ARZNEIMITTELRESISTENZ DURCH DIE HINTERTÜR:

WIE DIE PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE DIE ENTWICKLUNG VON SUPERBUGS DURCH UMWELTVERSCHMUTZUNG IN IHREN EIGENEN LIEFERKETTEN FÖRDERT

Verschmutzter Teich in der Bollaram Industriezone, Hyderabad, Indien
Copyright: Nordea Asset Management, 2016

DIE SITUATION

Gesundheitsexperten in aller Welt kämpfen rund um die Uhr eine Schlacht zur Eindämmung der steigenden Fälle antimikrobieller Resistenz (AMR). Allein in Europa sterben jedes Jahr rund 25.000 Menschen an Infektionen, die sich als behandlungsresistent herausstellen. Bis 2050 wird diese Zahl Erwartungen zufolge auf 390.000 Fälle steigen. Die Zahl der Todesopfer könnte weltweit insgesamt 10 Millionen erreichen.[1]

AMR, und insbesondere die abnehmende Wirksamkeit von Antibiotika bei der Behandlung bakteriologischer Infektionen, erschüttert die Fundamente der modernen medizinischen Praxis.[2] Vom Einsatz der Antibiotika, die eine wichtige Rolle bei der Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen wie etwa einer Sepsis spielen, hängen darüber hinaus zahllose medizinische Verfahren einschließlich Hüftgelenkersatz, Kaiserschnitt und Chemotherapie ab. Trotzdem warnen heute viele Experten davor, dass wir vor einer Zukunft ohne Antibiotika stehen könnten. Das sind ernüchternde Aussichten, denn ohne Antibiotika könnten allgemein verbreitete Erkrankungen, kleinere chirurgische Eingriffe und Routineoperationen zu hoch riskanten Angelegenheiten werden.[3]

In Deutschland, wo der Antibiotika-Konsum steigt[4] und die Fälle von Arzneimittelresistenz ebenfalls, werden beträchtliche personelle und finanzielle Ressourcen in die Bekämpfung von AMR gesteckt, einschließlich ihrer Bekämpfung durch verbesserte Hygiene im klinischen Umfeld und bessere Verschreibungspraxis. Die Besorgnis über Arzneimittelresistenzen hat höchste politische Ebenen in der Regierung erreicht: 2015 beschloss die Bundesregierung die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020), um die Gesundheit von Mensch und Tier zu schützen. Bundesgesundheitsminister Gröhe warnte dabei vor einem Rückfall in “ein Vor-Penicillin-Zeitalter”, in dem heute noch gut heilbare Krankheiten wie eine Blasenentzündung oder entzündete Operationswunden zu schweren Gesundheitsschäden führen können.[5]

Antibiotika-Resistenz ist ein komplexes Phänomen mit multiplen miteinander verbundenen Ursachen. Es besteht Einvernehmen darüber, dass der hemmungslose Missbrauch von Antiinfektiva in Humanmedizin und Landwirtschaft bis dato als Hauptgrund für AMR weltweit galt. In vielen Ländern werden, mit unterschiedlichem Erfolg, Maßnahmen ergriffen, um diese beiden Faktoren anzugehen.

In den vergangenen Jahren haben Forscher eine weitere Ursache für AMR identifiziert: Umweltverschmutzung durch die Produktion von Antibiotika. Bei Fabriken in China und Indien, die den Löwenanteil aller Antibiotika der Welt produzieren, stellte man fest, dass sie Produktionsabfälle in die Umwelt entsorgen, was zur Verschmutzung von Flüssen und Seen führt und die Verbreitung arzneimittelresistenter Keime fördert.

In ihrem Bericht “*Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste*” vom Dezember 2015 identifiziert die Zeitschrift *Review on Antimicrobial Resistance* die Umweltverschmutzung in der pharmazeutischen Lieferkette als ursächlichen Faktor der Ausbreitung von AMR und ruft die Industrie dazu auf, Maßnahmen zur Bekämpfung zu ergreifen. Sie stellte auch fest, dass “Großabnehmer generischer Antibiotika ein angemessenes Umweltmanagement, einschließlich der Mengen von Arzneistoffen und Antibiotika, die ein Unternehmen oder seine Zulieferer als Abfall erzeugen, in ihren Einkaufsentscheidungen berücksichtigen sollten”.[6]

Dieser kurze Abriss, der Informationen aus detaillierten Berichten und Untersuchungen vor Ort zur pharmazeutischen Verschmutzung in den Jahren 2015 und 2016 enthält, lenkt die Aufmerksamkeit auf die Umstände, unter denen einige der in Großbritannien und auch in Deutschland am häufigsten verschriebenen Medikamente hergestellt werden. Die im *Review on Antimicrobial Resistance* veröffentlichte Studie zeigt, wie schmutzige Produktion und die Entsorgung von unzureichend behandeltem antibiotikahaltigem Abfall in China und Indien, wo die meisten unserer Arzneimittel hergestellt werden, die AMR-Krise verschlimmern. Der Artikel beleuchtet den erstaunlichen Mangel an Transparenz in der pharmazeutischen Lieferkette und fordert das Beschaffungswesen der Krankenhäuser und andere Großabnehmer auf, ihre Kaufkraft zu nutzen, um einen tiefgreifenden Wandel bei den Praktiken in der Arzneimittelproduktion zu bewirken. Diese sollen Produkte vermeiden, die von Pharmaunternehmen dort hergestellt werden, wo der Umweltverschmutzungsskandal durch Antibiotika seine größten Auswüchse hat.

1. ANTIMIKROBIELLE RESISTENZ

Vor nicht einmal einhundert Jahren warnte Sir Alexander Fleming, der Entdecker von Penicillin, dass Bakterien von Antibiotika gegen diese resistent werden könnten. Heute sagen Experten, wir stehen am Beginn einer "Antibiotika-Apokalypse", wo die Behandlung selbst weit verbreiteter Infektionen unwirksam wird.

Wie kam es dazu, und was können wir dagegen tun?

A.DAS AUSMASS DER GEFAHR

Antimikrobielle Resistenz entsteht, wenn Mikroorganismen, die eine Infektion verursachen, die Wirkung eines Arzneimittels überleben, das sie normalerweise töten oder ihr Wachstum stoppen würde. Besonders besorgniserregend im Fall von Antibiotika [7] ist die Tatsache, dass AMR ein globales Problem und eine der größten Bedrohungen ist, , vor der die Menschheit in diesem Jahrhundert steht. Nach Schätzungen der *Review on Antimicrobial Resistance*, die ihre finalen Empfehlungen im Mai 2016 [8] veröffentlichte, werden die jährlichen weltweiten Todesfälle aufgrund von Arzneimittelresistenz bis 2050 von aktuell 700.000 auf zehn Millionen steigen. Beauftragt unter anderem mit der Untersuchung potentieller mikro- und makroökonomischer Auswirkungen im Falle der erfolglosen adäquaten Eindämmung der weltweiten Ausbreitung von antimikrobieller Resistenz, fand die Studie heraus, dass der ökonomische Nebeneffekt sich für die Weltwirtschaft auf einen wahrlich erschreckenden Gesamtverlust von 100 Billionen Dollar bis zum Jahr 2050 belaufen würde.

Die Tatsache, dass Mikroorganismen in der Lage sind, per Anhalter auf einem menschlichen Wirt oder auf Handelsgütern zu reisen, bedeutet, dass sie sehr schnell um die ganze Welt kommen. Reisende, die zum Beispiel ein Land mit hoher Prävalenz antimikrobieller Resistenzen besuchen, können nach Hause zurückkehren und sind von multiresistenten Keimen besiedelt oder infiziert, die so auf andere übertragen werden können.[9] Resistenz ist daher, ganz gleich, wo sie zuerst auftritt, unser kollektives Problem.

Das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) beschreibt Antibiotika-Resistenz als eine ernste Bedrohung für die öffentliche Gesundheit in Europa, die zu steigenden Gesundheitskosten, längeren Krankenhausaufenthalten, Behandlungsversagen und manchmal zum Tode führen kann. Es meldet einen signifikanten Anstieg des Auftretens von Klebisella pneumoniae (K. pneumoniae) mit Resistenz gegen Fluoroquinolone, Cephalosporin der dritten Generation und Aminoglykoside sowie mit kombinierter Resistenz gegen alle drei Antibiotika-Gruppen in der Europäischen Union. Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation und kombinierte Resistenz gegen Fluoroquinolone, Cephalosporine der dritten Generation und Aminoglykoside in Escherichia coli (E. coli) ist ebenfalls signifikant steigend.[10] Ein außerordentlich besorgniserregender Trend ist, dass auch in der EU sogenannte panresistente Infektionen auftreten, die durch vollständig oder nahezu vollständig gegen Antibiotika resistente Bakterien verursacht werden.

Dieser Trend spiegelt sich auch in Deutschland wider. Ein von der Bundesregierung veröffentlichter Bericht im Mai 2015 zeigt, dass die Zahl antibiotikaresistenter Infektionen in Deutschland in den letzten Jahren zugenommen hat. So ist die Zahl des antibiotikaresistenten E. coli-Darmbakteriums in den vergangenen Jahren stetig gestiegen und liegt derzeit bei ca. 15 Prozent aller nachgewiesenen E. coli-Stämmen bei Patienten auf Intensivstationen und fast 7,5 Prozent bei ambulanten Patienten. In der Normalbevölkerung wurde der Erreger bei bis zu 7 Prozent der Probanden festgestellt.[11]

Diese Entwicklungen sind umso besorgniserregender angesichts des Fehlens neuer Antibiotika-Komponenten im Portfolio von Forschung und Entwicklung.[12] Die letzte Einführung einer neuen Klasse von Antibiotika ist 30 Jahre her, und nur drei von 41 Antibiotika haben das Potential, gegen die Mehrzahl der am meisten resistenten Keime zu wirken.[13]

B. KOMMT ES ZU ANTIBIOTIKARESISTENZEN?

Das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen ist teilweise ein natürliches Phänomen. Der steigende Einsatz von Antibiotika ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, als Antibiotika erstmals in großen Mengen vermarktet wurden, hat hingegen einen starken Selektionsdruck für resistente Bakterien geschaffen.

Der Überkonsum und der Missbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin und vor allem in der Landwirtschaft sind die Haupttreiber der Resistenzen. 2015 verzeichnete der erste Bericht zum Status der Antibiotika in der Welt („State of the World's Antibiotics") des Washingtoner Zentrums für Krankheitsdynamik, Wirtschaft und Politik (CDDEP) einen 30-prozentigen Anstieg des Gesamtkonsums an Antibiotika durch den Menschen von 2000 bis 2010 von rund 50 Milliarden auf 70 Milliarden Standardeinheiten.[14] Aktuellen Szenarios zufolge wird diese Zahl in den kommenden Jahrzehnten steigen, da die Gesamtbevölkerung wächst und es Menschen in Entwicklungsländern besser geht. Ein anderes Problem ist der Missbrauch, wenn Antibiotika zum Beispiel bei viralen Infekten verschrieben werden oder Patienten einen Behandlungszyklus nicht beenden.

Der Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung ist ebenfalls hoch, und ein weiterer schneller Anstieg in den nächsten Jahren wird erwartet.[15] So wird der gegenwärtige Konsum Vorhersagen zufolge bis 2030 um zwei Drittel steigen.[16] Allein in China, wo bereits jetzt ein gewaltiger Anteil der Antibiotika der Welt zum Einsatz kommt, soll sich der Verbrauch bis 2030 verdoppeln.[17] Der größte Teil dieser Antibiotika wird nicht zur Behandlung kranker Tiere verschrieben, sondern wird zur Wachstumsförderung oder prophylaktisch zur Verhinderung von Krankheiten an Tiere verabreicht, die in beengten und ungesunden Bedingungen gehalten werden, wie sie für die industrielle Tierhaltung typisch sind.

Im Mai 2015 verabschiedete die Bundesregierung DART 2020, um die Entstehung und Ausbreitung von AMR zu verhindern. In DART sind sechs Ziele festgeschrieben, darunter der Aufbau eines Überwachungssystems zur Erkennung neuer Erreger, verbesserte Hygienemaßnahmen und eine Stärkung der Forschung und Entwicklung. Konkrete Zielsetzungen zur Reduzierung unangebrachter Verschreibungen von Antibiotika oder eine Selbstverpflichtung zur Senkung der Zahl der von Patienten in Krankenhäusern erworbenen arzneimittelresistenten Blutbahninfektionen lässt das Papier jedoch vermissen. Die britische Regierung hat im Mai 2016 in diesen Punkten ehrgeizigere Maßnahmen beschlossen und beabsichtigt etwa bis 2020 die Zahl inadäquater Verschreibungen zu halbieren.[18]

Dies sind wichtige Initiativen, die in Deutschland noch weiter greifen könnten, und die uns auf den richtigen Weg bei der Bekämpfung der AMR-Gefahr bringen. Die erfolglosen Versuche zur Verhinderung der Ausbreitung arzneimittelresistenter Bakterien als Resultat der Umweltverschmutzung durch die pharmazeutische Produktion jedoch sind ein gewaltiges Versagen mit möglicherweise fatalen Konsequenzen. Das Ignorieren dieses Aspekts kann die lebenswichtigen Anstrengungen torpedieren, die Tausende von Gesundheitsfachkräften zur Eindämmung der AMR-Gefahr in Deutschland, Großbritannien, Europa und auf der ganzen Welt unternehmen.

C. ARZNEIMITTELBELASTUNG IN DER UMWELT - EINE VERNACHLÄSSIGTE URSACHE FÜR AMR

Die erheblichen Mengen von Antibiotika, die von Pharma-Unternehmen freigesetzt werden, häufig in Kombination mit Abwässern von Landwirtschaftsbetrieben und menschlichen Fäkalien in Gewässern und Abwasserkläranlagen, bieten einen perfekten Nährboden für arzneimittelresistente Bakterien. Bakterien sind in dieser Umgebung in der

Offensichtliche Verschmutzung des Musi Flusses durch Abwasser in Hyderabad, einem Hauptstandort der Produktion von Pharmazeutika in Indien. Copyright: Nordea Asset Management 2016

Wie verbreiten sich Antibiotika-Resistenzen?

Verursacht durch

Landwirtschaft:

Routinemäßige, nicht-therapeutische Verwendung von Antibiotika in der Massentierhaltung als Ersatz für gesündere Lebensbedingungen und zum schnelleren Wachstum der Tiere.

Pharmazeutische Umweltverschmutzung:

Freisetzung von Antibiotika in die Umwelt durch Missmanagement in Arzneimittelfabriken.

Missbrauch bei Menschen:

Übermäßige Verschreibung und ungeeigneter Gebrauch von Antibiotika, wie etwa Verordnungen bei nicht-bakteriellen Erkrankungen, zu früh erfolgte Beendigung einer Behandlung, usw.

Wie verbreiten sich AMR auf der ganzen Welt?

Arzneimittelresistente Bakterien sind in der Lage viel und weit zu reisen. Sie können über Fleisch weitergegeben werden, sich über kontaminierte Gülle oder Wasser verbreiten, das zum Wachstum von Nahrungspflanzen eingesetzt wird, durch die Luft reisen oder in den Körpern von Menschen gedeihen, die kontaminiert wurden. Wir haben mittlerweile die Phase überschritten, wo resistente Bakterien selten vorkamen und meistens im Krankenhausumfeld auftraten. Heute ist jeder dieser Gefahr ausgesetzt.

Das resistente Bakterium, das den genetischen Code New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-1 (NDM-1) trägt, das erstmals in Indien identifiziert wurde, fand man weltweit bereits in mehr als 70 Ländern. Durch die Globalisierung und moderne Reisemöglichkeiten können lokale Gesundheitsprobleme desaströse globale Auswirklungen haben.

Lage, genetisches Material zu teilen oder auszutauschen, auch zwischen verschiedenen Bakterienarten.[19] Experten betrachten die Förderung antibiotikaresistenter Bakterien als das "bei weitem größte Risiko für die menschliche Gesundheit" aufgrund von Arzneimittelrückständen in der Umwelt und merken an, dass zusätzlich zur Förderung der Verbreitung resistenter Keime Antibiotika-Rückstände auch harmlose Umweltbakterien in Resistenzträger verwandeln können. [20]

Eine Studie von 2013, die die Arzneimittelbelastung in dicht besiedelten asiatischen Ländern einschließlich China, Indien, Bangladesch und Pakistan untersucht, beschreibt die "ernsten Gefahren für die Umwelt", die durch die Verlagerung der Pharma-Produktion in Niedriglohnländer entstehen. Das Dokument zeigt, dass die meisten der untersuchten Produktionsstätten die Umweltschutzgesetze nicht einhalten, Abwässer einfach unbehandelt ins hauseigene Abwassersystem entsorgen und dadurch Mensch und Tier über Aerosole, Endophyten[21], Wasser und landwirtschaftliche Produkte arzneimittelresistenten Mikroben aussetzen. [22]

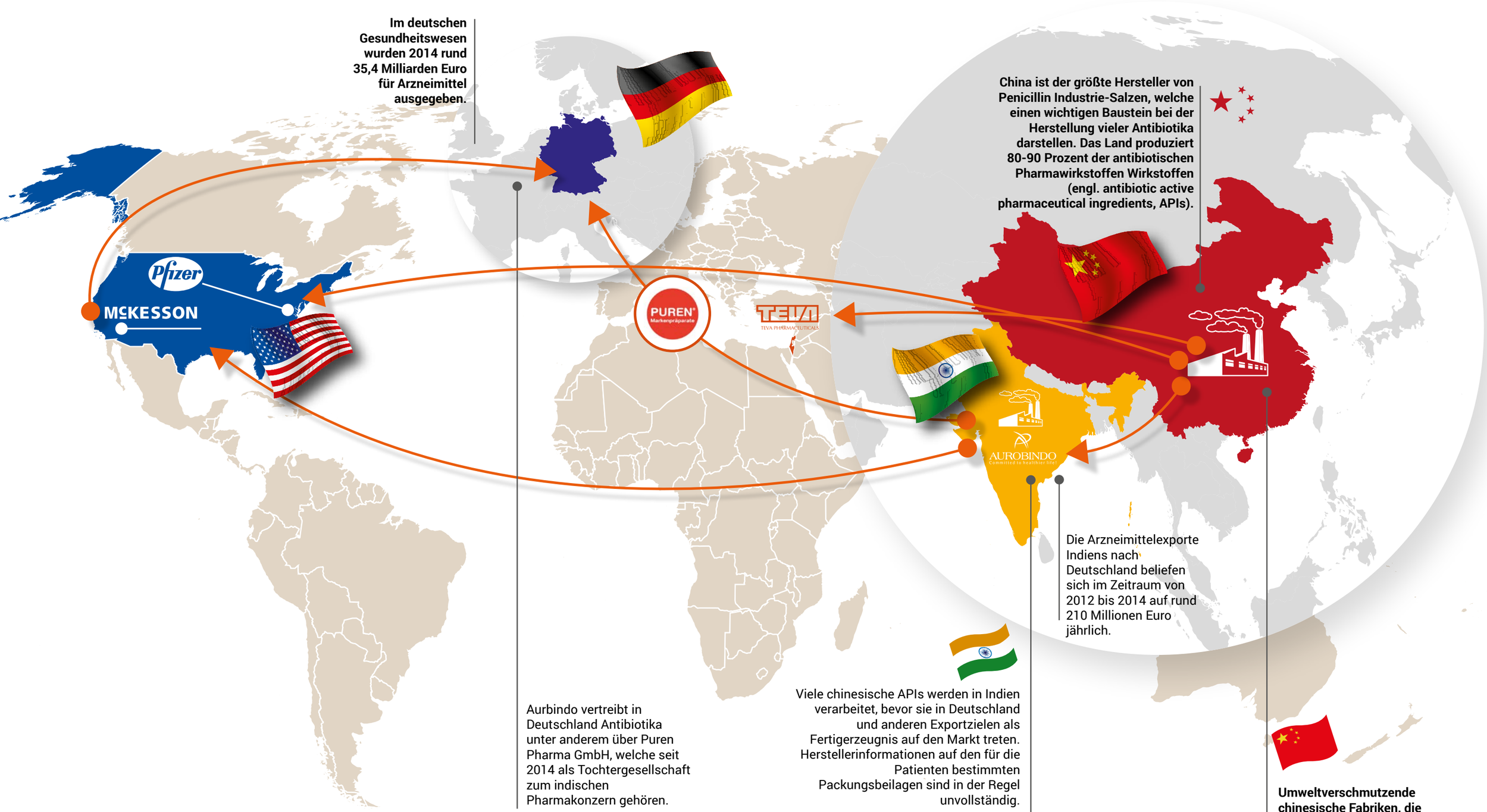
Das bestätigt auch eine frühere Studie einschließlich einer von einem Team schwedischer Wissenschaftler 2007 durchgeführten Untersuchung der Wasserverschmutzung in Gebieten rund um Pharma-Produktionsanlagen in Hyderabad, dem Zentrum der indischen Medikamenten-Massenproduktion.[23] Sie stellten extrem hohe Emissionen aus Fabriken in Patancheru fest, einem Industriegebiet in den Außenbezirken der Stadt. In einigen Fällen waren die Arzneimittelkonzentrationen in den entnommenen Wasserproben, höher als die im Blut von Patienten, die Medikamente einnahmen. Die Konzentration des Breitband-Antibiotikums Ciprofloxacin war rund eine Million Mal höher als die Mengen, die man normalerweise in behandelten städtischen Abwässern findet[24], und giftig für eine Reihe von Organismen. Die pro Tag freigesetzte geschätzte Gesamtmenge betrug 44 Kilogramm, was dem schwedischen Gesamtkonsum über fünf Tage entspricht, oder - um es mit einem anderen Maß zu messen – einer Menge, die ausreicht, um in einer Stadt mit 44.000 Einwohnern jeden einzelnen Bewohner zu behandeln. Folgestudien zeigten, dass die Arzneimittelbelastung Flusssediment[25], Böden[26] und Oberflächen sowie Grund- und Trinkwasser auf bisher unerreichte Weise kontaminiert hatte.[27]

In einer Folgestudie von 2014 am See Kazipally, der in der Nähe von Patancheru liegt und ebenfalls von direkter Abfallentsorgung aus Arzneimittelproduktion betroffen ist, wurde festgestellt, dass der See ein breites Spektrum an Genen (81 identifizierte Gentypen) mit Resistenz gegen "im Wesentlichen jede größere Klasse von Antibiotika" enthielt sowie Gene, die für die Mobilisierung von genetischem Material verantwortlich sind. Resistenzgene waren schätzungsweise in 7.000-fach höherer Konzentration enthalten als in einem zu Vergleichszwecken in die Studie mit einbezogenen schwedischen See, wo nur acht Resistenzgene gefunden wurden.[28]

Antibiotikabelastung wurde auch von mehreren Orten in China gemeldet, wo Arzneimittelresistenzen ebenfalls eine reale und wachsende Gefahr darstellen. Eine jüngere Studie vermeldete das Vorhandensein des Antibiotika-Resistenzgens New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM-1) in Abwasserkläranlagen im nördlichen China.[29] Die Wissenschaftler schlussfolgerten, dass für jedes in die Kläranlage gelangende Bakterium vier oder fünf resistente Bakterien die Kläranlage verlassen.[30] Das NDM-1-Gen macht jedes seiner Trägerbakterien resistent gegen die meisten Antibiotika mit Ausnahme von Polymixinen, einer Gruppe hoch leistungsfähiger Arzneimittel, deren toxische Nebeneffekte dazu führen, dass sie nur für die Behandlung der schwerwiegendsten Infektionen reserviert sind. Seit der Entdeckung des Gens im Jahr 2008 wurde NDM1 in mehr als 70 Ländern weltweit festgestellt, was zeigt, wie schnell die Resistenz übertragen wird.[31]

Nahaufnahme einer Wasseraufbereitungsanlage in Gaddapotharam, ein Dorf am Rand von Hyderabad
Copyright: Nordea Asset Management 2016

Woher kommen unsere Antibiotika?



Im deutschen Gesundheitswesen wurden 2014 rund 35,4 Milliarden Euro für Arzneimittel ausgegeben.

China ist der größte Hersteller von Penicillin Industrie-Salzen, welche einen wichtigen Baustein bei der Herstellung vieler Antibiotika darstellen. Das Land produziert 80-90 Prozent der antibiotischen Pharmawirkstoffen Wirkstoffen (engl. antibiotic active pharmaceutical ingredients, APIs).

Die Arzneimittelexporte Indiens nach Deutschland beliefen sich im Zeitraum von 2012 bis 2014 auf rund 210 Millionen Euro jährlich.

Aurbindo vertreibt in Deutschland Antibiotika unter anderem über Puren Pharma GmbH, welche seit 2014 als Tochtergesellschaft zum indischen Pharmakonzern gehören.

Viele chinesische APIs werden in Indien verarbeitet, bevor sie in Deutschland und anderen Exportzielen als Fertigerzeugnis auf den Markt treten. Herstellerinformationen auf den für die Patienten bestimmten Packungsbeilagen sind in der Regel unvollständig.

Umweltverschmutzende indische Unternehmen, die Antibiotika für den europäischen und US-amerikanischen Markt produzieren:

AUROBINDO Committed to healthier life!
Mylan
Dr.Reddy's
HETERO

Die meisten der weltweiten Arzneimittel werden von Auftragsherstellern in China und Indien produziert. Ein erheblicher Anteil dieser Produktion fällt auf große Pharmaunternehmen aus Europa und den USA, die ihre Herstellung dort ausgelagert haben.

Umweltverschmutzende chinesische Fabriken, die antibiotische APIs nach Indien exportieren:

NCPC
CSPC
聯邦制藥 UNITED LABORATORIES LTD
同联集团

2. WO WERDEN UNSERE ARZNEIMITTEL HERGESTELLT?

Die meisten Arzneimittel weltweit werden von Vertragsherstellern in China und Indien produziert, wobei das Outsourcing durch große Pharma-Unternehmen mit Sitz in Europa und den USA hier für den Löwenanteil dieser Produktion verantwortlich ist. Die Arzneimittelexporte Indiens nach Deutschland beliefen sich im Zeitraum von 2012 bis 2014 auf rund 210 Millionen Euro jährlich.[32]

Angesichts des Fehlens von Neuentdeckungen bei Antibiotika wird der Antiinfektiva-Markt von Generika-Herstellern beherrscht, wobei der größte Teil der weltweiten Generika-Produktion auf Indien entfällt.[33] Im Hinblick auf die Arzneimittel (Markenmedikamente und Generika), mit denen der Hauptumsatz erzeugt wird, hielt der US-amerikanische Pharma-Riese Pfizer 2012 bei Antiinfektiva den größten Marktanteil, gefolgt von Merck (USA) und dem britischen Unternehmen GlaxoSmithKline.[34]

China ist heute der Haupterzeuger von Penicillin-Industriesalzen, einem wesentlichen Element bei der Produktion vieler Antibiotika, und produziert 80 bis 90 Prozent der antibiotischen Arzneiwirkstoffe (API – Active Pharmaceutical Ingredients). Indien, das über die drittgrößte Pharma-Industrie der Welt verfügt, steht für einen kleineren und dennoch beachtlichen Teil der globalen Herstellung von Antibiotika-Wirkstoffen. Indische Unternehmen haben sich auch als Marktführer bei der Produktion von Antibiotika-Produkten in fertigen Darreichungsformen etabliert, wobei vorwiegend aus China importierte API eingesetzt werden.

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche spektakuläre Umweltskandale bei Arzneimittelfabriken sowohl in China als auch in Indien. Antibiotika-Fabriken tauchen häufig in NGO- und Medienberichten auf, was darauf hindeutet, dass die in Hyderabad gefundenen hohen Antibiotika-Konzentrationen kein Einzelfall sind, sondern Teil eines verbreiteten Musters von Arzneimittelbelastung der Umwelt in Ländern, die unsere Medikamente liefern.

Antibiotika-Lieferkette – Komplexität und Mangel an Transparenz erleichtern unverantwortliche Praktiken seitens der pharmazeutischen Industrie

Die Arzneimittel-Lieferkette ist sowohl komplex als auch undurchsichtig. Darüber hinaus waren Versuche ausländischer Inspektionsbehörden wie der amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA zur Verschärfung der Aufsicht bei chinesischen Arzneimittelherstellern als Reaktion auf fortwährende Sicherheitsbedenken erfolglos, da die chinesische Regierung keine Visa für die Einreise zusätzlicher Inspektoren erteilte.[35]

Eine Flut von Skandalen hat zu regulativen Verbesserungen geführt, zu sehen an der Einführung der guten Herstellungspraktiken (GMP - Good Manufacturing Practice), die Arzneimittelproduzenten einhalten müssen, wenn sie ihre Produkte in die Märkte der EU[36] und der USA exportieren wollen.[37] In Sachen Transparenz gibt es nach wie vor erheblichen Nachholbedarf. Außerdem enthalten die Prinzipien der guten Herstellungspraxis keinerlei Umweltschutzkriterien. Das ist eine schwerwiegende Unterlassung angesichts der Tatsache, dass guter Umgang mit der Umwelt und Gesundheit untrennbar miteinander verbunden sind, ganz besonders im Fall der globalen AMR-Gesundheitskrise.

Viele chinesische API werden in Indien verarbeitet, ehe sie als Endprodukte auf die Exportmärkte gelangen. Diese Tatsache macht die Identifizierung der Fabrik, wo die Rohstoffe hergestellt wurden, zu einer extremen Herausforderung. Außerdem sind Herstellerinformationen auf Arzneimittelpackungen und Beipackzetteln normalerweise unvollständig und enthalten keine Angaben zur Herkunft der API. Während EU-Importeure von API deren Herkunft dokumentieren müssen, ist die EudraGMDP-Datenbank[38] zu Produktionsorten, Importeuren und Vertreibern von API ebenfalls unvollständig.[39]

Umwelt- und Gesundheits-NGOs haben ihre Besorgnis über die Auswirkungen der Umweltbelastung in der Arzneimittellieferkette zum Ausdruck gebracht und drängen die Industrie, für mehr Transparenz und Rechenschaftspflicht in Bezug auf Konsum und Herkunft von Antibiotika zu sorgen. Im Dezember 2015 organisierten die Europäische Allianz für öffentliche Gesundheit EPHA und *Health Care Without Harm* beim Europa-Parlament in Brüssel eine gemeinsame Veranstaltung zum Thema "Arzneimittelbelastung der Umwelt: eine unbeachtete Ursache für antimikrobielle Resistenz", die das Augenmerk auf die Notwendigkeit der Kontrolle von Antibiotika bei Produktion, Konsum und Entsorgung mit dem Ziel des Schutzes von Umwelt und menschlicher Gesundheit lenkte.[40]

3. FALLSTUDIEN

A.CHINA

Im Juli 2015 enthüllte ein Bericht der Online-Kampagnen-Organisation SumOfUs eine Serie schwerwiegender Fälle von Umweltverschmutzung an Produktionsstandorten für Antibiotika in China. Der Bericht "*Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs*"[41] zeigte, wie große Pharma-Unternehmen einschließlich Pfizer, Teva und McKesson Antibiotika von einigen dieser Produktionsstandorte bezogen hatten. Dieses Kapitel liefert einen kurzen Überblick über die wesentlichen Ergebnisse des Berichts und nennt einige der Unternehmen im Zentrum des Skandals.[42]

Unternehmen: NCPC – North China Pharmaceutical Group
Standort: Shijiazhuang, Provinz Hebei
Informationen zufolge Zulieferer von: Aurobindo, Balkanpharma Razgrad (Actavis)[43], GSK, Lupin, Pfizer, Sanofi.

NCPC ist ein staatseigenes Unternehmen und eigenen Angaben zufolge der größte Hersteller von Antibiotika einschließlich Penicillin, Amoxicillin, Streptomycin und Cephradin in China. Das Unternehmen geriet mehrfach wegen der Entsorgung pharmazeutischer Abwässer in die Umwelt in die Schusslinie. Im Juni 2012 meldete die Nachrichtenagentur Sina, dass das Unternehmen unbehandelte antibiotikahaltige Abwässer in den Hutuo entsorgt hatte, einen Fluss, der durch die Stadt Shijiazhuang in der Provinz Hebei fließt.

2010 stellte eine Vor-Ort-Inspektion der britischen Regulierungsbehörde für Arzneimittel- und Gesundheitsprodukte MHRA fest, dass die Antibiotika-Produktionsanlagen des Unternehmens nicht den GMP (Good Manufacturing Practice), also den guten Herstellungspraktiken, entsprachen und eine Reihe schwerwiegender Regelverletzungen in der Produktion verursacht hatten. Diese Ansicht wurde 2013 erneut durch die französische Agentur für die Sicherheit von Arzneimittel- und Gesundheitsprodukten ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) während ihres Besuches vor Ort bestätigt und viele der von der britischen Inspektion 2010 festgestellten Defizite waren nach wie vor nicht behoben. Die französischen Behörden kamen erneut im November 2014 zur Inspektion von NCPC Semisyntech, einem weiteren Standort von NCPC in Shijiazhuang. Dieses Mal war die Kritik an NCPC noch schärfer. Sie deutete auf Manipulation und Fälschung von Dokumenten hin, und es wurde eine Rückrufaktion für die Produkte empfohlen. ANSM verfasste danach ein EU-Statement of Non-Compliance, was zum Rückruf von zwei der Benzylpenicillin-Produkte des Werkes vom EU-Markt führte.

Unternehmen: CSPC Pharmaceutical Group/Inner Mongolia Changsheng Pharmaceuticals - Werk Shiyao Zhongrun
Standort: Hohhot, Innere Mongolei
Informationen zufolge Zulieferer von: Pharmagen (Abnehmer: GSK, Bristol-Myers Squibb, Wyeth und Novartis), Teva.

CSPC Pharmaceutical ist eines der größten Arzneimittelunternehmen Chinas. Bis Juni 2013 betrieb CSPC eine der größten Antibiotika-Produktionsanlagen der Welt, Shiyao Zhongrun, in einem gewaltigen Industriepark in der Inneren Mongolei. CSPC betreibt außerdem ein großes Werk in Shijiazhuang, Provinz Hebei, in derselben Stadt, wo sich auch viele Niederlassungen von NCPC befinden.[44]

Ausschnitt einer NCPC Marketing Präsentation, 2015 erhalten von NCPC

Abwasserrohr der Firma Shiyao Zhongrun Pharmaceutical
Copyright: Shao Wenjie

Im Juni 2014 sendete der staatliche chinesische Nachrichtenkanal CCTV einen Beitrag aus Tuo City, Innere Mongolei, und berichtete, dass Fabriken im Pharma-Industriepark Tuoketuo, einschließlich des Werks Shiyao Zhongrun, Tonnen giftiger und antibiotikahaltiger Abwässer auf die Felder und in die Gewässer rund um die Fabriken sowie in den nahegelegenen Gelben Fluss gepumpt hätten. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Werk schon jahrelang Ärger mit der Provinzbehörde. Ein Bericht der internationalen NGO IPEN und des chinesischen Green Beagle Instituts[45] beschreibt, wie die Provinzbehörde der Inneren Mongolei dem Unternehmen 2011 eine Strafe in Höhe von 514.600 Yuan (62.737 Euro) für die illegale Abwasserentsorgung ins städtische Abwassernetz auferlegt hatte. Ein Arbeiter im Werk teilte den Autoren des Berichts mit, dass das Werk Shiyao Zhongrun in mindestens drei weiteren Fällen 2005, 2006 und 2009 die Abwasserentsorgungsbestimmungen verletzt hatte. Dem Bericht zufolge beläuft sich die Gesamtabwassermenge aus den 25 Produktionsanlagen im Tuoketuo-Komplex auf eine Million Tonnen jährlich. Sie fließt in Richtung der Stadt Wushija, die 20 km flussabwärts vom Industriepark liegt.[46]

Im Juni 2013 wurde CSPC Zhongrun Pharmaceutical (Inner Mongolia) von der CSPC Pharmaceutical Group an Inner Mongolia Changsheng Pharmaceuticals verkauft.

Unternehmen: Sinopharm WeiQida
Standort: Datong, Provinz Shanxi
Informationen zufolge Zulieferer von: Alkem Laboratories, Aurobindo, Bayer, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Sanofi, Teva.

Im Mai 2014 untersuchte ein CCTV-Bericht die Umweltverschmutzung südlich der Stadt Datong, die vom Abwasserklärwerk Yudong ausging. In der Anlage werden Abwässer aus über zehn Arzneimittelfabriken behandelt, darunter von Fabriken, die zu Sinopharm WeiQiDa gehören. Die Untersuchung zeigte, dass das Klärwerk am Tage sauberes Wasser und nachts Abwasser in den Fluss Yuhe entsorgte.

Zwischen dem indischen Generika-Erzeuger Aurobindo Pharma und Sinopharm Weiqida gibt es durch den 10-prozentigen Anteil von Aurobindo an Sinopharm eine direkte Verknüpfung, die dazu dient, das Werk konstant mit Rohstoffen zu wettbewerbsfähigen Preisen zu versorgen.[47]

Unternehmen: Shandong Lukang Pharmaceuticals
Standort: Jining, Provinz Shandong
Informationen zufolge Zulieferer von: zahlreiche indische Unternehmen einschließlich DPB Antibiotics (Kunden: Pfizer, Aurobindo, Cipla und Lupin), United Biotech, Unimex Pvt, Shree Pharma sowie Rochem in den USA.

Im Dezember 2014 enthüllte eine weitere CCTV-Untersuchung, dass der in Jining, Provinz Shandong, ansässige Hersteller Shandong Lukang Pharmaceutical arzneimittelbelastete Abwässer mit einem Gehalt von über 50.000 Nanogramm Antibiotika pro Liter, einer über 10.000-fach höheren Konzentration als in reinem Wasser, entsorgt hatte. Zeugen berichteten Journalisten, die Antwort des Unternehmens auf die zusätzlichen Kosten für die Behandlung des Abwassers aus dem Werk sei einfach die Entsorgung der Abwässer in der Umgebung der Fabrik, von wo sie in den Beijing-Hangzhou-Kanal flössen.

Unternehmen: Harbin Pharmaceutical Group
Standort: Harbin, Provinz Heilongjiang
Informationen zufolge Zulieferer von: Aurobindo, Demo Pharmaceutical (Griechenland).

Die Harbin Pharmaceutical Group besitzt eine Produktionsanlage im Zentrum von Harbin, einer Stadt mit zehn Millionen Einwohnern. Im Juni 2011 war der Arzneimittelerzeuger nach der Entsorgung von Abwasser und schädlichen Gasen in die Umgebung in einen Umweltskandal verwickelt. Das Unternehmen entsorgte außerdem große Mengen Arzneimittelrückstände in den Fluss Songhua. Wu Zhijun, einer der Topfunktionäre des Unternehmens, entschuldigte sich bei seinen Mitbürgern im nationalen Fernsehen, und das Unternehmen musste die Fabrik an den Stadtrand verlagern.

Harbin Pharmaceuticals teilt auf seiner Website mit, dass die Produkte des Unternehmens in mehr als fünfzig Ländern vertrieben werden. Einer der vom Unternehmen hergestellten Antibiotika-Wirkstoffe ist Cefepim, ein Cephalosporin-Antibiotikum der vierten Generation. Auf der Produktseite von Cefepim nennt Harbin als Hauptmärkte Nordamerika, Mittel- und Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Australasien, Asien, den Nahen Osten, Afrika.

Unternehmen: Tonglian Group
Standort: Hulun Buir, Innere Mongolei
Informationen zufolge Zulieferer von: (unbekannt)

Die Tonglian-Gruppe betreibt eine Fabrik in Hulun Buir, Innere Mongolei, wo Penicillin-Industriesalze hergestellt werden. Im Februar 2014 kam das Unternehmen aufgrund der Entsorgung von Abwasser in einen Nebenfluss des Flusses Hailar unter Druck durch das Ministerium für Umweltschutz. Medienberichte beschrieben "übelriechende Emissionen" und umfangreiche Grundwasserentnahme, die zum Absinken des Grundwasserspiegels führte. Das Unternehmen, das außerdem ohne Genehmigung die Produktion erweitert hatte, kam unter heftige Kritik seitens der Behörden und musste Strafe zahlen.

Bildschirmaufnahmen des CCTV Berichts, der im Dezember 2014 im Chinesischen Fernsehen gezeigt wurde. Er deckte auf, wie der Hersteller Lukang Pharmaceuticals aus der Provinz Shandong illegal Abwasser transportierte und verklappte. Entnommene Abwasserproben zeigten hohe Antibiotika-Konzentrationen, die bei einem Antibiotikum beinahe 10.000-fach höher war als bei Proben von sauberem Wasser.

Unternehmen: TUL – United Laboratories
Standort: Bayannur, Innere Mongolei
Informationen zufolge Zulieferer von: Teva, zahlreichen indischen Unternehmen einschließlich Cadila Healthcare und Alkem Laboratories.

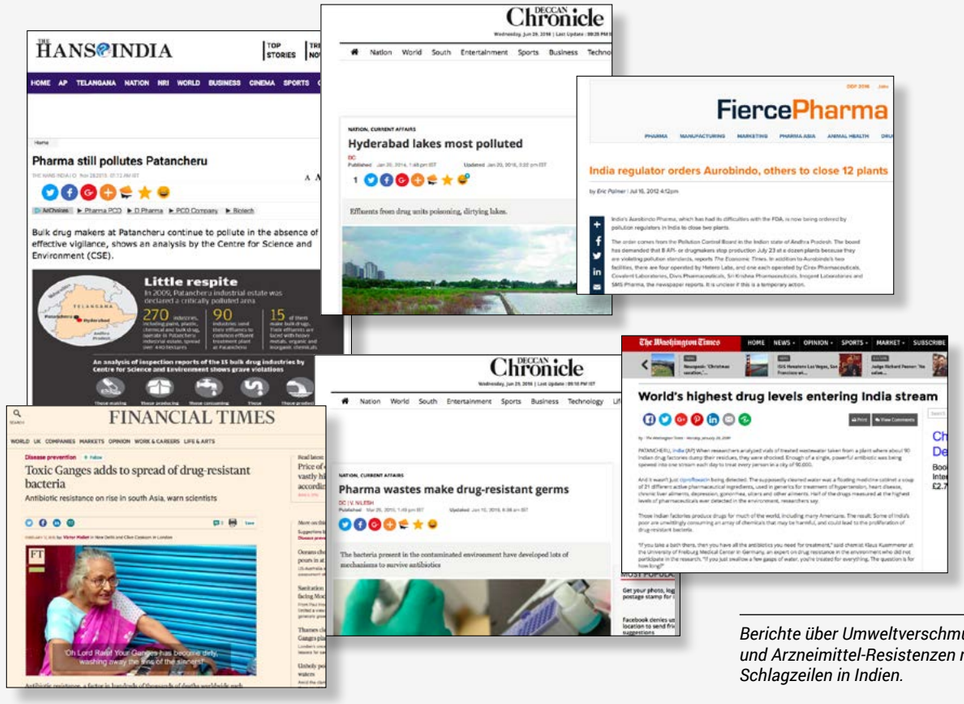
TUL ist einer der größten Antibiotika-Produzenten in China und verfügt über mindestens sechs Produktionsstätten, einschließlich United Laboratories in der Inneren Mongolei und einer Anlage in Chengdu, Provinz Sichuan. Die Fabrik von TUL in der Inneren Mongolei wurde in den Medien und durch die örtlichen Behörden wiederholt wegen unsachgemäßen Abwassermanagements einschließlich Abwasserentsorgung in den Wuliangsuhai-See kritisiert. 2008 erhielt die Fabrik nach Berichten, sie hätte ihre Abfälle heimlich in einer 50 Hektar großen Grube vergraben, die Auflage, den Betrieb einzustellen und eine fachgerechte Abwasserbehandlung zu installieren. Abwässer waren außerdem über Entwässerungsgräben mit Verbindung zum Gelben Fluss entsorgt worden. Nach Medienberichten im Mai 2014 wurde die Produktionsanlage von United Laboratories stillgelegt, und weitere Anlagen setzten den Betrieb für mehrere Monate aus.

B. INDIEN

Besonders besorgniserregend sind die Auswirkungen der Antibiotikabelastung auf Mensch und Umwelt in Indien, wo viele der von chinesischen Fabriken gelieferten Rohstoffe zu fertigen Arzneimitteln verarbeitet werden. Indien verfügt über eine große Pharmaindustrie, deren Produktionshochburgen im ganzen Land inklusive der Staaten Andhra Pradesh, Telangana, Maharashtra, Gujarat, Tamil Nadu und Westbengalen verteilt sind.

Wie bereits beschrieben, sind viele Gewässer in Hyderabad, einem der Schwerpunkte der indischen Medikamenten-Massenproduktion, stark durch Antibiotika belastet. Hyderabad leidet seit Jahrzehnten unter der Arzneimittelbelastung, und es gibt kein Zeichen der Besserung. Im November 2015 veröffentlichte die indische NGO CSE Centre for Science and Environment eine Analyse, aus der hervorgeht, dass 15 der in der Region Patancheru-Bollaram am Rande von Hyderabad operierenden Arzneimittelwerke eine ganze Palette von Umweltvergehen begehen.[48] Im März 2016 veröffentlichte Nordea Asset Management, eine große skandinavische Bank, einen Bericht über die Untersuchung der Auswirkungen von Arzneimittelbelastung auf Gesellschaft und Umwelt in Indien ("*Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India*"[49]), durchgeführt in Hyderabad und Visakhapatnam, einer weiteren Hochburg der Arzneimittelproduktion im Staat Andhra Pradesh. Der Bericht beleuchtet das Verhalten einiger der hier operierenden Unternehmen und untersucht Verbindungen mit ausländischen Exportmärkten. Einige der wesentlichen Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt.

Nahaufnahme von chemisch belasteten Pfützen am Kazipally See, Hyderabad
Copyright: Noreda Asset Management 2016



Berichte über Umweltverschmutzung, Antibiotika und Arzneimittel-Resistenzen machen häufig Schlagzeilen in Indien.

Unternehmen: Aurobindo
Standort: Hyderabad und Visakhapatnam, besitzt weltweit Anlagen und Niederlassungen
Verbindungen: McKesson (Eigentümer der Apothekenkette Lloyds), beliefert unter eigenem Namen auch Märkte auf der ganzen Welt

Aurobindo mit Sitz in Hyderabad ist eines der größten vertikal integrierten Arzneimittelunternehmen Indiens. Es bezieht Antibiotika -Wirkstoffe von mehreren umweltverschmutzenden Unternehmen in China. Vier der sechs wichtigsten Produktionsstandorte des Unternehmens in Indien produzieren Antibiotika[50]. Das Unternehmen scheint auch einen Teil der Produktion an kleinere Vertragshersteller in Indien auszulagern. Es exportiert in über 150 Länder weltweit und generiert über 86 Prozent seiner Einnahmen aus internationalen Produktionsstandorten.[51]

Die Produktionsanlagen von Aurobindo in Hyderabad und Visakhapatnam haben wiederholt Umweltbestimmungen verletzt. CSE zufolge, das Berichte der Umweltbehörde des Staates Telangana untersuchte, verbraucht das Unternehmen mehr Wasser und erzeugt mehr Abfälle als erlaubt (eine der Anlagen, Aurobindo Unit IX, erzeugt über viermal mehr gefährlichen Abfall als es dürfte). Außerdem werden die Abfälle nicht adäquat behandelt.[52] In der für Nordea Asset Management Anfang 2016 vor Ort durchgeführten Untersuchung wurde darüber hinaus beobachtet, wie Abwasser aus Unit XII von Aurobindo in Bachupally am Rande von Hyderabad sowie belastetes Wasser und chemische Abwässer nahe Unit V von Aurobindo nahe dem See Isnapur, Pashamylaram (auch Hyderabad) und Unit XI im Dorf Pydibhimavaram nahe Visakhaptnam in die Umwelt flossen.[53]

Viele der in Hyderabad ansässigen Fabriken von Aurobindo schicken Abfallstoffe ins Abwasserbehandlungswerk der Gemeinde Patancheru (CETP), wo schwedische Forscher 2007 “ungewöhnliche” Konzentrationen des Antibiotikums Fluoroquinolon feststellten.[54]

Zu den Kunden von Aurobindo gehören “multinationale Spitzenunternehmen” und viele der Produktionsanlagen wurden von Regulierungsbehörden wie der amerikanischen FDA, der britischen MHRA Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority und Health Canada genehmigt. Es verfügt auch über viele Genehmigungen im Rahmen der guten Herstellungspraktiken von EU-GMP. [55]

Berichten zufolge plant das Unternehmen, Indien zum Rohstoff-Drehkreuz für die europäische Generikaproduktion zu machen, die sie 2014 von Actavis Plc gekauft hat.[56] Seit der Aufnahme des kommerziellen Geschäfts mit dem Kauf von Milpharm in Großbritannien 2006 und von Pharmacin in den Niederlanden 2007 sowie nach dem Actavis-Deal hat Aurobindo seinem Portfolio weitere Standorte in Europa einschließlich Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Portugal, Belgien, Rumänien und Malta hinzugefügt.[57]

Die deutsche Niederlassung von Aurobindo hat ihren Sitz in Unterschleißheim bei München. Aurobindo vertreibt in Deutschland Antibiotika unter anderem über Puren Pharma GmbH und Actavis Deutschland GmbH, welche seit 2014 als Tochtergesellschaften zum indischen Pharmakonzern gehören. Indiens Handelsdaten zeigen, dass das Unternehmen Importlizenzen für verschiedene chinesische Arzneistoffproduzenten hält, die Berichten zufolge in China antibiotikabelastete Abwässer in die Umwelt entsorgen, als da wären: Sinopharm Weiqida, Harbin Pharmaceutical Group, NCPC und CSPC.[58] Wie erwähnt, hält Aurobindo einen 10-prozentigen strategischen Anteil an Sinopharm WeiQida.[59]

Unternehmen: Mylan Laboratories Ltd.
Standort: Hyderabad, Visakhapatnam, Mumbai
Verbindungen: Sandoz (Novartis), beliefert auch unter eigenem Namen Märkte auf der ganzen Welt

Mylan Laboratories Ltd ist die indische Niederlassung von Mylan Inc, einem in den Niederlanden registrierten globalen Generika- und Spezial-Arzneimittelhersteller mit Hauptsitz in Hertfordshire, Großbritannien. Sämtliche Wirkstoffe werden in Indien hergestellt (vier Produktionsanlagen in Hyderabad, vier in Visakhapatnam und eine in Mumbai). Das Unternehmen stellt die Antibiotika Ciprofloxacin und Amoxicillin her und behauptet von sich, jedes dreizehnte Rezept in den USA zu bedienen.
2013 rief Mylan 11.650 Packungen Ciprofloxacin-Tabletten zurück, weil die Medikamente “mit Wirkstoffen hergestellt und vertrieben worden seien, die nicht im Einklang mit den Good Manufacturing Practices produziert worden seien“.

Berichten zufolge entsorgen die Produktionsstätten von Mylan in Hyderabad große Mengen Abwasser in die Umwelt

Unternehmen: Dr Reddy’s
Standort: Hyderabad, besitzt weltweit Anlagen und Niederlassungen
Verbindungen: GSK, beliefert auch unter eigenem Namen Märkte auf der ganzen Welt

Dr Reddy’s ist ein großes vertikal integriertes Unternehmen. Genau wie Aurobindo scheint das Unternehmen ebenfalls als Vertragshersteller für ausländische Pharma-Unternehmen zu agieren und gleichzeitig Exportmärkte unter eigenem Markennamen mit Arzneimitteln zu beliefern. Wie Aurobindo lagert es Berichten zufolge einen Teil der Produktion in kleinere Unternehmen in Indien aus.

Eine Studie zu Arzneimittelpreisen aus dem Jahr 2012 des indischen Ministeriums für Unternehmensfragen deckte auf, dass Dr Reddy’s von einer Preiserhöhung um 509 Prozent für Ciprolet profitierte, der unternehmenseigenen Version des Antibiotikums Ciprofloxacin und damit demselben Arzneimittel, das 2007 in den im Klärwerk Patancheru durch ein schwedisches Forschungsteam entnommenen Wasserproben entdeckt worden war. Dr Reddy’s deutsche Tochterfirma betapharm Arzneimittel GmbH mit Sitz in Augsburg vertreibt unter anderem Ciprofloxacin auf dem deutschen Markt.[60]

Von den Produktionsanlagen von Dr Reddy’s in Hyderabad ist bekannt, dass sie große Mengen gefährlicher Abfälle produzieren, laut CSE in einem Fall mehr als das Dreifache der erlaubten Menge.

Unternehmen: Hetero Drugs Ltd.
Standort: Hyderabad
Verbindungen: Roche, Exportmärkte rund um die Welt

Hetero Drugs Ltd. produziert eine Reihe von Antibiotika einschließlich Levofloxacin, Linezolid und Moxifloxacin. Heteros Niederlassung Hetero Malta Ltd. erhielt von den maltesischen Behörden eine Importlizenz, der zufolge das Unternehmen Arzneimittel von Indien nach Malta zum Weitervertrieb auf dem europäischen Markt exportiert.

Die im Nordea-Bericht enthaltene Vor-Ort-Untersuchung sowie Informationen von CSE weisen darauf hin, dass in vielen der Produktionsanlagen von Hetero die Umweltbestimmungen missachtet werden.

Verschmutzes Wasser fließt in den Isnapur See, Pashamylaram, Hyderabad. Aurobindo Unit V ist nur ein paar hundert Meter vom Isnapur See entfernt, in der Patancheru Industriezone. Copyright: Nordea Asset Management 2016

4.WAS KÖNNEN GROSSEINKÄUFER VON ANTIBIOTIKA TUN?

Der vorliegende Überblick hat wesentliche Mängel bei den Produktionsstandards für Arzneimittel in Indien und China aufgezeigt und beschreibt die grassierende Umweltverschmutzung an zahlreichen Produktionsstätten. Aufgrund eines signifikanten Mangels an Transparenz ist es schwierig, ein genaues Bild der Arzneimittellieferkette zu zeichnen. Es ist jedoch klar, dass es sich hierbei um ein Problem handelt, dessen sich die großen Pharma-Unternehmen problemlos annehmen können.

In ihrem Bericht "Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste" vom Dezember 2015 rief die Review on Antimicrobial Resistance zur raschen Entwicklung von Mindeststandards zur Reduzierung der Entsorgung von antimikrobiellem Abfall in die Umwelt auf und erklärte, dies müsse als direkte Angelegenheit der industriellen Umweltverschmutzung gesehen werden und es liege in der Verantwortung aller Akteure in der Lieferkette, sicherzustellen, dass Industrieabfälle im Rahmen der guten Herstellungspraktiken entsprechend behandelt würden." [61]

Aufgrund des hochmobilen Wesens der AMR-Gefahr wirft der eindeutige Nachweis von Antibiotikabelastung der Umwelt an Produktionsstätten in China und Indien besorgniserregende Fragen über verborgene Auswirkungen für die menschliche Gesundheit auf, die von der Produktion jener Antibiotika ausgehen, die auch in den Regalen unserer Apotheken liegen.

Antibiotika, die von umweltverschmutzenden Fabriken produziert werden, spielen eine große Rolle bei der weltweiten Zunahme antimikrobieller Resistenzen. Wir fordern deshalb, dass im deutschen Gesundheitswesen sofortige Maßnahmen ergriffen werden müssen, um den schlimmsten Umweltverschmutzern Einhalt zu gebieten, beginnend mit dem indischen Unternehmen Aurobindo, das nicht nur Antibiotika-Wirkstoffe aus schmutzigen Fabriken in China eingekauft hat, sondern auch in zahlreiche Umweltskandale in Indien verwickelt war und weiter wachsende große Marktanteile in ganz Europa hält.

Deutsche Gesundheitsexperten kämpfen tagtäglich mit AMR und haben sich in ihrem Beruf der Verhinderung und Heilung von Krankheiten verschrieben. Es ist moralisch nicht vertretbar, wenn die bisherigen Anstrengungen, nicht zuletzt auch in Gestalt von DART 2020, durch Aktionen skrupelloser Arzneimittelproduzenten und globaler Pharmariesen vereitelt würden, die anscheinend die Augen vor den unhaltbaren Produktionsbedingungen in China und in Indien verschließen.

Jedes Jahr werden in Deutschland Milliarden für Arzneimittel ausgegeben. Angesichts der AMR-Gefahr müssen sowohl von staatlicher als auch von unternehmerische Seite die größtmöglichen Anstrengungen unternommen werden, um die Ausbreitung der resistenten Keime aufgrund der Produktionsbedingungen in China und in Indien zu stoppen. Dabei rückt zum einen das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in den Fokus, das auf nationaler Ebene für die Zulassung von Arzneimitteln zuständig ist. Im Rahmen der Arzneimittelüberwachung sollte das BfArM seiner Verantwortung gerecht werden und Medikamenten die Zulassung entziehen, deren Produktionsbedingungen eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen.
Zudem sollte sich das klinische Beschaffungswesen, das sich am einflussreichsten im Bundesverband der Beschaffungsinstitutionen in der Gesundheitswirtschaft Deutschland e.V. (BVBG) organisiert, dieser von der Pharma-Lieferkette ausgehenden Gefahr für die menschliche Gesundheit und Umwelt annehmen und seine gewaltige Einkaufskraft dafür einsetzen, einen bedeutenden Wandel in der Branche zu erreichen. Dazu sollte innerhalb der klinischen Einkaufsgemeinschaften der Bezug von Antibiotika ausgesetzt werden, die unter gesundheits- und umweltschädlichen Bedingungen hergestellt werden. Unbedenkliche Produktionsbedingungen von Antibiotika und anderen Arzneimitteln müssen die Voraussetzung sein um im deutschen Markt vertrieben und eingesetzt zu werden.

Die akkreditierten Partner des BVBG-Gütesiegels haben durch die Unterzeichnung der Charta bereits eine Verpflichtung zur Nachhaltigkeit abgegeben. Zu den Zielen gehören bisher eine „ganzheitliche, nachhaltige und ethisch ausgerichtete Betrachtungsweise auf alle Prozesse des Beschaffungsmanagements zwischen Lieferant, Klinik und Patient".[62] Auf der Grundlage dessen, was wir über die Antibiotika-Herstellung in Indien und China wissen, müssen dieser Ansatz und der Rahmen für ethischen Einkauf um geeignete und umfassende Umweltschutzmaßnahmen erweitert werden, um die AMR-Gefahr einzudämmen. Andere Arzneimitteleinkäufer und relevante Akteure sollten sich ebenfalls an geeigneten Maßnahmen beteiligen.

Die jüngste Entdeckung eines Gens (mcr-1) in China, das Bakterien gegen alle Antibiotika, einschließlich des Reserveantibiotikums, immun macht, kurz darauf gefolgt von der Nachricht, dass das Gen in 20 weiteren Ländern einschließlich Dänemark, Malaysia, Kanada, Südafrika, Japan, Thailand, der Schweiz und den USA gefunden wurde[63], unterstreicht die enorme Herausforderung und die Unmöglichkeit einer Eindämmung, wenn wir die Warnsignale nicht beachten. Tatsache ist schlicht und ergreifend, dass wir einfach nicht genug tun, um AMR zu bekämpfen. Wenn wir die Katastrophe erfolgreich abwehren wollen, müssen wir uns allen Ursachen der AMR widmen.

6 FORDERUNGEN AN AKTEURE IM GESUNDHEITSWESEN WIE BfArM, BVBG, UND VOR ALLEM GROSSEINKÄUFERN, UM DIE UMWELTVERSCHMUTZUNG IN DER PRODUKTIONSKETTE VON ANTIBIOTIKA ZU BEENDEN

1. Entziehen Sie als BfArM Arzneimitteln von Pharmaunternehmen die Lizenz, die durch unverantwortliche Produktionsbedingungen zur Verbreitung von AMR beitragen.
2. Meiden Sie als Großeinkäufer Produkte von Pharmaunternehmen, die durch unverantwortliche Produktionsbedingen zur Verbreitung von AMR beitragen.
3. Verlangen Sie, dass die Pharmaindustrie ihre Lieferkette kontrolliert und für mehr Transparenz hinsichtlich der Herkunft von Antibiotika sorgt.
4. Verbessern Sie das ethische Beschaffungswesen und integrieren Sie nachhaltige Umwelt- und AMR Kriterien in die Leitsätze.
5. Integrieren Sie Umwelt- und AMR Kriterien in alle Beschaffungsmaßnahmen von Lieferanten.
6. Unterstützen Sie Gesetze, die zur Aufnahme von Umweltkriterien in die „Guten Herstellungspraktiken" (Good Manufacturing Practice, GMP) führen.

1. AMR Review, Dezember 2014, *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*, http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
2. HM Government, 2014, UK 5-Year AMR Strategy 2013-18 – Annual Progress Report and Implementation Plan https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385733/UK_AMR_annual_report.pdf
3. ebenda
4. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014 http://media.econtext.de/v1/stream/16-376/7b16f47c2506c18c6e4683e4c44a1c8f/1405581310/16/376.econtext
5. Bundesministerium für Gesundheit, Weltweiten Anstieg von Antibiotika-Resistenzen wirksam bekämpfen, 2015 http://bmg.bund.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-2015-02/bundeskabinett-beschliesst-dart-2020.html
6. Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobials in agriculture and th environment: reducing unneccessary use and waste, December 2015; http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf
7. Public Health England, 2014, Antimicrobial Resistance, https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobial-resistance-amr-information-and-resources
8. Review on Antimicrobial Resistance: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations, May 2015; http://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
9. ECDC, European Antibiotic Awareness Day – Factsheet for Experts, http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx
10. Das ECDC meldet, dass "in Ländern mit einem hohen Niveau an Multiresistenz, einschließlich Carbapenem-Resistenz, nur wenige Behandlungsoptionen übrig bleiben, zum Beispiel Polymyxine. In diesen Ländern ist die große Zahl an Isolaten mit Resistenz gegen Polymyxine ein wichtiges Warnsignal, dass die Optionen zur Behandlung infizierter Patienten immer stärker eingeschränkt sind." http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-resistance-EU-data-2015.pdf
11. Bundesregierung, DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier, 2015 http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf
12. ECDC, European Antibiotic Awareness Day – Factsheet for Experts, *op. cit.*
13. Public Health England, 2015, *op. cit.*
14. Van Boeckel et. Al (2014), zitiert in CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015#sthash.BmYsUzGz.dpbs
15. AMR Review, Dezember 2015, *op cit.*
16. Van Boeckel et. Al (2015), *op cit.*
17. *ebenda*
18. The Guardian, 26.05.2016, UK doctors told to halve inappropriate antibiotic prescriptions by 2020
19. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), 2014, General Background: About Antibiotic Resistance, http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibioticres.shtml
20. Ågerstrand, M., Berg, C., Björlenius, B., Breitholtz, M., Brunstrom, B., Fick, J., Gunnarsson, L., Larsson, D.G.J., Sumpter, J.P., Tysklind, M., Rudén, C., 2015. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. Environ. Sci. Technol. http://dx.doi.org/ 10.1021/acs.est.5b00302
21. Ein Endophyt ist ein Bakterium oder ein Pilz, das bzw. der einen Teil seines Lebenszyklus in einer Pflanze verbringt.
22. Rehman, M.S.U., et al., 2013, Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries, Chemosphere, http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.02.036
23. Gemäß der indischen nationalen Behörde für Medikamentenpreise bezieht sich der Ausdruck „bulk drug" (etwa: Massenmedikament) auf "jegliches pharmazeutische, chemische, biologische oder pflanzliche Produkt, einschließlich Salze, Esther, Stereo-Isomere und Derivative, die die Bedingungen des Arzneibuchs oder sonstiger im Second Schedule to the Drugs and Cosmetics Act 1940 (23 von 1940) festgelegten Standards erfüllt und das als solches oder als Inhaltsstoff in einer beliebigen Formulierung eingesetzt wird." See: http://nppaindia.nic.in/drug_price95/txt1.html
24. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Abwasser aus Arzneimittelproduktion enthält extrem hohe Mengen von Arzneistoffen. J. Hazard. Mater. 148, 751–755. http://dx. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008 und Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. Environ. Sci. Technol. 39, 3421–3429. (doi:10.1021/es048143z)
25. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Weijdegård B, Söderström H, Larsson DGJ. 2011 Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. PLoS ONE 6, e17038. (doi:10.1371/journal.pone.0017038)
26. Rutgersson C, et al. 2014 Fluoroquinolones and *qnr* genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environ. Sci. Technol.* 48, 7825–7832. (doi:10.1021/es501452a)
27. Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., 2009. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. Environ. Toxicol. Chem. 28, 2522–2527. http://dx.doi.org/10.1897/09-073.1
28. Bengtsson-Palme, J., Boulund, F., Fick, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J., 2014b. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. Front. Microbiol. 5, 648. http://dx.doi.org/10. 3389/fmicb.2014.00648
29. Yuo Li et al., 2014, Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo-β-lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China, Environmental Science & Technology, http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ez400152e
30. Times of India, New Delhi superbug springs up in China, 17.12.2013, http://timesofindia.indiatimes.com/home/science/New-Delhi-superbug-springs-up-in-China/articleshow/27518115.cms
31. CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015#sthash.BmYsUzGz.dpbs
32. http://isid.org.in/pdf/WP182.pdf
33. Transparenz-Marktforschung, März 2014, Markt für antibakterielle Arzneimittel (nach Klassen: Aminoglycoside, B-Lactame, Tetracycline, Sulfonamide, Quinolone/ Fluoroquinolone, Macrolide und Phenicole sowie Pipeline-Analyse) - Analyse der globalen Industrie, Umfang, Anteil, Größe, Trends und Vorhersage, 2013 - 2019, http://www.transparencymarketresearch.com/antibacterial-drugs-market.html
34. ebenda
35. Wall Street Journal (Pharmalot Blog), FDA Plans to Boost Inspectors in China Drags Over Visa Delays, 25.04.2015, http://blogs.wsj.com/pharmalot/2015/04/14/fda-plans-to-boost-inspectors-in-china-drags-over-visa-delays/ und Fierce Pharma, FDA Commissioner to talk drug safety with top Chinese officials, 17.11.2014, http://www.fiercepharma.com/story/fda-commissioner-talk-drug-safety-top-chinese-officials/2014-11-17
36. European Commission, New rules on importing active pharmaceutical ingredients into the European Union, http://ec.europa.eu/health/files/documents/active_pharmaceutical_ingredients_leaflet_en.pdf
37. New Statesman, Unregulated fake medicines are threatening the fight against diseases like malaria, 29.08.2014, http://www.newstatesman.com/world-affairs/2014/08/unregulated-fake-medicines-are-threatening-fight-against-diseases-malaria
38. EudraGMDP-Datenbank, http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=pqxRnjGz_3v5lfE1Sv87e_IIJ_8ErhAxwYIVFXGpfZEC-UxaZ0Sb!1440682618.
39. European Compliance Academy (ECA), April 2015, Überblick über die API-Erzeugung für den europäischen Markt, http://www.gmp-compliance.org/enews_04767_Overview-about-API-manufacturing-for-the-European-market.html.
40. Health Care Without Harm, 15.12.2015, "*Pharma Pollution: An Ignored Cause of Antimicrobial Resistance*" https://noharm-europe.org/articles/news/europe/event-pharma-pollution-ignored-cause-antimicrobial-resistance
41. SumOfUs, Juni 2015, Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs, https://s3.amazonaws.com/s3.sumofus.org/images/BAD_MEDICINE_final_report.pdf
42. Die Referenzen zu allen in diesem Kapitel beschriebenen Vorfällen finden Sie im Bericht "Bad Medicine".
43. Balkanpharma Razgrad gehörte bis 2008 der Actavis-Gruppe und wurde nach Trennung von dem großen Unternehmen zu "Antibiotic Razgrad AD." Gleichzeitig schloss das neue Unternehmen eine Vereinbarung zur Auftragsfertigung mit Actavis und hatte so weiterhin die Liefersicherheit für sein Portfolio von im Unternehmen hergestellten Produkten (siehe: http://www.abnnewswire.net/press/de/60140/Actavis-(ICE-ACT)-Restructuring-Manufacturing-Operations-In-Bulgaria-60140.html)
44. Die Anlage von CSPC in Shiyao Zhongrun steht für etwa zwei Drittel der Antibiotika-Produktionskapazität von CSPC, das verbleibende Drittel wird vom Werk Shijiazhuang geliefert. Siehe: Morgan Stanley, Juni 2013, CSPC Pharmaceutical Group exit from unprofitable business boost bottom line, http://www.tophold.com/uploads/document/pdf/20130606/51b03fb8281d569761000001/efbc95b78cd9ecbe12dfc1ffa25d50b9.pdf
45. IPEN and Green Beagle, September 2014, China chemical safety case study: Industrial dumping at the Tuoketuo Pharmaceutical Industrial Park,http://ipen.org/sites/default/files/documents/Case%20Study%20Report%20Tuoketuo%202014r.pdf
46. ebenda
47. Aurobindo Annual Report 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf
48. Down to Earth, 25.11.2015, Supreme Abuse, http://www.downtoearth.org.in/news/supreme-abuse-51876
49. Nordea Asset Management, März 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (report researched and prepared by Changing Markets and Ecostorm) http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html
50. Aurobindo Website: http://www.aurobindo.com/our-business-units/formulations/overview/manufacturing-capabilities
51. Aurobindo Annual Report 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf
52. Down to Earth, *op. cit.*
53. Nordea Asset Management, *op. cit.*
54. Larsson et al, 2007, *op. cit.*
55. Aurobindo Website: http://www.aurobindo.com/about-us/overview
56. Live Mint, Aurobindo Pharma to build three formulation plants in Andhra Pradesh, Telangana, 18.08.2015
57. Times of Malta, 12.04.2015, Aurobindo to quadruple capacity, http://www.timesofmalta.com/articles/view/20150412/business-news/Aurobindo-to-quadruple-capacity.563649
58. SumOfUs, Juni 2015, ebenda, , op. cit.
59. Aurobindo Annual Report 2014-15, *op cit.*
60. http://www.betapharm.de/index.php?id=105248&BINID=3423
61. AMR Review, Dezember 2015, *op cit.*
62. https://www.bvbg-guetesiegel.eu/down.php?id=1&filename=gs_charta.pdf
63. Bloomberg, 05.04.2016, Baby's Death Shows Global Threat from Wonder Drug's Demise, http://washpost.bloomberg.com/Story?docId=1376-O0TTUI6TTDS001-26G5ICID99GFLB02HH9TROLIFJ and Center for Infectious Disease Research and Policy, 26.05.2016, Highly resistant MCR-1 ‚superbug' found in US for first time, http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/05/highly-resistant-mcr-1-superbug-found-us-first-time

ARZNEIMITTELRESISTENZ DURCH DIE HINTERTÜR:
WIE DIE PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE DIE ENTWICKLUNG VON SUPERBUGS DURCH UMWELTVERSCHMUTZUNG IN IHREN EIGENEN LIEFERKETTEN FÖRDERT

Changing Markets

This is a Changing Markets report.
Published in September 2016
Desgined by Pietro Bruni

For more information visit:
Changing Markets:
www.changingmarkets. com