



Nhomsai Hagen

Deutscher Studienpreis
2. Preis Natur- und Technikwissenschaften

Der Müttersterblichkeit den Kampf ansagen: Von minderwertigen Medikamenten, alarmierten Behörden und Potentialen zur Abhilfe

Jede Stunde sterben ca. zehn Frauen an Nachgeburtsblutungen, die Mehrheit in Entwicklungsländern. Die meisten dieser Todesfälle könnten verhindert werden, z.B. mit Oxytocin und Misoprostol, für die allerdings Qualitäts- und Stabilitätsprobleme bekannt sind. In dieser Arbeit wurden die Qualität und Stabilität dieser beiden Arzneimittel in Malawi und Ruanda untersucht. Dabei wurden extrem minderwertige Misoprostol-Präparate gefunden – eines setzte nur 8 % der deklarierten Wirkstoffmenge frei, war quasi wirkungslos! Unsere Warnmeldungen an nationale und internationale Behörden führten zu landesweiten Rückrufen; Großhändler in Großbritannien wurden geschlossen. Zudem konnte erstmals der stabilisierende Effekt von Chlorobutanol auf Oxytocin detailliert beschrieben werden – ein möglicher Ansatz zur Entwicklung hitzestabiler Oxytocin-Präparate. Die Ergebnisse der Arbeit können Gesundheitseinrichtungen, Arzneimittelherstellern und Aufsichtsbehörden helfen, die Patientensicherheit zu verbessern.

Nhomsai Hagen promovierte an der Eberhard Karls Universität Tübingen im Fachgebiet Pharmazie.

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2021 mit dem 2. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2020 an der Eberhard Karls Universität Tübingen eingereichten Dissertation »Qualität, Stabilität und Verfügbarkeit von Oxytocin-Ampullen und Misoprostol-Tabletten in Malawi und Ruanda« von Dr. Nhomsai Hagen.

Der Müttersterblichkeit den Kampf ansagen: Von minderwertigen Medikamenten, alarmierten Behörden und Potenzialen zur Abhilfe

Jede Stunde sterben auf der Welt etwa zehn Frauen an Nachgeburtsblutungen, die meisten in Entwicklungsländern wie z.B. Malawi und Ruanda. Und ein Großteil dieser Todesfälle ließe sich vermeiden.

Die Senkung der weltweiten Müttersterblichkeit auf weniger als 70 Todesfälle pro 100.000 Lebendgeburten bis 2030 ist deshalb eines der Ziele für nachhaltige Entwicklung der Vereinten Nationen.

Bis zur Erreichung dieses Zieles ist es allerdings noch ein weiter Weg – so ist die Müttersterblichkeitsrate beispielsweise in Malawi in den letzten Jahren zwar stark gesunken, aber immer noch eine der höchsten der Welt: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht von 349 Todesfällen pro 100.000 Lebendgeburten im Jahr 2017 aus.

Hauptursache für die Nachgeburtsblutung – ein Blutverlust von mehr als 500 ml innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt des Kindes ist, dass sich nach der Geburt die Gebärmutter nicht richtig zusammenzieht. Bei dieser Indikation können zur Therapie, aber auch zur Prophylaxe, die Medikamente Oxytocin und Misoprostol eingesetzt werden.

Allerdings sind für beide Medikamente Stabilitätsprobleme bekannt: Das als Injektion oder Infusion verabreichte Oxytocin ist temperaturempfindlich, weshalb die Ampullen in der Regel im Kühlschrank gelagert werden müssen; das in Tablettenform gereichte Misoprostol zersetzt sich, wenn es Feuchtigkeit ausgesetzt ist. Beides ist problematisch, besonders in Entwicklungsländern, wo Temperatur und Luftfeuchtigkeit oft sehr hoch sind und es an einer funktionierenden Infrastruktur und verlässlichen Stromversorgung und somit an einer durchgängigen Kühlkette mangelt.

Tatsächlich ist die Qualität von Oxytocin-Ampullen in diesen Ländern oft schlecht: Laut einem Review von 2016 mit acht Studien und 559 Oxytocin-Proben aus 15 Ländern waren 57,5 % aller Proben, die in Afrika gesammelt wurden, minderwertig. Die Qualität von Misoprostol-Tabletten wurde bisher deutlich seltener untersucht, aber auch hier sind die vorliegenden Ergebnisse alarmierend: 2016 berichtete eine Veröffentlichung in der WHO Drug Information, dass von 215 untersuchten Misoprostol-

Proben 40 % nicht den erforderlichen Qualitätsstandards entsprachen. Bedauerlicherweise geben die wenigsten Forscher in ihren Studienberichten an, dass sie die Behörden über ihre Studienergebnisse zeitnah informierten, um den weiteren Einsatz dieser Medikamente zu unterbinden.

Eine minderwertige Qualität von Oxytocin-Ampullen und Misoprostol-Tabletten kann auf Fehler bei der Herstellung (z.B. ungeeignete bzw. fehlende Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, ungünstige Umweltbedingungen während des Herstellungsprozesses oder inadäquate Primärverpackung), auf ungeeignete Lager- und Transportbedingungen oder auf eine Kombination dieser Faktoren zurückgeführt werden.

In Deutschland haben wir eine gut funktionierende, sogenannte stringente, Arzneimittelaufsichtsbehörde, die die Qualität der Medikamente, die in Deutschland im Umlauf sind, sicherstellt. Die Aufsichtsbehörden in Entwicklungsländern hingegen haben oft nur sehr begrenzte Kapazitäten für eine umfassende Qualitätsbewertung der Arzneimittel und der Hersteller vor der Arzneimittelregistrierung. Hinzu kommt, dass die meisten Medikamente, die in Entwicklungsländern erhältlich sind, in Ländern ohne stringente Aufsichtsbehörde produziert werden, die sicherstellen würde, dass die Hersteller die Richtlinien der guten Herstellungspraxis stets einhalten. Gerade in Entwicklungsländern müssen Medikamente möglichst billig sein, damit das Gesundheitssystem und die Bevölkerung sie sich leisten können. Daher ist bei der Auswahl der Medikamente der Preis oft wichtiger als die Qualität. Die Kombination dieser Faktoren begünstigt, dass minderwertige Medikamente vor allem in Entwicklungsländern gehäuft auftreten – ein Umstand, der viele Menschenleben kostet: Laut Schätzungen der WHO sterben aufgrund von minderwertigen und gefälschten Arzneimitteln 72.000–169.000 Kinder an Lungenentzündung und 31.000–116.000 Menschen an Malaria jedes Jahr! Zum Vergleich: Die viel beachtete Ebola-Epidemie 2014/15 in Afrika kostete etwa 11.300 Menschenleben. Für das Ausmaß an gesundheitlichen Auswirkungen von minderwertigem Oxytocin und Misoprostol liegen bisher keine belastbaren Schätzungen vor.

Allerdings ist nicht nur die gute Qualität von Oxytocin und Misoprostol für die Sicherheit der Patientinnen und damit für die Senkung der Müttersterblichkeit von entscheidender Bedeutung – ebenso wichtig ist deren Verfügbarkeit und das Wissen des Gesundheitspersonals über den korrekten medizinischen Einsatz von Oxytocin und Misoprostol, z.B. wann und wie die Medikamente verabreicht werden.

Über die Qualität von Oxytocin und Misoprostol in Malawi gab es vor Anfertigung dieser Dissertation keine veröffentlichten Daten, ebenso wenig über die Lagerbedingungen dieser Medikamente oder über die Kenntnisse des Gesundheitspersonals bezüglich der korrekten Lagerung und der korrekten Anwendung dieser Medikamente.

Deshalb habe ich im Rahmen meiner Doktorarbeit die Qualität, die Verfügbarkeit und die Lagerbedingungen von Oxytocin-Ampullen und Misoprostol-Tabletten in Gesundheitseinrichtungen und Arzneimittel-Verkaufsstellen in vier Distrikten von Malawi untersucht. Die Proben wurden an verschiedenen Punkten der Versorgungskette (vom Großhändler bis zum Kreißsaal) gesammelt, um zu evaluieren, ob und an welcher Stelle Qualitätsprobleme auftreten. Die Distrikte wurden so gewählt, dass die Geografie Malawis möglichst breit abgedeckt wurde: Sowohl urbane als auch rurale Distrikte wurden eingeschlossen, ebenso Distrikte, die im heißeren Tiefland liegen, und Distrikte mit gemäßigttem Klima. In die Studie wurden die Distrikt- oder Zentralkrankenhäuser, randomisiert ausgewählte staatliche und kirchlich betriebene Gesundheitszentren sowie Privatkliniken, Apotheken und Drugstores aufgenommen. Zusätzlich wurden Oxytocin- und Misoprostol-Proben vom staatlichen pharmazeutischen Großhändler (Central Medical Stores Trust, CMST) und den weiteren zwölf wichtigsten Großhändlern in Malawi angefordert. In Krankenhäusern, Gesundheitszentren und Apotheken wurde offen gesammelt, das heißt, die Einrichtungen wurden über den Zweck des Besuches informiert, und es wurde die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Bei diesen Einrichtungen haben wir, um die tatsächlichen Lagertemperaturen in den Einrichtungen zu bestimmen, Temperaturdatenlogger aufgestellt, die die Temperatur etwa vier Monate lang aufzeichneten. Außerdem wurden dort mithilfe eines Fragebogens die Kenntnisse des zuständigen Gesundheitspersonals über die korrekte Lagerung und den korrekten Einsatz der beiden Medikamente erfasst. Im Falle von Großhändlern und Drugstores wurde der »Mystery Shopper«-Ansatz angewandt, die Identität der Probensammelnden und der Zweck des Sammelns wurde also nicht preisgegeben. Daher wurden dort weder Temperaturdatenlogger platziert noch Interviews durchgeführt.

Ziel war es, die aktuelle Situation in Malawi zu erfassen, um eine Basis für Entscheidungsträger zu schaffen, ob und wenn ja, an welcher Stelle Maßnahmen notwendig sind, um die Sicherheit der Patientinnen bei der Prävention und Behandlung von Nachgeburtsblutungen zu verbessern.

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Pharmacy Department der Universität Malawi durchgeführt und von der Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH finanziell unterstützt.

Für diese Studie war ich dreimal in Malawi, zunächst zweimal, um gemeinsam mit meinem malawischen Kollegen und malawischen Pharmaziestudierenden Temperaturdatenlogger zu platzieren, Daten mittels Fragebogen zu erheben und Oxytocin- und

Misoprostol-Proben zu sammeln, welche ich anschließend im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen nach den Vorschriften des Amerikanischen bzw. Internationalen Arzneibuchs analysierte.

Die Auswertung ergab, dass die Verfügbarkeit der beiden Medikamente in Malawi ausgezeichnet war. Sowohl Oxytocin als auch Misoprostol konnten in allen Einrichtungen gesammelt werden, in denen es laut der essenziellen Arzneimittelliste von Malawi verfügbar sein sollte. Auch bezüglich der korrekten Anwendung von Oxytocin und Misoprostol wurden keine Defizite festgestellt. Die Auswertung der Temperaturdatenlogger zeigte jedoch, dass die Lagerbedingungen in den Gesundheitseinrichtungen oft nicht den Anforderungen der Hersteller entsprachen.

Sieben der insgesamt 65 Oxytocin-Proben, also 11 %, entsprachen nicht den Anforderungen des Arzneibuchs, zeigten aber keine extremen Qualitätsmängel. Sie enthielten immer noch zwischen 82,2 und 86,8 % des deklarierten Gehalts – laut Arzneibuch ist ein Gehalt von 90–110 % des deklarierten Gehalts gefordert. Die Qualitätsprobleme von Oxytocin-Präparaten in Malawi waren somit deutlich geringer, als aus anderen afrikanischen Ländern berichtet und auch als erwartet. Eine Korrelation zwischen dem Oxytocin-Gehalt und dem Alter der Proben zum Analysenzeitpunkt konnte nicht festgestellt werden, ebenso wenig eine Korrelation zwischen Oxytocin-Gehalt und verschiedenen Punkten der Versorgungskette. Auffällig war allerdings, dass alle minderwertigen Proben in Ländern ohne stringente Aufsichtsbehörde hergestellt worden waren und vom Hersteller für eine Lagerung bei bis zu 25° C gekennzeichnet waren.

Von den insgesamt 30 Misoprostol-Proben waren lediglich 23 Proben, also 77 %, innerhalb der Spezifikationen des Internationalen Arzneibuchs und somit von guter Qualität. Überdies wurden zu Beginn der Studie zwei extrem minderwertige Misoprostol-Präparate identifiziert – eines enthielt nur 30 % des deklarierten Gehalts, das andere sogar nur 13%; dieses setzte bei Arzneimittelfreisetzungstests nur 8 % des deklarierten Gehalts frei. Die Tabletten waren somit quasi wirkungslos – was im schlimmsten Fall zum Tod der Mutter führen kann! Dieses Präparat war in Indien hergestellt und über einen britischen Arzneimittelgroßhändler an den staatlichen Großhändler CMST vertrieben worden, welcher es an alle staatlichen Gesundheitseinrichtungen geliefert hatte.

Daraufhin wurden, wie im Studienprotokoll vorgesehen, die malawische Arzneimittelaufsichtsbehörde, CMST und auch die WHO über die minderwertigen Präparate informiert. Die malawische Aufsichtsbehörde veranlasste daraufhin einen landesweiten Arzneimittelrückruf, und CMST stellte die Lieferung des minderwertigen Misoprostols

ein. Tatsächlich wurden im weiteren Studienverlauf keine weiteren Proben der gemeldeten minderwertigen Misoprostol-Präparate eingesammelt, der Rückruf war also wirksam.

Damit endet die Geschichte allerdings noch nicht – die Auswirkungen dieser Untersuchungen reichten auch noch über die Grenzen von Malawi hinaus: Die WHO schaltete zudem wegen der Beteiligung des britischen Großhändlers die britische Arzneimittelaufsichtsbehörde (MHRA) ein. Zeitgleich kam durch eine Diskussion in einem Internetforum mit dem Fokus auf »essenzielle Arzneimittel« (»e-drug«) ans Licht, dass dieser Großhändler an derselben Adresse ansässig war und von denselben Personen geleitet wurde wie ein anderer Großhändler, der minderwertiges Propofol, ein Anästhetikum, an die Regierung Sambias vertrieben hatte. Wir stellten dem Labor der MHRA eine Probe des minderwertigen Misoprostols für deren eigene Untersuchungen zur Verfügung, woraufhin unsere Analysenergebnisse bestätigt wurden. Die genauen Maßnahmen, die die MHRA daraufhin ergriff, sind nicht öffentlich, allerdings stellten die zwei betroffenen Großhändler ihren Geschäftsbetrieb kurz darauf ein. Ein großer Erfolg für die Arzneimittelsicherheit in Malawi und weltweit, der hoffentlich auch langfristig positive Auswirkungen hat – als »Warnschuss« für andere Großhändler, die mit minderwertigen Arzneimitteln handeln.

Ein weiterer Aspekt meiner Doktorarbeit war die Untersuchung der Stabilität ausgewählter Oxytocin- und Misoprostol-Präparate aus Malawi und Ruanda mithilfe beschleunigter Stabilitätsstudien. Zum Vergleich wurden Präparate aus Europa hinzugenommen. Die beschleunigten Stabilitätsstudien wurden dabei nach den Richtlinien des International Council of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) durchgeführt. Die Prüfung der Stabilität eines Produktes über seine gesamte Laufzeit ist sehr zeitaufwendig, daher sind beschleunigte Stabilitätsstudien über einen kürzeren Zeitraum, aber bei höherer Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit, zulässig und werden häufig zur Vorhersage der Haltbarkeit und der Lageranforderungen verwendet. Hierbei konnte ich zeigen, dass einige Oxytocin-Präparate, obwohl sie von den Herstellern für eine Lagerung bei Raumtemperatur gekennzeichnet waren, eine deutlich schlechtere Stabilität aufwiesen als Präparate, die laut Hersteller bei 2–8 °C, also im Kühlschrank, gelagert werden müssen. Die Ergebnisse unterstützen somit die auch von der WHO befürwortete Devise »Buy Quality Oxytocin, Keep It Cool«. Die Studien zeigten aber auch, dass eine dreimonatige Lagerung bei Raumtemperatur (< 30 °C) bei allen untersuchten Präparaten noch zu keiner relevanten Minderung des Oxytocin-Gehalts führte.

Des Weiteren konnte ich in forcierten Abbaustudien bei 80 °C die bemerkenswerte stabilisierende Wirkung des Konservierungsmittels Chlorobutanol auf Oxytocin im

Detail dokumentieren – ein vielversprechender Effekt, der bis dato in der wissenschaftlichen Literatur noch nicht genauer beschrieben worden war. Dies könnte die Entwicklung von tatsächlich hitzestabilen Oxytocin-Präparaten ermöglichen, was gerade beim Einsatz in Entwicklungsländern mit warmem Klima und einer mangelhaften Infrastruktur eine deutliche Verbesserung der Sicherheit der Patientinnen bedeuten würde.

Im Falle von Misoprostol konnte ich mithilfe der beschleunigten Stabilitätsstudien die Wichtigkeit einer intakten Primärverpackung für die Stabilität des Medikaments belegen. So betrug der Misoprostol-Gehalt von Proben mit (absichtlich) beschädigten Blistern nach sechs Monaten unter den beschleunigten Bedingungen weniger als 50 % des deklarierten Gehalts.

Während meines dritten Aufenthalts in Malawi im September 2019 konnte ich gemeinsam mit meinen malawischen Kollegen die Ergebnisse der Dissertation in einem Workshop in der Hauptstadt Lilongwe vor Vertretern der malawischen Behörden, sowie staatlichen und nicht staatlichen Organisationen, die im Bereich der Müttergesundheit tätig sind, präsentieren. Dieser Workshop wurde vom deutschen Botschafter in Malawi, Herrn Jürgen Borsch, eröffnet. Weitere Vorträge an der University of Malawi sowie dem größten Lehrkrankenhaus des Landes und bei einer Konferenz der Malawischen Pharmazeutischen Gesellschaft folgten.

Anhand der Studienergebnisse konnten wir Handlungsempfehlungen geben, die helfen können, die Müttersterblichkeit im Land zu senken: Die Verfügbarkeit und der korrekte Einsatz von Oxytocin und Misoprostol sind in Malawi kein Problem – wohl aber die Qualitätsunterschiede der verschiedenen Produkte. Gerade bei Misoprostol-Präparaten ist eine sorgfältige Qualitätssicherung bei der Arzneimittelbeschaffung und -registrierung also entscheidend, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten und damit die Müttersterblichkeitsrate aufgrund von minderwertigen Medikamenten zu senken.

Die einfach umsetzbare Empfehlung, stets auf eine intakte Primärverpackung von Misoprostol-Tabletten zu achten sowie diese bis unmittelbar vor deren Einnahme im Blister zu lassen, stellt sicher, dass der Wirkstoff sich nicht zersetzt.

Oxytocin sollte möglichst immer im Kühlschrank gelagert werden – über einen Zeitraum von nicht mehr als drei Monaten geht auch die Lagerung bei Raumtemperatur. Gerade entlegene Gesundheitszentren, die aufgrund einer mangelnden Infrastruktur die Lagerung von Oxytocin bei 2–8° C nicht gewährleisten können, können das Stabilitätsproblem also durch kurze Lagerzeiten umgehen.

Meine Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass es auch Verbesserungsbedarf im Bereich Pharmakovigilanz, also dem Melden von unerwünschten (oder fehlenden)

Arzneimittelwirkungen, gibt. So berichteten in unserem Fragebogen sieben von 61 befragten Personen, dass sie in ihrer beruflichen Praxis schon unwirksames Oxytocin oder Misoprostol beobachtet hätten. Allerdings gaben nur zwei dieser sieben Personen an, dass sie die Behörden oder zumindest die Lieferanten darüber informiert hätten. Deshalb boten wir für Gesundheitspersonal aus den vier Distrikten unserer Studie in Kooperation mit dem malawischen Pharmakovigilanz-Zentrum Trainings zu Pharmakovigilanz sowie zu Arzneimittelqualität und Lagermanagement an.

Dass die gute Zusammenarbeit mit nationalen Behörden und die unmittelbar damit verbundene verbesserte Patientensicherheit auch in anderen Ländern wiederholt werden kann, ließ sich in Ruanda zeigen: Basierend auf dem Protokoll der Studie in Malawi wurde unter meiner Mitwirkung und Mitbetreuung von einem ruandischen Doktoranden auch in Ruanda eine Studie zu Oxytocin- und Misoprostol-Qualität durchgeführt. Auch hier wurden zwei extrem minderwertige Misoprostol-Präparate gefunden, von denen alle untersuchten Proben zu wenig Misoprostol enthielten (42,5–48,7 % des deklarierten Gehalts). Auch hier wurde die nationale Arzneimittelaufsichtsbehörde benachrichtigt, was auch hier zu einem landesweiten Rückruf der minderwertigen Produkte führte.

Meine Dissertation führte zu Arzneimittelrückrufen mehrerer extrem minderwertiger Misoprostol-Präparate in Malawi und Ruanda sowie (in Kooperation mit der WHO und der MHRA) zur Schließung zweier internationaler Großhändler, die minderwertige Arzneimittel vertrieben. Die enge Zusammenarbeit von akademischen Forschungsgruppen mit nationalen und internationalen Behörden sowie der ständige Austausch mit anderen Arbeitsgruppen und Organisationen über Foren wie »e-drug« kann also zu einer Verbesserung der Patientensicherheit führen und in einigen Fällen sogar Todesfälle aufgrund von minderwertigen Arzneimitteln verhindern – und das nicht nur im Bereich der Müttergesundheit, sondern generell. Und auch nicht nur innerhalb eines Landes, sondern weltweit.