

ANTIBIOTIKA

## Gefährliche Lieferungen

Damit Antibiotika billig bleiben, bestellen Pharmahersteller Wirkstoffe in China und Indien. Und produzieren so ungewollte Nebenwirkungen: Lieferengpässe und Resistenzen.

VON Edda Grabar | 23. November 2014 - 15:49 Uhr



© Keystone/dpa

Eine Mitarbeiterin legt im Logistikzentrum einer Versandapotheke bestellte Medikamente in Kisten bereit.

InfectoPharm hat ein Problem: Der Arzneimittelhersteller hat kein Penicillin mehr. Wenigstens nicht solches, das in den Muskel gespritzt wird. Darauf allerdings sind einige Patienten dringend angewiesen: Wenn sie an Syphilis leiden. Sie haben nun ein Problem. Denn InfectoPharm behauptet von sich, nicht nur der bedeutendste deutsche Hersteller von Penicillinpräparaten zu sein. Das Unternehmen ist auch das einzige, das es als Spritze in den Muskel vertreibt.

Schon am 18. Februar schrieb das Heppenheimer Unternehmen einen Brief an das Aufsichtsamt für Arzneimittel BfArM. Pendysin, ein Penicillinpulver zum Auflösen, sei auf unbestimmte Zeit nicht mehr lieferbar. Man habe den Wirkstoffproduzenten gewechselt und der neue Lieferant konnte nicht schicken. Allerdings konnten die Heppenheimer damals noch Ersatz anbieten.

Damit gehört InfectoPharm noch zu den verlässlichen Herstellern. Schließlich hat das Unternehmen Ärzte und Apotheker von seiner Notlage in Kenntnis gesetzt. "Das ist längst nicht immer der Fall", sagt Torsten Hoppe-Tichy, Leiter der Krankenhausapotheke des Uniklinikums Heidelberg.

### **TÖDLICHE KEIME**

Einige Bakterien sind gefährliche Feinde. Besonders für geschwächte Menschen, für Kinder und Alte können Infektionen durch solche Keime schnell lebensbedrohlich werden. Sie kommen in Krankenhäusern vor und in Mastanlagen für Schweine und Hühner. Lange Zeit schien es, als habe die Menschheit ein Wundermittel dagegen gefunden: Antibiotika. Doch die Mittel verlieren an Kraft. Immer mehr Keime werden unempfindlich. Jedes Jahr sterben Tausende Menschen daran. Was ist da los?

ZEIT ONLINE, DIE ZEIT, das Recherchebüro CORRECT!V und die Funke-Mediengruppe haben gemeinsam recherchiert. Ihr Ziel: Das gefährliche System hinter den Keimen sichtbar machen. Vier Wochen lang widmen wir uns in der Serie "Tödliche Keime" dem Kampf gegen die multiresistenten Erreger.

### **DIE TEILE DER SERIE**

Diese Keime töten: Die Gefahr widerstandsfähiger Bakterien wird systematisch unterschätzt

Die Spur der Keime: der vollständige Datensatz aller Diagnosen und Fälle

Fiese Keime: Wie Krankenhäuser, Massentierhaltung und Antibiotika zusammenhängen – Infografik

Antibiotika: Das Wundermittel wirkt nicht mehr

Kann man trotz MRSA noch Fleisch essen?

Antibiotika: Gefährliche Lieferungen

Keim bleibt geheim: Ein Recherchebericht

Krankenhaushygiene: "Ich würde die ins Zimmer sperren"

Massentierhaltung: Der Tierarzt als Dealer

Tipps für Patienten: Den Ärzten auf die Finger schauen

Frankreich: Kein Pardon bei der Hygiene

Massentierhaltung: Ausbeutung der Arbeiter

Isolierung: Marsmenschen im Krankenhaus

Hygiene im Krankenhaus: Weniger Tote, weniger Kosten

Die Antwort der Politik

Seit dem 23. Juli aber kann InfectoPharm auch sein Ersatzmittel nicht mehr anbieten. Nun stünden dem Vertrieb eine "bauliche Revision des Herstellungsbereiches und unerwartet hohe Nachfrage wegen Lieferunfähigkeit von Vergleichspräparaten in Europa " im Weg.

Es ist nicht so sehr der Ausfall selbst, der aufhorchen lässt, als vielmehr die Gründe, die zu ihm führten. Denn sie sind symptomatisch für eine ganze Branche. InfectoPharm, so lernt man erstens, stellt sein Penicillin gar nicht selbst her, sondern bezieht es von einem anderen Unternehmen. Zweitens ist spritzbares Penicillin in Europa derzeit auch von weiteren Firmen nicht mehr zu haben, mit Ausnahme eines spanischen Herstellers. "So wird ein einzelnes Problem eines Herstellers zu einer Notlage für Ärzte und Patienten", sagt Hoppe-Tichy.

Wie aber kann es sein, dass in ganz Europa dieses bestimmte Penicillin ausgeht?

"In Deutschland müssen drei Unternehmen die gesamte Versorgung mit wichtigen Antibiotika absichern", sagt Bork Bretthauer, Sprecher des Herstellerverbandes Pro

Generika. Der Kostendruck sei so hoch, dass sich nur noch wenige Unternehmen die Produktion der Bakterienkiller leisten würden.

Tatsächlich sind herkömmliche Antibiotika zumindest auf dem deutschen Markt kein lohnendes Geschäft. Zwar kostet eine Packung des wichtigen Breitbandantibiotikums Amoxicillin mit zehn Tabletten bei der Versandapotheke DocMorris 12,51 Euro . Wenn man bedenkt, dass 2011 in Deutschland 72,6 Millionen Tagesdosen Amoxicillin verordnet wurden, käme eigentlich eine beachtliche Summe zusammen.



Woher die tödlichen Keime kommen und warum Multiresistenzen so gefährlich sind

Doch diese Rechnung lässt außer Betracht, dass die Apotheker pro Medikamentenpackung eine Pauschale von 8,51 Euro erhalten – ganz gleich, ob die Arznei mehrere Tausend Euro oder nur wenige Cent kostet. Dazu kommen drei Prozent Aufschlag auf den Großhändlerpreis, von dem der Apotheker das Amoxicillin bezieht. Auch der Großhändler arbeitet nicht umsonst. Er erhält 3,15 Prozent auf den Herstellerpreis plus 70 Cent . "Zieht man diese Fixbeträge von den 12,51 Euro ab, bekommt der Hersteller nur noch etwa 1,20 Euro für seine Zehnerpackung Amoxicillin, auf die er den Krankenkassen dann noch umfangreiche Rabatte gewähren muss", sagt Bretthauer.

"Damit aber lassen sich in Europa kaum alle Schritte der Produktion für ein generisches Medikament bezahlen", sagt Thomas Rudolph. Seit 15 Jahren analysiert er für die Unternehmensberatung McKinsey in Düsseldorf die Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt. Seine Beobachtungen lassen erschrecken. Unbemerkt von der Öffentlichkeit sei ein ganzer Industriezweig von der europäischen Landkarte verschwunden: Die Wirkstoffsynthese und Produktion, vor allem für Antibiotika. "Bis in die neunziger Jahre kamen etwa 80 Prozent aller Wirkstoffe aus Europa und den USA und wurden von den Pharmaherstellern selbst weiterverarbeitet", schätzt Rudolph. Heute kämen vier von fünf Substanzen aus China und Indien.

Jenseits des indischen Ozeans hat sich eine Branche etabliert, die im reichen Europa kaum wahrgenommen wird: Die API-(Active Pharmaceutical Ingredients)-Industrie liefert den

Pharmaherstellern nun die Wirkstoffe, mit denen sie ihre Medikamente bestücken – oder sogar von weiteren Dienstleistern bestücken lassen. "Ob Rohstoffe, Zwischenprodukte, Wirkstoffe, Fertigprodukte, Verpackungen – die Herstellung eines Arzneimittels lässt sich ohne größeren Aufwand in viele einzelne Schritte zerlegen", sagt Rudolph.

Es ist ein lukratives Geschäft, das sich dort am anderen Ende der Welt entwickelt hat. Rund 22,1 Milliarden US-Dollar waren den Nachahmerfirmen, den Hexals, Stadas oder Tevas dieser Welt ihre Wirkstoffe im Jahr 2011 wert. Fast die Hälfte (45 Prozent oder knapp 10 Milliarden) des Umsatzes, ging an chinesische Produzenten, Indien folgt mit etwa 14 Prozent (etwa drei Milliarden), und die übrigen 41 Prozent verteilen sich auf den Rest der Welt.

Auch das von InfectoPharm so dringend benötigte Penicillin gibt es fast nur noch in China. Nach Recherchen von McKinsey wurden im Jahr 2009 weltweit 59.000 Tonnen produziert. Den größten Teil davon benötigt die Lebensmittelindustrie. Er wird vor allem in Mastanlagen für Schweine und Hühner verbraucht. 95 Prozent dieser Menge lieferten wenige Großhändler aus China.

So ergeben sich absurde Effekte. Eigentlich hatten westliche Hersteller die Wirkstoffproduktion nach Asien verlagert, weil die Preise in Europa verfallen waren und sie die Herstellungskosten senken wollten – ein ähnlicher Prozess wie in der Bekleidungsindustrie. Weil sich nun dort aber der Markt wieder konzentriert und nur noch wenige Unternehmen das Penicillin produzieren, treiben diese den Preis wieder in die Höhe.

"Obwohl Penicillin uralt und sehr einfach herzustellen ist, gehört es bei Weitem nicht mehr zu den billigen Antibiotika", sagt Krankenhausapotheker Hoppe-Tichy. Noch 1999 sah das ganz anders aus. Damals lag der weltweite Penicillinbedarf bei weniger als der Hälfte des heutigen Verbrauchs. Die Produzenten verteilten sich über die ganze Welt. Nur etwa jeder Zehnte saß in China.

Doch China steht in der Arzneimittelbranche nicht nur für billige Preise, sondern auch für Qualitätsprobleme. Der wohl gravierendste Fall von Verunreinigungen trat 2007 in Changzhou nordöstlich von Shanghai auf. Betroffen war kein Antibiotikum, sondern der Blutverdünner Heparin. Bis heute unbekannte Täter hatten das Rohheparin mit einem Abfallprodukt gestreckt, ohne dass es den Qualitätskontrollen der Pharmahersteller aufgefallen war. Mehr als 80 Amerikaner starben, in Deutschland erlitten ebenso viele allergische Schocks. Fatal war damals, dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA den Produzenten während einer ohnehin nur sporadisch vorgenommenen Kontrolle mit einer anderen Firma verwechselt hatte.

Haben Sie selbst oder Angehörige  
Erfahrungen mit multiresistenten  
Keimen gemacht?  
Berichten Sie uns davon.

ZUR UMFRAGE VON  
**ZEIT  ONLINE**  
IN KOOPERATION MIT  
[WWW.CORRECTIV.ORG](http://WWW.CORRECTIV.ORG)

Dieser Fehler ist Ausdruck eines systematischen Problems, das auch die Antibiotika-Hersteller betrifft. Die Kontrolle durch die Aufsichtsbehörden funktioniert nicht überall gleich gut. So ermittelte das führende Institut für Gesundheitsdaten IMS Health, dass 2009 die rund 100 Pharmaunternehmen in der Schweiz durchschnittlich ein bis zweimal Besuch von der FDA bekamen. In China fanden im selben Zeitraum unter etwa 900 Betrieben nicht einmal 200 Überprüfungen statt.

Einige Pharmaunternehmen versuchen den chinesischen Markt wegen dieser Unsicherheiten zu umgehen. Der Betreiber einer Plattform für deutsche und europäische Lohnhersteller, Moritz Schlotterbeck, sagt: "Wir spüren durch die Nachfrage bei uns, dass es bereits einen Trend gibt, wieder auf europäische Waren zu setzen." Auch die Zahl der pharmazeutischen Zulieferbetriebe habe wieder zugenommen. Er schätzt sie derzeit auf etwa 350 Betriebe.

Doch kann ein Pharmaunternehmen überhaupt wissen, woher die "Einzelteile" seiner Mittel kommen? Das ist zu bezweifeln. Die Zulieferkette der Arzneimittelindustrie ist höchst intransparent. Dass ein europäischer Hersteller ganz ohne asiatische Bestandteile auskommen könnte, gilt in Branchenkreisen als unwahrscheinlich. "Es gibt Bestandteile, die bekommt man nur noch in Indien oder China", sagt ein Hersteller, dessen Name lieber nicht öffentlich werden soll, weil er sich das Ungemach seiner Kunden zuziehen könnte.

Im Wettbewerb mit China gilt Indien der Industrie als zuverlässiger. Die meisten europäischen und amerikanischen Pharmafirmen haben dort eigene Ableger. Sie hoffen auf einen vielversprechenden Markt auf dem bevölkerungsreichen Subkontinent. Die Kontakte zu den Lohnherstellern sind enger. Indien aber hat ein anderes Problem: hochgradig resistente Erreger. Also solche, gegen die kaum noch ein Antibiotikum hilft.

Der gefürchtetste Abwehrtrick der Keime trägt den Namen NDM-1 . Benannt ist er nach der Stadt, in der er entdeckt wurde: Neu Delhi. Das M-1 steht für das Eiweiß Metallo-Betalaktamase 1. Es schaltet die letzte wirklich wirksame Klasse von Antibiotika aus. Offiziell nennt das Robert-Koch-Institut in Berlin noch zwei Antibiotika, die Erreger mit NDM-1 bekämpfen können .

"Doch das ist höchst optimistisch gedacht", meint Sören Gatermann, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger an der Ruhr-Universität Bochum

dazu. Denn Bakterien sind in der Lage, einen Teil ihrer Gene auszutauschen. Gerade das Gen für NDM-1 würde oftmals mit allen möglichen weiteren Resistenzen weitergegeben.

Die Gründe dafür, warum gerade Indien eine Geburtsstätte für solche superresistenten Erreger ist, sind so vielfältig wie hierzulande . Zwei wichtige allerdings kommen hinzu: Viele Antibiotika lassen sich ohne Rezept in der Apotheke erwerben. Der zweite sind die laschen Umweltschutzvorschriften.

Joakim Larrson vom Institut für Neurologie und Physiologie der Sahlgrenska Akademie an der Universität Göteborg hat Abwässer in Pantancheru nahe Hyderabad untersucht. Dort steht eine der größten Produktionsstätten für Generika der Welt. Er maß "die bei Weitem höchsten Arzneimittelrückstände, die jemals in einem Abwasser gefunden wurden". Die Rückstände des häufigsten Mittels, des Antibiotikums Ciprofloxacin, lagen bis zu 1.000fach über den erlaubten Grenzwerten .

"Einen Beweis, dass dies auch die massenhaften Resistenzen verursacht, ist das noch nicht", sagt Gatermann, "denkbar allerdings ist es schon." Ranket Kumar vom Orebro Life Science Center in Schweden ist kritischer. Er warnte in einer Ausgabe von Nature Asia vor der Gefahr, die von kontaminierten Abwässern ausgeht, mit dem Getreide bewässert wird. Kumar spricht von einer "langsamen Vergiftung" durch verseuchtes Getreide. Angesichts der zunehmenden Bedrohung durch Antibiotikaresistenzen fordert Larrson deshalb, dass sich neue Transparenzregeln auch auf die Zulieferkette erstrecken müssten.

*Haben Sie Informationen zu diesem Thema? Oder zu anderen Vorgängen in Politik und Wirtschaft, von denen Sie finden, dass die Öffentlichkeit sie erfahren sollte? Wir sind dankbar für jeden Hinweis. Dokumente, Daten oder Fotos können Sie hier in unserem anonymen Briefkasten deponieren .*

COPYRIGHT: ZEIT ONLINE

ADRESSE: <http://www.zeit.de/wissen/gesundheits/2014-11/antibiotika-penicillin-lieferung-engpass>