

Nicht angreifbar

Alla Astahova, Wladimir Novikov (Foto)

Die russischen Wissenschaftler haben eine einzigartige Technologie zur Kontrolle der Zusammensetzung von Medikamenten entwickelt, für die sich auch die Amerikaner interessieren.



Die Chemiker der Moskauer staatlichen Universität haben eine komplexe Methodik entwickelt, die nicht nur eine schnelle, sondern auch exakte Bestimmung der Zusammensetzung von beliebigen Medikamenten erlaubt. Dies hat großes Interesse bei der FDA (Food and Drug Administration) hervorgerufen – bei der FDA handelt es sich um eine amerikanische Behörde, die die Qualität von Nahrung und medikamentösen Präparaten überwacht. Das FDA hat soeben dabei geholfen, einen Probelauf der neuen Methode zu organisieren. Weltweit agierende pharmazeutische Unternehmen haben bereits Muster eigener Präparate direkt vom Fließband nach Russland geschickt. Hier werden sie mit den gleichen Medikamenten, die vor Ort in den Apotheken eingekauft werden, verglichen. Die Firmen wollen die unehrlichen Vermittler, die auf dem Markt Ausschussware oder gefälschte Präparate unter dem Deckmantel der bekannten Originalmedikamente handeln, auf frischer Tat ertappen. Dies ist ein aktuelles Problemfeld in Russland, da viele von uns schon die Erfahrung gemacht haben, dass ein in der Apotheke gekauftes Medikament nicht die gewünschte Wirkung gezeigt hat, und der Gedanke aufkam, dass es sich möglicherweise um eine Fälschung handelt. Es scheint, dass diese Entdeckung der Moskauer Chemiker glänzende Perspektiven bietet, aber russische Beamte und Produzenten sträuben sich, diese Methodik in der Praxis einzuführen. Die Zeitschrift „Itogi“ möchte die Gründe aufdecken, warum diese das Know-How nicht nutzen möchten.

Das Milligramm schadet der Tablette

"Wir haben Anfragen und Vorschläge an zahlreiche russische Organisationen geschickt, die mit der Produktion, dem Vertrieb und der Kontrolle von Medikamenten zu tun haben, aber bis zu diesem Zeitpunkt haben wir keine Antwort bekommen", sagt der Leiter der Gruppe Chromatographie und

Massenspektrometrie der Abteilung Analytische Chemie der Fakultät Chemie der Staatlichen Universität Moskau, Professor Igor Revelsky, der die einzigartige Methodik entwickelte. Und dabei haben seine Kollegen und er wirklich etwas anzubieten. Die Methodiken der Bestimmung von Substanzen, die in äußerst geringen Konzentrationen vorliegen, wurden in der Gruppe viele Jahre entwickelt. Die Chemiker haben sich entschieden, diesen Ansatz in der Pharmakologie zu nutzen, da sie bemerkt haben, dass die existierenden Analysemethoden, die bis jetzt bei der Prüfung der Zusammensetzung von Medikamenten verwendet worden sind, verbesserungsfähig sind. „Aktuell wird für die Prüfung von Medikamenten weltweit empfohlen, dass die Verunreinigungen bis zu 0,05 % identifiziert werden sollten“, sagt Revelsky. Laut der existierenden Richtlinien werden Verunreinigungen unter diesem Prozentsatz als ungefährlich eingestuft. Zu dem Zeitpunkt, als diese Normen erstellt wurden, waren allerdings noch nicht die technischen Voraussetzungen gegeben, um Substanzen in diesen geringen Konzentrationen zu bestimmen. „Jetzt können wir sagen, dass wir soweit sind“ versichert der Professor. Außerdem sind bis jetzt in russischen Laboratorien, die die Zusammensetzung von Medikamenten untersuchen, die Chemiker lediglich dazu verpflichtet, nur einen definierten Satz schon bekannter Verunreinigungen laut Pharmacopeia aufzudecken. Dabei wird so vorgegangen, dass die zu analysierenden Substanzen mit Standards verglichen werden. Verunreinigungen, die nicht untersucht werden müssen, werden auch nicht analysiert. Nun ermöglicht es die Wissenschaft sich der Frage zuzuwenden, welche Verunreinigungen in den Präparaten vorhanden sind und ob diese sicher sind oder nicht. Die Wissenschaftler haben den Pharmakologen das ganze Arsenal moderner Ansätze angeboten, die es zulassen, 5 bis 20 mal mehr Verunreinigungen im Vergleich zu früheren Methoden zu finden. Diese Methoden erlauben es, in den Proben beliebige Komponenten zu bestimmen, unabhängig davon, ob dafür Standardproben existieren oder nicht. Was bedeutet dies für den Medikamentenmarkt insgesamt und für die Konsumenten? Die Möglichkeit, schnell und präzise die Zusammensetzung eines Medikaments zu bestimmen, erlaubt, dessen Herstellungsprozess gegebenenfalls zu ändern, so dass auf dem Markt echte und damit wirksame Präparate zu erwerben sind. In Russland ist dies eine sehr aktuelle Thematik; es ist kein Geheimnis, dass die einheimische pharmazeutische Produktion auf Generika basiert – billige Kopien bekannter Medikamente, die nach ähnlichen Methoden ohne den Kauf einer entsprechenden Lizenz des eigentlichen Herstellers produziert werden. Generika werden in Russland hergestellt und außerdem von überall her importiert. Heutzutage werden im Land Hunderte registrierter „Kopien“ bekannter Präparate verkauft. Zum Beispiel sind bei uns Hunderte verschiedener Aspirin-Sorten registriert und zur Anwendung zugelassen. Einige von ihnen sind wirksam, andere nicht. Selbstverständlich kommt es auf die Zusammensetzung des Medikaments an, das heißt, wie viel aktiver Wirkstoff und wie viele Verunreinigungen im Medikament vorhanden sind. Selbst wenn die aktive Substanz im Generikum ausreichend vorhanden ist, können sich sowohl die Menge als auch die Qualität der Verunreinigungen auf dessen Wirksamkeit in hohem Maße auswirken. Die Ursache ist eindeutig: Die russischen Firmen, die die Generika produzieren, stellen den aktiven Wirkstoff des jeweiligen Medikaments bei weitem nicht immer selber her. Gewöhnlich kaufen sie diese billig in den Dritte Welt-Ländern ein, wo bei der Produktion das Risiko der Abweichung von der Technologie groß ist. Selbst die Hersteller wissen manchmal nicht, woraus sie die Tabletten herstellen. Muss man sich da noch wundern, dass die Kopfschmerzen durch die Einnahme bestimmter Tabletten nicht weggehen?



Jährlich werden in Russland ungefähr tausend neue Generika registriert, aber die pharmakokinetischen Laboratorien, die die Analysen gemäß den Anforderungen von Pharmacopeia durchführen können, registrieren nicht mehr als zehn, obwohl es eigentlich hundert sein müssten.

Man muss nicht davon ausgehen, dass sich die Chemiker als einzige für das Problem der Wirkung dieser Medikamentenkopien interessiert haben. „Es ergab sich, dass wir aus verschiedenen Richtungen zur gleichen Schlussfolgerung gekommen sind“, sagt der Leiter der Abteilung der prophylaktischen Pharmakologie des staatlichen Forschungszentrums der prophylaktischen Medizin Roszdrav, Professor Sergej Martsevich, „während sie sich mit präzisen chemischen Berechnungen beschäftigt haben, haben wir uns mit den klinischen Forschungen der gleichen Medikamente auseinander gesetzt.“ Zunächst prüften die Ärzte bei den Präparaten die so genannte Bioäquivalenz: In einem Intervall von zwei Wochen wurden gesunden Freiwilligen entweder Originalmedikamente oder Generika verabreicht. Es wurde Blut abgenommen und in den Blutproben die Konzentration der aktiven Substanz bestimmt. Anschließend wurden die Medikamente echten Patienten verabreicht. „Mehrere Male haben wir eine Situation vorgefunden, in der die Bioäquivalenz (das heißt, die Menge an aktiver Substanz) in den Medikamenten identisch war. Aber die Präparate wirkten auf die kranken Patienten aus irgendeinem Grund unterschiedlich.“, sagt Martsevich, „Zum Beispiel verringerte ein Medikament den Blutdruck auf 5 mm, und ein anderes Medikament auf 15 mm. Oder

die Nebenwirkungen waren in einigen Fällen 2 bis 3mal stärker ausgeprägt. Wir vermuten, dass die Ursache vor allem bei den unberücksichtigten Verunreinigungen (schlechte Qualität der Substanz) liegt. Aber nun können diese Sachen objektiv beurteilt werden.“

Finden Sie heraus, wer Nachteile hat

Das Ziel der gemeinsamen Forschungen der Chemiker und Ärzte ist offensichtlich: Die Weitergabe objektiver Informationen an die Konsumenten (Ärzte und Patienten). Wenn unser pharmazeutischer Markt aus Generika verschiedener Qualität besteht, warum versuchen wir nicht, ihn zu ordnen? „Es weiß heutzutage jeder Arzt, dass unterschiedliche Generika existieren,“ sagt Martsevich, „und bei weitem ist nicht jedes Generikum schlecht. Nur leider gibt es keine objektiven Informationen darüber.“ Das Paradoxe heutzutage ist, dass viele Ärzte bei der Vielzahl der Medikamente den Überblick verlieren und eher dem Instinkt folgend die Behandlung von Patienten auf den Medikamenten aufbauen, die bereits anderen Patienten geholfen haben. Es wäre am einfachsten, den Ärzten einen Überblick über die Zusammensetzung von Generika, deren Bioäquivalenz und den klinischen Tests zu gewähren. „Wenn die Präparate eine gute Qualität haben, können sie nichts Schlimmes anrichten“, sagt Martsevich. „Zum Beispiel untersuchten wir vor kurzem ein Generikum, dessen therapeutische Aktivität anderthalb Mal geringer war als die des Originals, aber ansonsten handelte es sich um eine gute Qualität. In diesem Fall musste die Dosis lediglich erhöht werden, um eine vergleichbare Aktivität zu erreichen.

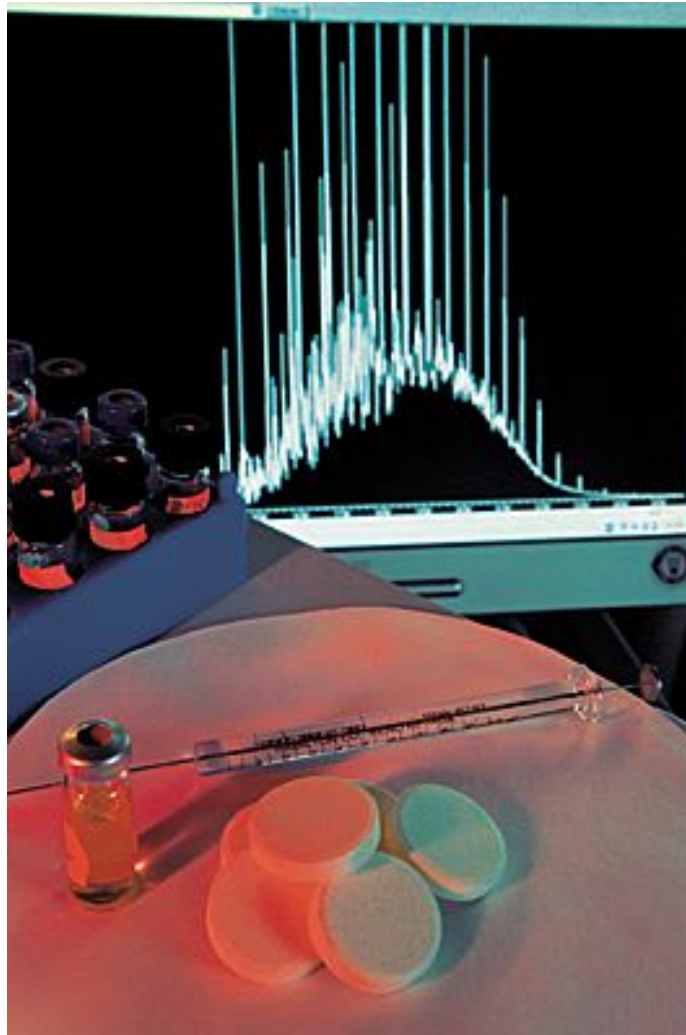
Auf den ersten Blick scheint die Idee der Wissenschaftler ausgezeichnet zu sein. Es wäre zufriedenstellend, wenn es auf dem Markt nicht Hunderte unbekannter Kopien eines Medikaments geben würde, sondern fünf, die sowohl preiswert als auch von ausreichender Qualität sind. Aber es stimmt auch Folgendes: Viele Generika, die heutzutage als Medikamente registriert sind, werden möglicherweise am Ende der Liste erscheinen. Und doch waren all diese Medikamente vom Amt, dessen Funktionen heutzutage Roszdravnadzor (das Überwachungsorgan des Gesundheitsministeriums) innehat, zur Produktion zugelassen, das bedeutet, dass sie die Tests bestanden haben. Warum ähneln sie dann nicht der Qualität des Originals?

Nach Meinung der Spezialisten befindet sich der russische Markt der Generika hinsichtlich der Qualitätsprüfung im freien Fall. Einerseits bekommen die Überwachungsorgane eine Flut von Anfragen. „Jährlich werden in Russland ungefähr tausend neue Generika registriert, gemessen an dieser Zahl nehmen wir heute den ersten Platz in Europa ein“, sagt der Institutsdirektor der klinischen Pharmakologie der russischen staatlichen medizinischen Universität, korrespondierendes Mitglied von RAMN (russische Akademie des Wissenschaftsministeriums) Jurij Belousov, früher Leiter der klinischen Pharmakologie von Minzdrav (Gesundheitsministerium). „Aber die pharmakokinetischen und analytischen Laboratorien, die die Analysen gemäß den Anforderungen von Pharmacopeia durchführen können, registrieren nicht mehr als zehn, obwohl es eigentlich hundert sein müssten.“ Andererseits lässt die Qualität der Arbeit in diesen Laboratorien zu wünschen übrig. Vor kurzem hat Roszdravnadzor eine Typenzulassung angeregt, aber dies geht nur schleppend voran. Weder die Ausstattung noch die Ausbildung des Personals vieler Laboratorien entsprechen den modernen Anforderungen. Über die genaue Bestimmung von Verunreinigungen muss erst gar nicht geredet werden. Die Medikamente werden auf alte Weise nach organoleptischen Methoden untersucht: nach Geschmack, Geruch und Aussehen.

Es kommt uns so vor, dass die Produzenten, die neue Generika auf den Markt bringen möchten, nicht in diese Laboratorien hineinschauen. Für die Registrierung eines Präparates ist ein spezielles Dossier notwendig, das die Daten aus dem pharmakokinetischen Labor und die Einschätzung der Bioäquivalenz umfasst. „Häufig bemühen sich die Firmen nicht und schreiben alle erforderlichen Informationen über das Präparat aus dem Dossier des Originals ab“, erzählt Belousov. Vielen von

ihnen glaubt Roszdravnadzor aufs Wort. Bei Zweifeln muss die Firma individuelle Analysen durchführen lassen.

„Für die Untersuchung der Bioäquivalenz muss die Firma fünf bis sechs Stationen, wie unsere, durchlaufen“, sagt Martsevich. „Uns wird der Auftrag für die Untersuchungen gegeben, wir liefern die Resultate an die Firma, sie gibt diese an Roszdravnadzor weiter und dort verschwinden diese Daten in der Regel. Sie werden niemals veröffentlicht. Es kam vor, dass zu uns gewisse Leute kamen und uns angeboten haben, die Daten schön zu malen. Einfach gesagt wollten sie uns kaufen. Aber am interessantesten ist daran, dass die Firma mit der Erlaubnis zur Produktion von Generika die Qualität praktisch vergessen kann. Und dabei ist sie eigentlich verpflichtet, bei der Ausgabe des Medikaments dessen Effektivität und Sicherheit wie in allen zivilisierten Ländern auf der Welt zu bewahren. „Es sollte selbstverständlich sein, dass die Firma selber kontrollieren muss“, sagt Belousov. „Aber es gibt heutzutage ungefähr 3000 Unternehmen, die Generika in Russland verkaufen. Man kann nicht alle kontrollieren.“



Die Chemiker haben bei der Analyse der Medikamente gelernt, in den Proben beliebige Verunreinigungen zu bestimmen

Es scheint, dass die Ergebnisse der Untersuchungen der universitären Chemiker genutzt werden sollten.

Aber in privaten Gesprächen mit dem Redakteur von „Itogi“ haben die Produzenten der Präparate keinen Enthusiasmus anlässlich der möglichen Anwendung der neuen Methodiken gezeigt. Ihre Hauptaussage: Bei uns ist alles in Ordnung, wir sehen den Sinn nicht, hinter Milligramm herzujagen. Leider ist für viele Produzenten und Distributoren diese starke Kontrolle der Qualität von Medikamenten nicht von Vorteil. Wahrscheinlich wird plötzlich ihr Präparat, welches zurecht oder zu Unrecht registriert wurde und sogar für die Liste der Medikamente für die Privilegierten (große Staatsförderung) beantragt worden ist, bei der genauen Analyse das Vorhandensein irgendwelcher schädlichen Verunreinigungen aufzeigen? Der Skandal, der Verlust der Position auf dem Markt... Deswegen werden die Produzenten und deren Lobbyisten die Einführung der neuen Methoden auf jede erdenkliche Art und Weise bremsen. Unser existierender Markt ist so weit vom zivilisierten Markt mit realer ehrlicher Konkurrenz entfernt, dass es schwer fällt, sich Hoffnungen zu machen, dass dessen Interessen in absehbarer Zeit mit den Interessen der Konsumenten übereinstimmen werden. Andererseits wurde in unserem Land der föderale Dienst für den Verbraucherschutz gegründet. Es gibt Roszdravnadzor, das grüne Licht für die Präparate gibt, die in der Apotheke erhältlich sind. Wenn es einen prinzipiellen Beschluss zu dieser Problematik „von oben“ geben würde, würden diese Dienste einen bestimmten Ansatz finden, mit welchem die Forderungen für die Qualität der Tabletten strenger gehandhabt werden, und es würden die Informationen für die Konsumenten leichter zugänglich gemacht. Wahrscheinlich würde sogar die Forderung auf den Tisch kommen, die existierenden Richtlinien für die Zusammensetzung von Präparaten zu revidieren. Jetzt gibt es diese Möglichkeit, die Präparate bis in den kleinsten Milligramm- bzw. Milliliterbereich zu untersuchen. Es kann freilich passieren, dass, wenn dieser Beschluss in Kraft treten würde, die Spezialisten der russischen Kontrolldienste in die USA geschickt würden, um Revelskys Erfahrungen mit den Methoden zu übernehmen. Es ist möglich, dass es sich bei dieser Methodik nicht um ein Allheilmittel handelt, aber irgendwo muss begonnen werden. „Irgendwann müssen wir die Problematik der Qualität von Generika wie auch immer lösen“, meint Jurij Belousov. „Denken Sie nur daran: Die Generika machen bis zu 80 Prozent der zur Anwendung erlaubten Medikamente in unserem Land aus. Und dabei wissen wir nicht, um welche Präparate es sich dabei genau handelt.“

Dabei bleibt den Patienten, die der objektiven Information beraubt sind, nur eins: Die Wirkung verschiedener Präparate unbekannter Qualität auf den eigenen Organismus selbst auszutesten und dabei zu versuchen zu verstehen, ob dies hilft oder nicht. „Darf man die Firmen bitten, zu den Medikamenten eine Art „Probe“ auszugeben?“, hat eine Journalistin einer Zeitung in vollem Ernst neulich auf einer Pressekonferenz, die zu Ergebnissen der europäischen Forschung des Kampfes gegen Hypertonie gegeben worden ist, gefragt. „In vielen Briefen äußern unsere Leser solche Wünsche.“