

Multinationale Medikamente

Qualitätssicherung im Zeitalter der Globalisierung

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Während in den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts 80 % aller Wirkstoffe und Hilfsstoffe in Europa bzw. in den USA produziert wurden, werden heute nahezu alle Ausgangsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln in China und Indien hergestellt. Dies gilt nicht nur für die einzelnen Stoffe, sondern auch für Zwischenprodukte bis hin zu Fertigprodukten. Der Grund für diese Entwicklung liegt auf der Hand: Die Produktion ist in diesen Ländern wesentlich billiger. Seit Betriebswirte die Pharmaindustrie beherrschen und nicht mehr qualitätsbewusste Apotheker,

zählt nur noch der Preis. Doch der Preis kann für beide Seiten auch hoch sein – die Produzenten und Pharmaindustrie in Europa.

Warum können China und Indien die Ausgangsstoffe so billig herstellen? Da sind zum einen die Arbeitslöhne, die in diesen Ländern wesentlich niedriger sind. Keiner fragt allerdings, ob man von der Arbeit leben kann. Aber es sind auch die rechtlichen Auflagen, die in Indien und China wesentlich geringer sind und die Produktion billiger



Ulrike Holzgrabe (Jg. 1956) studierte Chemie und Pharmazie in Marburg und Kiel. Nach Approbation und Promotion folgte die Habilitation für Pharmazeutische Chemie 1989 in Kiel. Sie hatte eine Professur in Bonn (1990-1999), lehnte C4-Rufe nach Tübingen und Münster ab und folgte dem Ruf nach Würzburg, wo sie seit 1999 Lehrstuhlinhaberin ist. Einen weiteren C4-Ruf nach Berlin lehnte sie ab. Prof. Holzgrabe ist Altpräsidentin der DPhG, seit Jan. 2000 deren Vizepräsidentin sowie Vorsitzende der DPhG-Arbeitsgruppe Arzneimittelsicherheit. Seit September 2000 hält sie den Vorsitz des Ausschusses „Pharmazeutische Chemie“ am BfArM und ist seit 2002 Mitglied des wissenschaftlichen Beirats. Sie ist seit 2001 Mitglied der Deutschen Arzneibuchkommission. Ihre Arbeiten wurden mehrfach ausgezeichnet, so u.a. mit dem Phoenix-Wissenschaftspreis (1999).

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, DPhG-Altpräsidentin und Vorsitzende der DPhG-Arbeitsgruppe Arzneimittelsicherheit

machen; zum Beispiel kümmert sich niemand um das Abwasser eines Betriebes. So wurde kürzlich berichtet, dass in der Nähe von Hyderabad täglich ca. 45 kg Ciprofloxacin von einer Herstellungsstätte in die Flüsse gelangen [1]. Damit kann man die Entwicklung von resistenten Bakterien absehen und diese machen nicht nur die Therapie von Infektionen in Indien zu einem kaum lösbaren Problem, sondern werden auch sehr schnell ihren Weg nach Europa finden. Normale Touristen und Gesundheitstouristen, die mit Operationen in Indien (kosmetische und orthopädische OPs, Zahnprothesen etc.) meinen, Geld sparen zu können, werden für die schnelle Verbreitung der Resistenz sorgen; so kürzlich geschehen bei englischen Patienten, die nach OPs in Indien mit einem multiresistenten Bakterium (belastet mit dem New-Delhi-Metallolaktamase-Gen) infiziert waren [2].

Sind die Produkte aus Asien in Europa angelangt, wird die Qualität in Kontrolllaboratorien geprüft (Eingangskontrolle). Egal, ob diese Labors direkt in einer pharmazeutischen Firma angesiedelt sind oder ob man sich eines unabhängigen Labors bedient, die Methoden sind die gleichen – und zwar die vom Europäischen oder Amerikanischen Arzneibuch vorgeschriebenen. Mit diesen kann man Qualitätssicherung auf einem sehr hohen Niveau betreiben, jedoch beziehen sich die Vorschriften auf bestimmte Herstellungswege. Wurden diese in China oder Indien unerlaubterweise verlassen, greifen die Methoden ins Leere. Die Leiter dieser Kontrolllabors stöhnen immer öfter über die importierte schlechte Qualität. Um die Verantwortung für die so genannte Freigabe, die die Verwendung in der Produktion ermöglicht, übernehmen zu können, bedarf es häufig mehr als der in den Arzneibüchern vorgeschriebenen Methoden. Die Kosten steigen überproportional zum Routineaufwand. Und nicht selten werden Chargen schlechter Qualität wieder an den Hersteller in Asien zurückgeschickt. Wo die Kontrolle nicht funktioniert – wie z. B. in Afrika südlich der Sahara –, gelangt die schlechte Qualität an den Patienten. An diesen Fälschungen sterben dort jährlich tausende von Patienten; genaue Zahlen gibt es nicht. Die World Health Organization (WHO) schätzt den Fälschungsanteil in Afrika auf ca. 50% der verkauften Arzneimittel. Und manchmal importieren korrupte Händler diese Ware nach Europa.

Es gibt eine zweite Kontrolleebene: die Auditierung der ausländischen Herstellungsbetriebe. Dabei müssen nicht nur die Räume, Maschinen und Lager gezeigt werden, sondern auch die gesamte Dokumentation. Aber die Hersteller, die am Rande der Legalität arbeiten, haben hier reichlich Möglichkeiten, Dinge zu vertuschen, da ein Audit angemeldet werden muss. Man hat also Zeit, alles vorzubereiten, Papiere zu sortieren, Betriebe zu reinigen, Vorzeigebetriebe zu finden, in denen die exportierte Ware zwar nicht hergestellt wird, die aber lege artis arbeiten und vieles andere mehr. Und wenn man Auditoren hört, so gewinnt man den Eindruck, dass man da sehr erfinderisch ist [3].

Bemerkenswerterweise werden diese Probleme in den USA z. B. von der Food and Drug Administration (FDA) offen diskutiert und an die Öffentlichkeit getragen, nicht zuletzt deshalb, weil zu wenig Personal für eine ausreichende Auditierung in China und Indien und für die Arbeit in den Kontrolllaboratorien bei der FDA zur Verfügung steht [4]. Dies ist in Deutschland nicht anders. Es gibt in den Kontrolllaboratorien auf Länder- und Bundesebene zu wenig Personal, um den erhöhten Bedarf an Kontrollen zu befriedigen.

Nun hat die EU in diesen Tagen neue Gesetze erlassen, um die Lieferkette mittels eines 2D-Barcodes zu sichern. Hiermit schützt sich die europäische Pharmaindustrie vor wirtschaftlichen Fälschungen; man kann also durch geschicktes Umverpacken nicht mehr den Gewinn erhöhen, d. h., ein Billigprodukt kann nicht mehr in der Verpackung eines teuren Originators verkauft werden. Dies ist zwar ein Schritt in die richtige Richtung, schützt aber nicht vor der schlechten Qualität der Ausgangs- und Zwischenprodukte aus Asien.

Meine persönliche Meinung zu der Globalisierung in diesem Bereich ist: mehr Fluch als Segen!

■ holzgrab@pharmazie.uni-wuerzburg.de

Literatur

- [1] J.-F. Tremblay, The dark Side of Indian Drug-Making, C&EN, 3. Januar 2011, Seite 13.
- [2] K. Kumarasamy, M.A. Toleman, T.R. Walsh, J. Bagaria, et al. emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and UK: a Molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect. Dis. 10, 597-602 (2010).
- [3] K. Metzger, Strategies against Counterfeits. Concept-Heidelberg, Würzburg, 2008
- [4] R. Mullin, Policing the Pharma Supply Chain, C&EN, 6. September 2010, Seite 32.