im engeren Sinne, da aber die Sicherheit dieser Medikamente nicht gewährleistet ist, stellen sie für die Patienten trotzdem eine Gefahr dar.

Es ist sehr schwierig, das Volumen des unkontrollierten Marktes von ED-Medikamenten zu beziffern und eine Schätzung zu machen, wie viele Patienten solche Medikamente einnehmen. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Dimensionen noch immer bewusst oder unbewusst unterschätzt werden: So wird vermutet, dass in den USA monatlich gegen eine halbe Million nichtzugelassener Generika von PDE-5-Hemmern verkauft werden [17]. 2006 haben in Europa Polizei- und Kontrollorgane der EU-Mitgliedstaaten 2,5 Millionen verdächtige Tabletten mit dem angegebenen Wirkstoff Sildenafil beschlagnahmt und der Herstellerfirma gemeldet [18]. Bei 20% der beschlagnahmten Produkte handelte es sich um Fälschungen (keine Originalprodukte, obwohl der Markenname übereinstimmte), und bei 80% handelte es sich um verschiedenste Nachahmerversionen und Imitationen (wie oben beschrieben), für die in der EU keine Zulassung vorlagen. Die Anzahl gemeldeter Fälle stieg im Jahre 2007 um 36% auf 3,4 Millionen Tabletten, wobei ein einziger Fall in Deutschland über 2 Millionen gefälschte Tabletten an den Tag brachte! Diese Mengen lassen erahnen, wie viele Millionen Männer in Europa wahrscheinlich auf eine ärztliche Beratung bei ihren Erektionsproblemen verzichten – aus welchen Gründen auch immer. In einer Studie, die kürzlich in England, Deutschland und Frankreich durchgeführt wurde, bestätigte sich in der Tat, dass rund 50% der Männer, die an einer erektilen Dysfunktion leiden und innerhalb der letzten 12 Monate einen PDE-5-Hemmer einnahmen, diesen aus unkontrollierten Quellen ausserhalb des Gesundheitssystems bezogen [19].

Nebst dem beschriebenen Risiko des Medikamentenbezugs aus solch unkontrollierten Quellen sollte im Falle einer erektilen Dysfunktion auch die zunehmende Evidenz der ED als Marker für eine generalisierte vaskuläre Erkrankung, inklusive koronarer Herzkrankheit, berücksichtigt werden. Bei der Umgehung des Gesundheitssystems verpassen die Betroffenen die wichtige Möglichkeit, mit einer Medizinalperson über die Symptome, das indizierte Medikament (inklusive Kontraindikationen) und weitere Gesundheitsaspekte zu sprechen oder wenn nötig weitere diagnostische oder therapeutische Schritte einzuleiten.

Medikamentenfälschungen können uns alle treffen

Zwar kann die Ursache für den Spitzenplatz der Schweiz bei den Herkunftsländern von gefälschten Medikamenten im Rahmen eines Patentstreites erklärt werden. Dennoch sollten wir uns nicht der Annahme hingeben, dass unser Land von Medikamentenfälschungen gefeit ist. Die immensen Profitmargen von etwa 2000% sind rund zehn Mal höher als im illegalen Drogenhandel und dürften auch hierzulande einen Anreiz für eine Aktivität in diesem Schattenbusiness sein [20].

In der ärztlichen Praxis sollte heute die Möglichkeit einer Medikamentenfälschung immer dann in Betracht gezogen werden, wenn zum Beispiel plötzlich ein Patient unter unerwarteten Nebenwirkungen leidet oder die Therapie nicht mehr anzusprechen scheint. Bei einem Verdacht sollten die Behörden (Swissmedic) und der Hersteller benachrichtigt werden. Zudem sollen, wenn immer möglich, das verdächtige Medikament und die Packung für Analysen sichergestellt werden. Gleichzeitig sollten die Patienten und Konsumenten aktiv über die Gefahren gefälschter Medikamente und insbesondere über die Risiken durch den Medikamentenbezug aus unkontrollierten Quellen (meist Internet) aufgeklärt werden.

Schliesslich müssen alle Akteure noch enger zusammenarbeiten: die Arzneimittelindustrie, die Zulassungs- und die staatlichen Kontrollbehörden, die verschreibenden Ärzte, die beratenden Apotheker, die Konsumentenschützer wie auch die Patientenorganisationen [9]. Auch die Aufklärung der Bevölkerung, wie zum Beispiel durch die laufende «stop piracy»-Kampagne [21] oder durch die Medien, ist weiterhin notwendig. Das gemeinsame Ziel ist und bleibt, bei der Patientensicherheit keine Kompromisse einzugehen.

12 Anonymous: Viagra's licence and the internet. Lancet 1998;352(9130):751.

13 Armstrong K, Schwartz JS, Asch DA. Direct sale of sildenafil (Viagra) to Consumers over the Internet. N Engl J Med. 1999; 341:1389-92.

14 Opinion on Parliamentary Assembly Recommen-dation 1673 (2004): Counterfeiting: problems and solutions. Council of Europe. www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/transnational_criminal_justice/2_pc-oc/PC-OC%20(2006)%2004%20Rev%20E..asp.

15 Blok-Tip L, Vogelpoel H, Vredenbregt M, Barends D, de Kaste D. Counterfeits and imitations of Viagra and Cialis tablets: trends and risks to public health. A survey of the analysis carried out at the Dutch National Institute for Public Health and the Environment in the time period 2000–2004. www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/267041001.pdf.

16 Venhuis B, Barends D, Zwaagstra M, de Kaste D. Recent developments in the counterfeits and imitations of Viagra, Cialis and Levitra. A 2005–2006 update. www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/370030001.pdf.

17 Dorsey PJ Jr, Hellstrom WJG. The Illicit Sale of Medications for the Treatment of Erectile Dysfunction. Medscape Urology. 2007 Dec 11. www.medscape.com/viewarticle/566897_print

18 Data on file; Pfizer Global Security.

19 Pfizer Internetstudie, September 2007, Manuskript in Bearbeitung.

20 Mamous Y. L'Europe est à son tour victime des mafias spécialisées dans la contrefaçon de médicaments. Le Monde du 26 mai 2007.

21 www.stop-piracy.ch.