

Superbugs in der Lieferkette

Wie die Umweltverschmutzung durch Antibiotika-Fabriken in Indien und China die weltweite Zunahme von Arzneimittelresistenz-Infektionen fördert





Dieser Bericht wurde recherchiert und verfasst von Changing Markets und Ecostorm.

Www.changingmarkets.org

Veröffentlicht im Oktober 2016

Layout und Design: Pietro Bruni - helloo.org

Inhalt

Zusammenfassung	5
Teil 1 -Einleitung	7
Infografik: Gründe für AMR	10
Teil 2 - Probenentnahme	13
1. Zusammenfassung der Ergebnisse	13
2. Orte der Probenentnahme – Resistenz-Hotspots	15
Unternehmensprofil:	
Aurobindo Pharma	16
Orchid Chemicals	18
Asiatic Drugs & Pharmaceuticals	20
Teil 3 - Die Lieferkette	25
1. Schlechte Produktionspraktiken: Die Rolle Chinas in der Antibiotika-Lieferkette	25
2. Die Lieferkette von China nach Indien und auf den Weltmarkt	31
Infografik: Die globale Antibiotika-Lieferkette	32
Infografik: Entwirrung der weltweiten Lieferkette	36
Teil 4 - Schlussfolgerung	39
1. Empfehlungen für politische Entscheidungsträger	42
2. Empfehlungen für Großeinkäufer von Antibioitika	42
3. Empfehlungen für Arzneimittelunternehmen	42
4. Empfehlungen für Investoren	43



Abwasser aus der Guddapatharam Industrial Area nahe Hyderabad, fließt in den Isnapur Lake. Im Hintergrund sieht man die Aurobindo Antibiotikafabrik (Unit V)

Zusammenfassung

Superbugs in der Lieferkette: Wie die Umweltverschmutzung durch Antibiotika-Fabriken in Indien und China die weltweite Zunahme von Arzneimittelresistenz-Infektionen fördert.

Superbugs, der umgangssprachliche Name für Bakterienstämme, die gegenüber Antibiotika resistent geworden sind, stellen eine der gravierendsten globalen Gesundheitsgefährdungen des 21. Jahrhunderts dar. Jedes Jahr sterben fast eine Million Menschen weltweit an arzneimittelresistenten Infektionen. Laut Vorhersagen soll diese Zahl bis zur Mitte unseres Jahrhunderts auf 10 Millionen steigen. Für Gesundheitsexperten sind daher Arzneimittelresistenzen ein ebenso großes Problem wie die HIV/AIDS-Krise, zu dessen Lösung ein koordiniertes Vorgehen der internationalen Gemeinschaft erforderlich ist.¹

Erst nach jahrelangen und nachdrücklichen Anstrengungen erreichen nun die Apelle der Gesundheitsexperten die Politik und das Thema Arzneimittelresistenzen wurde endlich in die internationale Agenda aufgenommen. Auf dem G-20-Gipfel in Hangzhou im September 2016 bestätigten die Regierungschefs die ernste Gefahr die antimikrobielle Resistenzen (AMR)² für die öffentliche Gesundheit, das Wachstum und die globale wirtschaftliche Stabilität darstellen. Ein Gedanke, der wenig später auf einem hochrangigen Sonder-Meeting der Vereinten Nationen zum Thema Antibiotikaresistenzen noch einmal bekräftigt wurde.³ Trotz der erhöhten Dringlichkeit erfolgen konkrete Maßnahmen zur Bekämpfung der Arzneimittelresistenz nur langsam und unzureichend, und viele erfahrene Beobachter fürchten, dass zu wenig und zu spät gehandelt wird.

Neben diesen düsteren Aussichten häufen sich die Beweise, dass globale Pharmaunternehmen durch die Umweltverschmutzung an ihren eigenen Produktionsstandorten oder denen ihrer Zulieferer zur Verbreitung arzneimittelresistenter Infektionen beitragen. Dabei sollte es eigentlich ihre Aufgabe sein, mit ihren Produkten Kranke zu heilen und in die Entwicklung neuer Arzneimittel zu investieren. Eine Reihe jüngerer Berichte⁴ hat enthüllt, wie schmutzige Produktionsprozesse und die Entsorgung unzureichend behandelter Produktionsabfälle aus der Antibiotikaherstellung in China und Indien, wo der Löwenanteil unserer Arzneimittel hergestellt wird, die weltweite Verbreitung von Superbugs befördern. Neben den Hauptursachen des exzessiven Antibiotikakonsums in der Humanmedizin und dem hemmungslosen Einsatz in der industriellen Tierhaltung, ist dies ein weiterer Grund für den stetigen Anstieg von AMR.

Der hier vorliegende Bericht enthüllt zum ersten Mal das Auftreten resistenter Bakterien in der Nähe von pharmazeutischen Produktionsstätten in Indien und zeigt über welche Lieferkette Antibiotika aus den schmutzigen Fabriken, wo sie hergestellt werden, zu den Patienten in Europa und den USA gelangen. Die Recherche vor Ort durch die investigative Agentur Ecostorm im Juni 2016 und die nachfolgenden Analysen von Wasserproben unter der Aufsicht von Dr. Mark Holmes von der University of Cambridge weisen hohe Konzentrationen arzneimittelresistenter Bakterien an Standorten in drei indischen Städten nach: Hyderabad, New Delhi und Chennai.

An 16 von insgesamt 34 getesteten Orten wurden Bakterien gefunden, die resistent gegenüber Antibiotika sind. An vier dieser Orte wurden drei Hauptklassen von Antibiotika entdeckt, nämlich Cephalosporine, Carbapeneme und Fluoroquinolone. An acht Orten wurden Resistenzen gegen Cephalosporine und Fluoroquinolone entdeckt. An weiteren vier Stellen wurden Resistenzen gegen entweder Cephalosporine oder Fluoroquinolone gefunden. Von allen Antibiotika Produktionsstandorten die getestet wurden, gehörten die drei Fabriken von Aurobindo Pharma, Orchid Chemical und Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, alles direkte oder indirekte Exporteure in internationale Märkte, zu den AMR Hotspots.

Mit Hilfe detaillierter Untersuchungen öffentlich zugänglicher Lieferkettendaten und Fakten, die durch das Informationsfreiheitsgesetz zu Tage gefördert wurden, deckt der Bericht auf, wie Antibiotika, die in diesen Werken produziert wurden, in die europäischen und US-amerikanischen Märkte, an den britischen National Health Service (NHS), die französische Gesundheitsbehörde Santé Publique sowie an deutsche und US-amerikanische Pharmariesen exportiert werden. Darüber hinaus wurden weitere Verbindungen in der Lieferkette zwischen umweltverschmutzenden chinesischen Werken und westlichen Märkten entdeckt.

Die vorliegenden Informationen zeigen wahrscheinlich nur die Spitze des Eisbergs, doch sie machen umso deutlicher, wie dringend Maßnahmen nötig sind, um dieses Problem zu lösen. Die Entstehung und Verbreitung von Superbugs durch

Umweltverschmutzung bei der Arzneimittelproduktion in Indien und China sind nicht nur ein lokales Problem der dort lebenden Menschen, sondern in Zeiten von Fernreisen und internationalem Handel ein Problem der Weltgemeinschaft. Die aufgezeigten Missstände können eine der größten globalen Gesundheitsrisiken beschleunigen, vor denen die Menschheit im 21. Jahrhundert steht.

Die Anlage der Firma Aurobindo in Hyderabad erscheint in den vorliegenden Untersuchungen als einer der schlimmsten Übeltäter. Als wiederholter Umweltsünder an seinen eigenen Standorten in Indien, importiert Aurobindo zudem auch Rohstoffe für die Herstellung von Antibiotika von umweltverschmutzenden Werken in China. Ausgestattet mit engen wirtschaftlichen Verbindungen zu Hauptakteuren in der Pharmaindustrie, einschließlich US-Pharmariesen McKesson und CVS Health, und einem internationalen Netz von Niederlassungen, die direkten Zugang zu westlichen Exportmärkten ermöglichen, strebt Aurobindo einen weiteren Ausbau seiner weltweiten Präsenz und seiner Marktanteile an. Doch um welchen Preis für die menschliche Gesundheit?

Dieser Bericht sendet eine eindeutige Botschaft: um AMR zu verhindern müssen alle drei Ursachen angegangen werden: menschliche, tierische und industrielle oder der Kampf gegen AMR ist verloren. Angesichts der enormen Bedrohung durch Abwässer der Antibiotikaproduktionsstätten müssen Großeinkäufer von Antibiotika, gleich ob öffentliche Einrichtungen oder Privatunternehmen, ihre Kaufkraft dazu nutzen, die Arzneimittelindustrie zur Beseitigung dieses Problems zu zwingen. Es ist nicht hinnehmbar, dass das Problem der Produktionsabfälle nicht angegangen und unter Kontrolle gebracht wird. Die Zunahme von Antibiotikaresistenzen durch die Umweltverschmutzung in der Produktionskette ist eine akute Gefahr für die öffentliche Gesundheit und wird sich negativ auf den Ruf der gesamten Branche auswirken. Insofern muss dieses Thema für Pharmaunternehmen, deren Kunden und Investoren, sowie Gesundheitsbehörden gleichermaßen ein wichtiges Anliegen sein.

Da Arzneimittellieferketten nach wie vor undurchsichtig sind, sollten Gesundheitsbehörden und andere Kunden viel mehr Transparenz über die Herkunft unserer Antibiotika verlangen. Dies würde ähnliche Aktivitäten erfordern, wie sie von der Textilindustrie nach Tragödien wie dem Gebäudeeinsturz von Rana Plaza in Bangladesch gefordert wurden. Die praktischen Vorschläge am Ende des Berichts richten sich an nationale und europäische Aufsichtsbehörden sowie die Industrie mit dem Ziel, das Umweltmanagement in diesem Sektor zu verbessern, da noch erheblicher Nachholbedarf besteht.



Rohr, das Abwasser an einen Strand hinter der Hetero Drugs' Unit IV in Rajiyapeta, in der Nähe von Vizakhapatnam, ausleitet

TEIL 1

Einleitung

Antimikrobielle Resistenz (AMR) entsteht, wenn Mikroorganismen, die eine Infektion verursachen, die Wirkung eines Arzneimittels überleben, das sie normalerweise tötet oder ihr Wachstum stoppt. Das ist ein besonderes Problem im Fall von Antibiotika.⁵ Zwar ist das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen bis zu einem gewissen Grad ein natürliches Phänomen, doch der steigende Einsatz von Antibiotika ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, als diese erstmals in großen Mengen vermarktet wurden, hat einen sehr starken Selektionsdruck für resistente Bakterien geschaffen.⁶ Das führte zu einem enormen Anstieg nicht behandelbarer Infektionen.

Antibiotika-Resistenz ist ein komplexes Phänomen mit multiplen, miteinander verbundenen Ursachen. Es ist unumstritten, dass der hemmungslose Missbrauch von Antiinfektiva sowohl in der Humanmedizin wie in der Landwirtschaft der Haupttreiber für AMR weltweit ist. Viele Länder ergreifen mit unterschiedlichem Erfolg Maßnahmen, um diese beiden Faktoren anzugehen.

In den vergangenen Jahren haben Forscher einen weiteren Grund für AMR identifiziert: Umweltverschmutzung durch die Produktion von Antibiotika.⁷ Jetzt kam ans Tageslicht, dass Fabriken in China und Indien, die den Löwenanteil aller Antibiotika der Welt produzieren, Produktionsabfälle in die Umwelt entsorgen, was zur Verschmutzung von Flüssen und Seen führt und die Verbreitung arzneimittelresistenter Keime fördert.

Die erheblichen Mengen an Antibiotika, die von Pharma-Unternehmen freigesetzt werden, mischen sich mit Abwässern von Landwirtschaftsbetrieben und menschlichen Fäkalien in Gewässern und Abwasserkläranlagen und bieten einen perfekten Nährboden für arzneimittelresistente Bakterien. Bakterien sind in dieser Umgebung nicht nur in der Lage, Resistenzen „vertikal“ an ihre Nachkommen weiterzugeben, sondern können genetisches Material auch „horizontal“ mit anderen Bakterien teilen oder austauschen. Ein Phänomen, das auch zwischen verschiedenen Bakterienarten, einschließlich menschlichen und tierischen Keimen, auftreten kann.⁸

Die Tatsache, dass Mikroorganismen in der Lage sind, per Anhalter auf einem menschlichen Wirt oder auf Handelsgütern zu reisen, bedeutet, dass sie sich sehr schnell weltweit verbreiten können. Reisende, die zum Beispiel ein Land besuchen, in dem häufig vorkommen, können nach Hause zurückkehren und von multiresistenten Keimen besiedelt oder infiziert sein, die so auf andere übertragen werden können.⁹ Resistenzen sind daher, egal, wo sie zuerst auftreten, unser kollektives Problem.

Indien, Heimat von Tausenden von Arzneimittelfabriken, ist ein bedeutendes Drehkreuz der Arzneimittelproduktion. Indien liefert rund ein Fünftel der Generika in der Welt¹⁰, deren Verkauf der indischen Pharmaindustrie 2014 Nettoeinnahmen in Höhe von 15 Milliarden Dollar bescherte.¹¹ Antiinfektiva, zu denen Antibiotika, Virostatika und Antimykotika gehören, tragen einen wesentlichen Anteil zum Gesamtumsatz bei.¹²

Indien selbst hat ebenfalls ein gewaltiges Problem mit Arzneimittelresistenzen. Rund 60.000 Neugeborene sterben jährlich in Indien an Bakterien, die gegenüber First-Line-Antibiotika resistent sind.¹³ Der Bericht "State of the World's Antibiotics" des Washingtoner Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP) aus dem Jahr 2015 zeigt, dass die Zahl der Fälle von Arzneimittelresistenzen für mehrere Hauptkeime in Indien zunimmt. Im Falle von *Kebsiella pneumoniae*, einem Erreger, der unter anderem Lungenentzündung, Meningitis, Blutbahninfektionen und Harnwegsinfekte verursachen kann, stieg die Zahl der resistenten Keime von 29 Prozent im Jahr 2008 auf 57 Prozent im Jahr 2014.¹⁴

Die Statistik zeigt, dass Antibiotikaresistenzen auch die Viehbestände in Indien beeinträchtigen. In Indien werden Antibiotika in großen Mengen in der Intensivtierhaltung eingesetzt, und, wie in anderen Ländern, gibt es auch hier keinerlei Einschränkungen für den Einsatz von Antibiotika, die für die menschliche Gesundheit wichtig sind. Nach Erkenntnissen des

Abwasser aus der Pharmazieherstellung fließt auf der Oberfläche des Chinna Vagu River, flussabwärts des Patancheru-Bollarum Industrial Cluster



Blick auf die Aurobindo Antibiotikaproduktion (Unit XI) in Vizakhapatnam, Andhra Pradesh



CDDEP wurden bei Hühnern und anderem Geflügel 100-prozentige Resistenzen gegenüber Sulfadiazin festgestellt, einem Antibiotikum, das auf der Liste der für den Menschen unentbehrlichen Arzneimittel der WHO steht. Resistenzen gegen die Antibiotika Amikacin, Carbenicillin, Erythromycin und Penicillin sind ebenfalls weit verbreitet.¹⁵

Neben dem beträchtlichen Schaden für die Branche und die gesamte Wirtschaft, können diese Bakterien auch schädlich für Menschen werden. Einmal in der Welt, können sie schnell Arten bilden, die vom Tier auf den Menschen übergehen.

Während in Indien Arzneimittelresistenzen bei Mensch und Tier zunehmen, verschmutzen die Antibiotika-Produktionsstätten des Landes weiter die Umwelt. Trotz jahrzehntelanger Kampagnen lokaler NGOs und Gerichtsverfahren an den obersten Gerichtshöfen Indiens hat sich die Situation vor Ort nicht verbessert. Tatsächlich deuten jüngere Entwicklungen darauf hin, dass die Regierung Regulierungen für die Pharmaindustrie lockert, was zu noch größerer Umweltverschmutzung führt. So wurden Restriktionen für die Erweiterung von Anlagen aufgehoben¹⁶ und Änderungen am nationalen Verschmutzungsindex CEPI (Comprehensive Environmental Pollution Index) vorgenommen. Dieser seit 2009 geltende Index dient der Bestimmung des Umweltstatus von Industriegebieten in ganz Indien. Er wurde auch zur Klassifizierung der in diesem Bericht untersuchten Industrieregion Patancheru Bollaram verwendet und stufte die Region als "kritisch verschmutzt" ein. Die Regierung strich nun unlängst bestimmte Umwelt- und Gesundheitskriterien aus dem Index, angeblich aus Gründen der Vereinfachung. Dieser Schritt wurde in Medienberichten als Gefälligkeit für industrielle Umweltverschmutzer kritisiert.¹⁷ Parallel dazu zeigt eine im September 2016 veröffentlichte neue wissenschaftliche Studie, dass die Antibiotikabelastung in Hyderabad weiterhin ein großes Problem bleibt. In der Region Hyderabad und im Fluss Musi, der durch das Stadtzentrum fließt, werden aufgrund unsachgemäßer Entsorgung von Industrieabwässern Antibiotikamengen festgestellt, die dem Tausendfachen von normalen Antibiotikakonzentrationen in Flüssen entwickelter Länder entsprechen.¹⁸

Auch China trägt maßgeblich zur globalen Verbreitung von nicht behandelbaren Infektionskrankheiten bei und ist ein Hotspot für die Entstehung von neuen Gefahren durch Bakterien. Das Land ist durch hohe und immer noch steigende AMR Raten belastet. Eine Studie von 2012 zeigt einen durchschnittlichen Anstieg der AMR Rate in China von 22 Prozent innerhalb von sechs Jahren. Im Vergleich dazu erhöhte sich die AMR Rate in den USA um 6 Prozent im gleichen Zeitraum.²⁰

Arzneimittelresistenzen nehmen in China drastisch zu, da Antibiotika oft falsch eingesetzt werden und der finanzielle Anreiz, sie zu verschreiben, groß ist, da der Profit von Krankenhäusern stark vom Gewinn durch Arzneimittelverkäufe abhängt.²¹

„Ungefähr ein Dutzend aktive und ehemalige Mitarbeiter von Firmen, die in Patancheru Arzneimittel herstellen, berichten Reuters, dass Mitarbeiter von verschiedenen Firmen nachts oft illegal unbehandelte Chemikalienabwässer in Bohrlöcher innerhalb des Firmengeländes oder sogar direkt in die örtlichen Gewässer entsorgen.“¹⁹

Gleichzeitig sind auch hier der enorme Einsatz von Antibiotika in der Massentierhaltung und die Umweltverschmutzung durch Pharma-Produzenten²² wesentliche Gründe für die Verbreitung von arzneimittelresistenten Bakterien.

2015 publizierte eine im Lancet Journal of Infectious Diseases²³ veröffentlichte Studie die Entdeckung eines neuen antibiotikaresistenten Gens in China, mcr-1, welches Resistenzen gegenüber Polymyxinen übertragen kann. Dies sind Reserveantibiotika (Antibiotika welche gegen multiresistente Keime eingesetzt werden), zu denen unter anderem das Medikament Colistin zählt. Colistin aber wird in der Tierhaltung flächendeckend eingesetzt. Acht von zehn Colistin Produzenten sind chinesische Firmen.²⁴ Die Tatsache, dass mcr-1 seither in mehreren Ländern gefunden wurde, zeigt, dass sich dieses kürzlich erst entdeckte Gen bereits weltweit verbreitet hat.²⁵

Es braut sich offensichtlich ein perfekter Sturm zusammen. Nachforschungen in Indien und China decken wiederholt gravierende Umweltverschmutzungen und hohe Konzentration an AMR auf. Während die Auswirkungen auf die Menschen und die Umwelt vor Ort nur zu deutlich sichtbar sind, sind die Folgen des indischen Antibiotika-Skandals durch die schnelle weltweite Verbreitung von resistenten Bakterien gleichzeitig ein großes Problem für die gesamte internationale Gemeinschaft.

LANDWIRTSCHAFT

Felder werden oft mit Gülle und Mist (von medizinisch behandelten Tieren) gedüngt um das Wachstum der Pflanzen zu fördern. Außerdem liegen Beweise vor, dass unbehandelter Abfall aus der Antibiotika-Herstellung in China als Düngemittel verwendet und verkauft wird. Das führt wiederum zu Antibiotika-Belastung in der Umwelt durch z.B. Eintrag in Flüsse und von Nahrungsmitteln, die wir essen.

TIERHALTUNG

Antibiotika werden laufend bei Tieren zur Krankheitsvorsorge aber auch als Wachstumsförderer eingesetzt. Weltweit werden erheblich mehr Antibiotika für die Tierproduktion als für die Humanmedizin verwendet. Antibiotikarückstände aus der Tierproduktion können durch Konsum von Fleisch oder Milchprodukten an den Menschen weitergegeben werden. Antibiotika können auch durch Tierausscheidungen und über den Abfluss von Höfen in die Umwelt gelangen. In diesem Fall sind viele der aktiven Inhaltsstoffe noch nicht metabolisiert. Superbugs können durch direkten Kontakt vom Vieh auf den Menschen übertragen werden.

INTERNATIONALE REISEN

Antibiotika-resistente Bakterien können durch Reisende weltweit übertragen werden.

PHARMAZEUTISCHE PRODUKTIONSBETRIEBE

Produktionsstätten von Antibiotika sind Hauptquellen für Antibiotikarückstände, vor allem in China und Indien, wo ein Löwenanteil produziert wird. Erschreckend oft entsorgen Hersteller ihren unbehandelten Müll einfach in der Umwelt oder versagen bei dessen fachgerechter Behandlung.

KRANKENHÄUSER

Krankenhäuser sind eine Hauptquelle für AMR, da sich dort viele Menschen aufhalten, die einen ganzen Cocktail von Antibiotika einnehmen. Große Mengen an Antibiotika gelangen über menschliche Ausscheidungen direkt in Flüsse oder über Kläranlagen, die allerdings oft keine Antibiotikarückstände herausfiltern können.

STÄDTE UND HÄUSER

Menschliche Ausscheidung von Antibiotika, bei der die Wirksubstanzen meist nicht metabolisiert wurden, ist ein wichtiger Überträger von Arzneimittelresistenzen. In vielen Entwicklungsländern fließen große Mengen an Abwasser in Flüsse, Seen und Grundwasser ohne vorherige Aufbereitung.

ABWASSER UND KLÄRANLAGEN

Die meisten Kläranlagen auf dieser Welt sind nicht dafür ausgerüstet, Antibiotikasubstanzen und andere pharmazeutische Mikroverunreinigungen zu filtern. Das bedeutet, dass diese Rückstände im bereits aufbereiteten Wasser erhalten bleiben. Kläranlagen sind ein idealer Hort für die Entstehung von Arzneimittelresistenzen, da sich dort menschliche Fäkalien mit einer großen Bandbreite an Bakterien mischen können.

FISCHZUCHT

Fische aus Fischzuchtanlagen, die sehr viele Tiere auf kleinem Raum halten, werden oft vorsorglich mit Antibiotika behandelt, damit keine Krankheiten auftreten können. Die Antibiotika werden oft ins Wasser gestreut und dadurch direkt in die Umwelt eingetragen.

Antibiotika, die in die Umwelt gelangen, töten nicht-resistente Bakterien und lassen nur die "resistenten" Bakterien überleben. Diese übriggebliebenen Bakterien können sich vermehren und ihre Resistenz an andere weitergeben.

GRÜNDE FÜR AMR



Schwarzes Wasser fließt vom Guddapatharam Industrie Gebiet, in der Nähe von Kazipally, Hyderabad, stromabwärts

TEIL 2

Probenentnahme

Im folgenden Kapitel berichten wir über die Entdeckung von Kolibakterien (lat. Escherichia coli) in Wasserproben, die gegen multiple Antibiotika resistent sind. Die Wasserproben wurden im Sommer 2016 durch die englische investigative Agentur Ecostorm an ausgewählten Orten in Indien entnommen und zur Untersuchung unter der Leitung von Dr. Mark Holmes an die University of Cambridge geschickt.

Die Entnahme der Proben hatte zwei Ziele. Erstens sollte untersucht werden, ob es eine Konzentration von AMR in Gewässern in unmittelbarer Nähe zu Antibiotika Produktionsorten rund um Hyderabad, Visakhapatnam, Delhi und Chennai gibt. Frühere Untersuchungen hatten bereits darauf hingedeutet, dass aus diesen Anlagen kontaminierte Abwässer in die Umwelt gelangten. Zweitens wollten sich die Rechercheure ein Bild verschaffen, in welchem Ausmaß sich die Umweltverschmutzung durch Antibiotikahersteller auf die Resistenzen von Bakterien auswirkt, die aus lokalen Gewässern und Abwasseranlagen, einschließlich der größten Abwasserreinigungsanlage Asiens in Amberpet, einem Vorort von Hyderabad, stammen und dort entnommen wurden.

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aufgrund der zunehmenden wissenschaftlichen Nachweise über die Präsenz antibiotikahaltiger Abfälle und der Entwicklung von Arzneimittelresistenzen in der Nähe von indischen Produktionsanlagen (siehe Kasten auf Seite 21) war es das Ziel der unten beschriebenen Untersuchung, die Umweltverschmutzungskrise durch Arzneimittel, die sich an zahlreichen Orten Indiens über mehrere Jahrzehnte entwickelt hat, näher zu beleuchten. Da die indische pharmazeutische Industrie geografisch zersplittert und in verschiedenen Zentren über das Land verteilt ist, ist es wahrscheinlich, dass die hier vorgestellten Ergebnisse nur die Spitze des Eisbergs sind, wenn es um das Auftreten von AMR in Verbindung mit Umweltverschmutzung durch Arzneimittelabfälle in Indien geht.

Kolibakterien, kultiviert aus Wasserproben von ausgewählten Orten in Indien, wie Antibiotikafabriken, einer Abwasseraufbereitungsanlage für u.a. Abwasser von Arzneimittelfabriken und Gewässer in der Nähe von Industriegebieten, wurden auf Resistenzen gegen Cefepim, Cefpodoxim, Ceftazidim, Cefotaxim (sämtlich Cephalosporin-Antibiotika), Ertapenem (ein Carbapenem) und Ciprofloxacin (ein Fluoroquinolon) getestet, die alle für gewöhnlich in Indien hergestellt werden. Ertapenem und Ciprofloxacin wurden stellvertretend verwendet zur Feststellung weitergehender Resistenzen gegen die Antibiotikaklassen, zu denen sie gehören, insbesondere Carbapeneme und Fluoroquinolone.

Von den insgesamt 34 getesteten Standorten wurden an 16 antibiotikaresistente Bakterien gefunden. Von den 18 Proben, die keine Resistenzen aufwiesen, enthielten zwölf keine Bakterien und konnten daher auch nicht auf Resistenzen getestet werden. Das Fehlen von Bakterien könnte mit der Präsenz von Stoffen zusammenhängen, die toxisch für Bakterien sind. Außerdem nahm das Researcheteam Kontrollproben von Gewässern in jeder der vier besuchten Regionen.

Von den getesteten antibiotikaproduzierenden Anlagen stellten sich drei zu Aurobindo Pharma (Hyderabad), Orchid Chemicals (Chennai) und Asiatic Drugs and Pharmaceuticals (Delhi) gehörende Werke als Resistenz-Hotspots heraus.

An vier Standorten, im Unit VII von Aurobindo in Polepally, 80 Kilometer südwestlich von Hyderabad, dem Orchid Chemicals-Werk in Chennai, dem Abwasserklärwerk Amberpet und einem Nebenfluss des Flusses Musi, wurden Resistenzen gegen alle sechs Antibiotika festgestellt, die auf Resistenzen gegen drei Hauptklassen von Antibiotika hinweisen, nämlich gegen Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorquinolone (siehe Kasten Seite 14).

An acht Standorten wurden Resistenzen gegen Cephalosporine und Fluoroquinolone festgestellt. An weiteren vier Standorten wurden Resistenzen entweder gegen Cephalosporine oder Fluoroquinolone entdeckt, wie unten beschrieben.



GETESTETE ANTIBIOTIKA:

Cefepim, Cefpodoxim, Ceftazidim und Cefotaxim sind Cephalosporin-Antibiotika. Cephalosporine sind Breitband-Antibiotika (d.h. sie sind wirksam gegen eine große Zahl von Infektionen). Sie werden häufig zur Behandlung von Blutvergiftung (Septikämie), Lungenentzündung, Meningitis, Gallenwegsinfektionen, Baufellentzündung (Peritonitis) und Harnwegsinfektionen eingesetzt. Sie werden auch oft in der chirurgischen Prophylaxe, das heißt zur Verhütung von Infektionen nach Operationen, eingesetzt.

Ertapenem ist ein Carbapenem-Antibiotikum. Carbapeneme spielen eine kritische Rolle in unserem Antibiotika-Arsenal. Oft eingesetzt als Reserve-Antibiotikum, handelt es sich bei ihnen um antibakterielle Arzneimittel mit Breitbandwirkung, die bei schwer zu behandelnden oder durch multiresistente Bakterien verursachte Infektionen eingesetzt werden, wie z.B. bei ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*. Der multiresistente Erreger *Klebsiella pneumoniae* gilt inzwischen als wichtige Ursache für Krankenhausinfektionen, insbesondere bei Neugeborenen.

Ciprofloxacin ist ein Fluoroquinolon-Antibiotikum, welches ebenfalls als Reserve-Antibiotikum gilt. Fluoroquinolone haben eine Breitbandwirkung und spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung schwerer bakterieller Infektionen, insbesondere von Krankenhaus- und anderen Infektionen, bei denen der Verdacht auf Resistenz gegen ältere Klassen von antibakteriellen Arzneimitteln besteht. Übliche Markennamen für Fluoroquinolone sind Cipro (Ciprofloxacin), Levaquin (Levofloxacin) und Avelox (Moxifloxacin). 2010 war Levaquin das am meisten verkaufte Antibiotikum in den USA.²⁶ Sie werden häufig fälschlich zur Behandlung relativ leichter Erkrankungen verschrieben. Dabei können sie starke Nebenwirkungen wie Netzhautablösung und akutes Nierenversagen haben.

2. Orte der Probenentnahme – Resistenz-Hotspots

Soweit den Autoren bekannt ist, zeigt dieser Bericht und die durchgeführten Tests zum ersten Mal das Ausmaß von Arzneimittelresistenzen direkt an bestimmten Produktionsstandorten von Antibiotika, die für die globalen Märkte bestimmt sind. Der Bericht basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche und auf Informationen, die während einer Erkundungsmission nach Telangana und Andhra Pradesh im Januar 2016 für einen Report der schwedischen Investmentbank Nordea Asset Management²⁷ gesammelt wurden. Er zeigt, dass die unverantwortliche und illegale Herstellungsweise, die die Region verschandelt und zu AMR führt, unverändert weitergeht. Neben dem erneuten Besuch bereits zuvor inspizierter Standorte reiste das Untersuchungsteam nun auch zu mehreren neuen Standorten, einschließlich der Werke in Chennai und Delhi, um einen Eindruck zu vermitteln, wie weit verbreitet das Problem ist. Die Aufdeckung von Arzneimittelresistenzen auch an den neuen Standorten lässt darauf schließen, dass Umweltverschmutzung an antibiotikaproduzierenden Standorten tatsächlich ein nationales Problem ist.

KURZE GESCHICHTE DER ANTIBIOTIKABELASTUNG UND ARZNEIMITTELRESISTENZ IN HYDERABAD



Ciprofloxacin stand in den vergangenen zehn Jahren im Mittelpunkt einer Reihe wissenschaftlicher Studien über die Arzneimittelbelastung in Hyderabad, dem Zentrum der indischen Medikamenten-Massenproduktion. 2007 analysierte ein Team schwedischer Wissenschaftler Arzneimittel im Abwasser eines Klärwerkes, das die Abwässer von über 90 Arzneimittelerzeugern in Patancheru, einem Industriegebiet am Stadtrand von Hyderabad, verarbeitete. In einigen Fällen waren die Arzneimittelkonzentrationen in den Wasserproben, die sie im CETP Klärwerk von Patancheru entnahmen, höher als die im Blut von Patienten, die diese Medikamente einnahmen. Die Konzentration von Ciprofloxacin war rund eine Million Mal höher als die Mengen, die man normalerweise in behandelten städtischen Abwässern²⁸ findet, und giftig für eine Reihe von Organismen. Die geschätzte pro Tag freigesetzte Gesamtmenge betrug 44 Kilogramm, was dem schwedischen Gesamtkonsum an Antibiotika über fünf Tage entspricht, oder - um es mit einem anderen Maß zu messen - was ausreichend ist, um in einer Stadt mit 44.000 Einwohnern jeden einzelnen Bewohner zu behandeln. Folgestudien zeigten, dass die Arzneimittelbelastung Flusssediment²⁹, Böden³⁰ und Oberflächen, Grund- und Trinkwasser³¹ auf bisher unerreichte Weise kontaminiert hatte. 2013 entdeckten die Forscher auch Multiresistenzen an diesem Standort.³²

In der Nähe von Patancheru liegt der See Kazipally, er ist durch die Abfallentsorgung aus der Arzneimittelproduktion kontaminiert. In einer Folgestudie von 2014 wurde festgestellt, dass der See eine breite Palette an Resistenzgenen (81 identifizierte Gentypen) 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 einbezogenen schwedischen See, in dem nur acht Resistenzgene gefunden wurden.³³

2016 fanden Forscher des Indian Institute of Technology "außerordentlich hohe" Konzentrationen von Ciprofloxacin im Abwasserklärwerk Amberpet in der Innenstadt von Hyderabad, welches Abwasser direkt über eine 18 km lange Rohrleitung vom CETP Patancheru erhält, sowie im Musi, einem größeren Fluss, der durch Hyderabad fließt. Die Antibiotikakonzentrationen waren am Zufluss des Klärwerks am höchsten.³⁴

Das Industriegebiet Patancheru-Bollaram wurde mittels des nationalen Verschmutzungsindex CEPI (Comprehensive Environmental Pollution Index)³⁵ als „kritisch belastet“ eingestuft. Ein Anwalt am indischen Obersten Gerichtshof nannte das CETP selbst als "eine Hauptquelle der Verschmutzung", und konstatierte "Wenn die Regierung von Telangana nicht bald erwacht und die harte Realität der großflächigen Umweltschädigung im industriellen Zentrum Patancheru-Bollaram kann sich diese als eine Bhopal-Tragödie in Zeitlupe herausstellen".³⁶



Rund um die Aurobindo Unit VII in Polepally, Hyderabad wurden grüne Abwasserpfützen gefunden. Es konnte beobachtet werden, wie Wasser von einem dafür vorgesehenen Ausfluss in der Fabrikwand kam

Unternehmensprofil:

AUROBINDO PHARMA LTD



Aurobindo Pharma Ltd. mit Sitz in Hyderabad ist eines der größten vertikal integrierten Pharmaunternehmen Indiens und viertgrößter Produzent von Generika in Indien.³⁷ Das Werk ist spezialisiert auf Antiinfektiva und produziert sowohl Arzneiwirkstoffe (API) wie Medikamente in dosierten Endprodukten. Durch sein großes Netz von Niederlassungen verfügt das Unternehmen über beträchtliche globale Präsenz, beschäftigt 15.000 Arbeitskräfte in über 30 Ländern³⁸ und exportiert Produkte in über 150 Länder weltweit. Der kommerzielle Schwerpunkt liegt auf Exportmärkten. 87% der Erträge stammen aus internationaler Geschäftstätigkeit.³⁹ Die Arzneimittelproduktion findet vorwiegend rund um Hyderabad statt (18 Produktionsstätten), doch das Unternehmen verfügt auch über Produktionskapazität in anderen Teilen der Welt (drei Produktionsstandorte in den USA, einer in Brasilien).⁴⁰

Aurobindo ist ein schnell wachsendes Unternehmen mit Ertragssteigerungen von über 800% über die vergangenen zehn Jahre⁴¹ und Ertragszielen von drei Milliarden Dollar für 2017/2018⁴². Dieser Erfolg wurde vornehmlich erreicht durch eine Reihe von internationalen Unternehmenszukaufen, eine Umorientierung des Geschäftsschwerpunktes weg von API und hin zu Medikamenten in fertigen Darreichungsformen, die Schaffung einer eigenen Marke für Produktion, Vermarktung und Vertrieb von rezeptfreien OTC-Produkten⁴³, unter anderem an Unternehmen wie CVS Health⁴⁴. Der größte Markt für Aurobindo im Geschäftsjahr 2015/2016 waren die USA (55%), wo das Unternehmen eigenen Angaben zufolge die Nummer 7 unter den Rezeptlieferanten ist⁴⁵, gefolgt von Europa (28%)⁴⁶. Die Übernahme von Actavis-Niederlassungen in sieben EU-Mitgliedsstaaten im Jahr 2014⁴⁷ erhöhte den europäischen Marktanteil des Unternehmens signifikant.⁴⁸ Dank der Übernahme des britischen Unternehmens Milpharm Pharma Ltd. im Jahr 2006 und der Gründung von APL Swift Services in Malta, welches das Unternehmen als "Einfallstor" auf den europäischen Markt sieht⁴⁹, liefert Aurobindo jetzt seine eigenen Produkte unter verschiedensten Markennamen direkt auf EU-Märkte (siehe unten).

Aurobindo Unit VII, Pollepally, Distrikt Mahaboobnagar

Unit VII von Aurobindo Pharma liegt 80 Kilometer südwestlich von Hyderabad in der Spezialwirtschaftszone (SEZ) von Polepally.

Seit dem Bau im Jahr 2008 ist das Aurobindo Werk umstritten. Zunächst aufgrund der Tatsache, dass es auf zwangsenteignetem Grund und Boden steht. Ortsansässige Bauern protestierten, da versprochene Entschädigungen für das überlassene Land nicht gezahlt wurden.⁵⁰ Bereits im Oktober 2008 gab es dann Beschwerden über die Verschmutzung durch die Arzneimittelherstellung in der SEZ.⁵¹

Unit VII ist eine sehr wichtige Anlage für Aurobindo. Bis Mai 2016 hatte es 76 ANDA-Genehmigungen⁵² von der amerikanischen FDA, circa 30 Prozent aller ANDA-Genehmigungen des Unternehmens⁵³. Das Werk produziert Antibiotika und antiretrovirale Produkte für den Export in alle Welt.

Zollunterlagen und andere offizielle Dokumente zeigen, dass das Werk mit den USA und Europa einen schwunghaften Handel mit Antibiotika als Exportschlager unterhält. Zollaufzeichnungen zufolge erhielt der US-amerikanische Großhandelsriese McKesson im Jahr 2015 Lieferungen des Antibiotikums Amoxicillin direkt aus Unit VII.⁵⁴ Aufzeichnungen der italienischen Arzneimittelbehörde vom Januar 2016 zeigen ebenfalls, dass Unit VII in die "Primär- und Sekundärproduktion" des Fluoroquinolon-Antibiotikums Ciprofloxacin für den italienischen Markt involviert war (Unit I und II außerhalb von Hyderabad waren gelistet). Einige europäische Firmen, darunter Aurobindo Töchterfirmen Milpharm Ltd in Großbritannien und APL Swift Services in Malta wurden als zentral angesehen im Hinblick auf Qualitätskontrolle und Freigabe von Produktionschargen.⁵⁵

Laut US Zollinformationen und Begleitinformationen von Arzneimitteln werden u.a. die folgenden Antibiotika in Unit VII produziert: Piperacillin, Penicillin, Moxifloxacin, Levofloxacin, Trimethoprin und Metronidazole. Im Januar 2016 brachte die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA in "Form 483"⁵⁶ ihre Besorgnis über die Produktionspraktiken von Aurobindo Unit VII zum Ausdruck.

Aurobindo-Tochtergesellschaften in der EU und in den USA

EU:

- Milpharm Ltd. (Großbritannien)
- Arrow Génériques, formerly trading as Actavis France SAS (Frankreich)
- Puren Pharma GmbH, formerly trading as Actavis Deutschland GmbH & Co. (Deutschland)
- Aurobindo Pharma GmbH (Deutschland)
- APL Swift Services (Malta)
- Aurobindo Pharma (Malta)
- Aurobindo Benelux BV, Aurobindo-Pharmacin (Benelux Staaten)
- Agile Pharma BV (Niederlande)
- Aurex (Pharma (Niederlande)
- Aurobindo Pharma Italia S.r.l. (Italien)
- Aurovitas (Spanien)

USA:

- Aurobindo Pharma USA Inc .
- (auch Eigentümer von: Aurohealth LLC)
- Aurolife Pharma LLC
- AuroMedics Pharma LLC

*** Unvollständige Liste auf Grundlage von Informationen von www.aurobindo.com und der Unternehmenswebseite.**



Abwasserrohr, das direkt aus der Wand der Orchid Pharma Antibiotikafabrik in Alathur kommt, nahe Chennai. Orchid behauptet, dass dieser Produktionsort über eine 'Zero Liquid Discharge' Abwassertechnologie verfügt

A. TOTALE RESISTENZ: Resistenzen gegenüber Cephalosporinen, Carbapenemen und Fluoroquinolonen wurde an folgenden Standorten entdeckt:

- **Aurobindo VII, in Polepally, 80 km südwestlich von Hyderabad.** Das Werk liegt im Green Industrial Park, einem sehr modernen Komplex. Die Vorderseite wird von Sicherheitspersonal bewacht. Beim Umrunden der Anlage beobachtete das Untersuchungsteam jedoch anscheinend stehendes Abwasser in einem Becken auf der rechten Seite des Geländes, etwa auf halber Höhe in der Nähe der Umfassungsmauer. Auf der Rückseite des Blocks gab es ein deutlich sichtbares und stetiges Rinnsal, offenbar Abwasser, das in Bodennähe durch Risse aus der Umfassungsmauer sickerte, dort im umgebenden Grünstreifen Wasserpools und Pfützen bildete, ehe es die Straße hinunterfloss. Hier wurden die Proben entnommen.

- **Chemiewerk Orchid Chemicals im Industriegebiet SIDCO in Alanthur,** südlich von Chennai. Orchid scheint das wichtigste und größte Unternehmen auf diesem Gelände zu sein. Es verfügt über ein eigenes Kraftwerk. Das Untersuchungsteam entdeckte umfassende Sicherheitsvorkehrungen rund um die Hauptproduktionsstätte mit Sicherheitsdienst und Überwachungskameras. Schilder an den Wänden verbieten das Fotografieren und die Benutzung von Mobiltelefonen rund um die Anlage. Am Hauptwerk wurde das Untersuchungsteam informiert, dass die durch eine Straße vom Hauptwerk getrennte Anlage ebenfalls zu Orchid gehört. Abwasser wurde in einer Abzugsrinne neben der zweiten Anlage (d.h. auf der anderen Straßenseite gegenüber von der ersten Anlage) gesehen. Es floss aus einem offenen Abflussrohr aus der Anlage, neben der die Proben entnommen wurden.
- **Nebenfluss des Musi River in Edulabad am Stadtrand von Hyderabad.** Auf der Oberfläche des Flusses, von dem die Proben entnommen wurden, waren deutlich Abwasserschäumkronen sichtbar. Dieser und andere Nebenflüsse versorgen die umliegenden Reisfelder durch Rohrleitungen direkt mit Wasser.
- **Amberpet Abwasserklärwerk.** Das Abwasserklärwerk Amberpet ist eine große Anlage südlich des Sees Hussein Nagar bei Hyderabad. Es wird gepriesen als das größte Abwasserklärwerk Asiens. Hier werden

Unternehmensprofil:
ORCHID CHEMICALS



Orchid Pharmaceuticals ist ein indisches Pharmaunternehmen mit Sitz in Chennai, Provinz Tamil Nadu. Das Unternehmen produziert Cephalosporine, eine Familie von Breitband-Antibiotika für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, sowie eine Reihe von Nicht-Antibiotika-Produkten.⁵⁷ Das Unternehmen hat globale Reichweite. Es exportiert an über 40 Unternehmen⁵⁸ und behauptet, in über 70 Ländern durch Joint Ventures und Unternehmensbeteiligungen präsent zu sein⁵⁹. Zu den Anlagen gehören eine API-Produktionsanlage, drei Rezepturfertigungsanlagen und drei „research campuses“, alle in Indien.

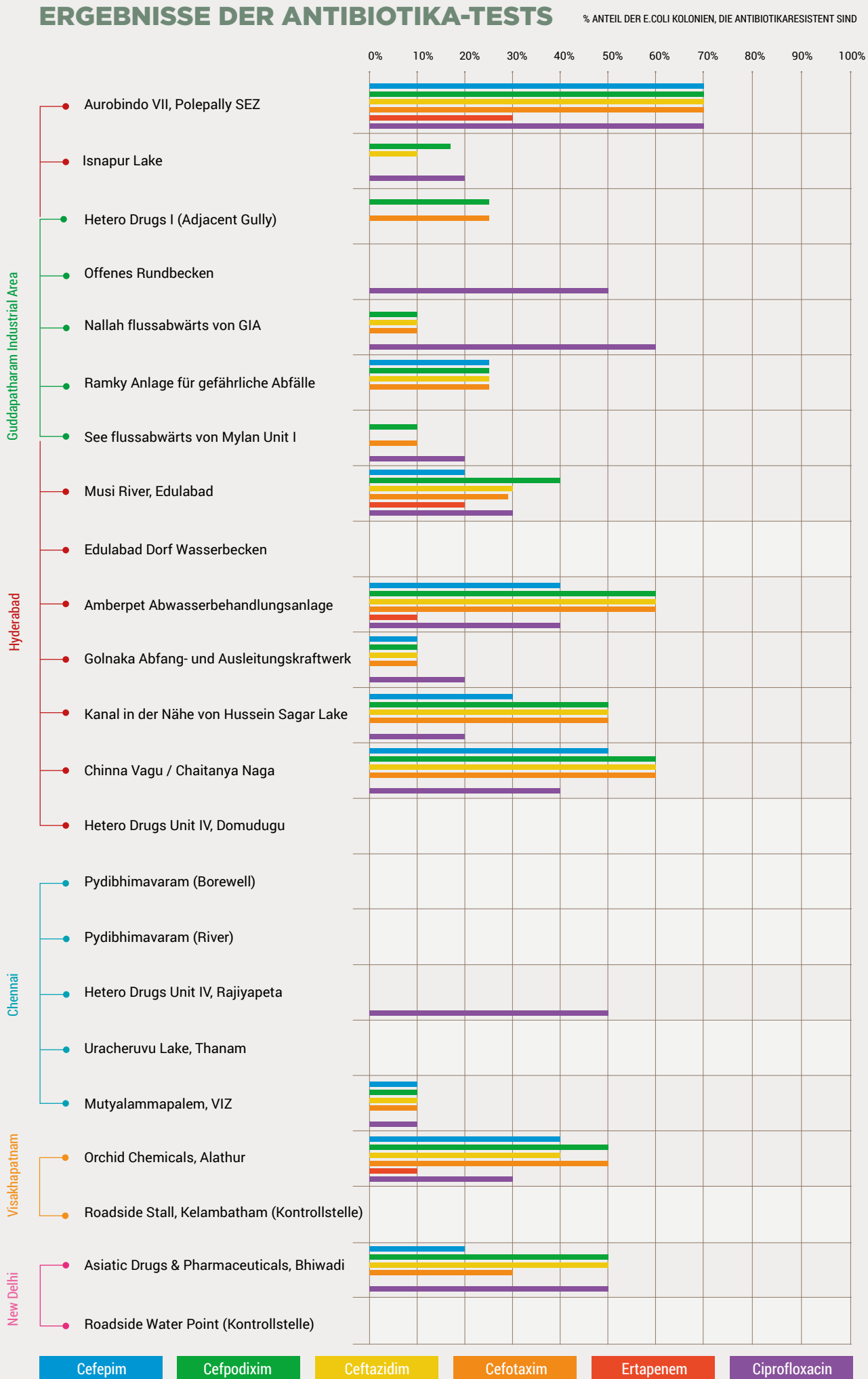
Orchid brüstet sich seiner Leistungen im Umweltschutz, den es als Hauptanliegen des Unternehmens bezeichnet.⁶⁰ Es behauptet, dass seine API-Produktionsanlage in Alathur über die erste „schadstofffreie umweltfreundliche Abwasserreinigungsanlage Indiens“ verfügt.⁶¹ Bei den Untersuchungen zum vorliegenden Bericht wurde jedoch ein Abwasserrohr an der Umfassungsmauer der Anlage entdeckt. Wasserproben aus einem Graben neben der Umfassungsmauer der Anlage wurden später positiv auf antibiotikaresistente Bakterien getestet.

Die Orchid-Anlage in Alathur wurde mehrmals durch globale Regulierungsbehörden genehmigt, wobei festzustellen ist, dass derartige Genehmigungen keinerlei Umweltkriterien berücksichtigen (siehe Teil 3). Die Anlage wurde zuletzt im April 2016 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA inspiziert und für den Export bestätigt.⁶² Nach dieser Genehmigung stiegen die Aktien der Firma um über 13 Prozent.⁶³

Außer Orchid Europe Ltd. mit Sitz in Großbritannien hat die Untersuchung der Lieferkette Exportverbindungen zwischen Orchid Chemicals und in Europa ansässigen Pharmagroßhändlern erbracht, die in Teil 3 des vorliegenden Berichts näher erläutert werden. Orchid Chemicals hat auch zwei in den USA ansässige Niederlassungen, Orgenus Pharma und Orchid Pharma US, und besitzt Anteile an Bexel Pharmaceutical Inc. und Diakron Pharmaceuticals, Inc.⁶⁴

Reisfelder, bewässert mit Wasser aus dem Musi River





Unternehmensprofil:
ASIATIC DRUGS AND PHARMACEUTICALS



Über Asiatic Drugs & Pharmaceuticals Ltd. ist wenig bekannt. Das Unternehmen wurde 1998 gegründet und hat eine Produktionsstätte im RIIICO Industriegebiet, Bhiwadi, im Südwesten von New Delhi. Das Unternehmen ist spezialisiert auf die Herstellung von Cephalosporinen wie Cefpodoxim, Cefuroxim und Cephalexin sowie auf die Herstellung von Penicillin wie z.B. Amoxicillin, Ampicillin und Flucloxacillin. Zu seinen Inlandskunden gehört eine große Zahl indischer klein- und mittelständischer Unternehmen (KMU), von denen einige für die EU gelistete API-Exporteure sind, sowie DSM Anti-Infectives India Ltd, ein Tochterunternehmen des niederländischen Konzerns Royal DSM.⁶⁸

Kleine spezialisierte API-Unternehmen wie Asiatic Drugs and Pharmaceuticals sind in ganz Indien sehr verbreitet. Sie beliefern größere Unternehmen, die Produkte in fertigen Darreichungsformen herstellen oder direkt in Überseemärkte exportieren.⁶⁹ Das macht die Identifizierung aller Akteure in der Lieferkette für ein bestimmtes medizinisches Produkt zu einer nahezu unlösbaren Aufgabe, selbst für die Aufsichtsbehörden.

pharmazeutische Abwässer behandelt, die über eine 18-km-lange Rohrleitung vom Abwasserklärwerk Patancheru kommen, das die Abwässer einer ganzen Reihe pharmazeutischer Produktionsanlagen sammelt. In einer Studie aus dem Jahr 2007 wurden Rekordmengen von Ciprofloxacin im Klärwerk Patancheru festgestellt ⁶⁵ und 2013 entdeckten Forscher Multiresistenzen in der Anlage⁶⁶. Erst unlängst in diesem Jahr fanden Forscher "außergewöhnlich hohe" Konzentrationen von Ciprofloxacin im Klärwerk Amberpet und im Musi River. Die Antibiotikakonzentrationen waren am Zufluss des Klärwerks am höchsten ⁶⁷ (siehe Kasten).

B. EXTREME RESISTENZ: Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Fluoroquinolonen

Resistenzen gegenüber Cephalosporinen und Fluoroquinolonen wurden in an folgenden Orten entnommenen Wasserproben festgestellt:

- **Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, Delhi.** Proben wurden von schmutzig aussehendem und übel riechendem Wasser in einer Abzugsrinne an der vorderen Ecke des Werks entnommen, die durch aus dem Inneren der Anlage kommende Rohren gespeist wurde.
- **Industriegebiet Gaddapotharam, Hyderabad:** großer See in der Nähe von Mylan Unit I und Aurobindo Unit XIII. Mylan behauptet in Indien führend in ZLD („zero liquid discharge“, null-flüssiges-Abwasser) zu sein und dass alle Produktionsorte in Hyderabad diesem Standard entsprächen.⁷⁰ Trotzdem wurde das Untersuchungsteam zum einen informiert, dass die Anlage Mylan I direkt Abwässer in diesen See entsorgt, welcher flussabwärts der Fabrik liegt, und zum anderen, dass Aurobindos Unit XIII Abwässer in das nahe gelegene Rundbecken und in das offene Nallah⁷¹ einbringt. Laut Daten der Indischen Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) produziert Unit I von Mylan eine Reihe von Arzneimitteln, wie z.B. die Antibiotika Moxifloxacin und Gatifloxacin (beide Fluoroquinolone), sowie Clindamycin, welches vorrangig zur Behandlung von anaeroben Infektionen wie Knochen und Gelenk Infektionen eingesetzt wird.
- **Offener Nallah (Wasserlauf) fließt flussabwärts vom Industriegebiet Gaddapotharam Richtung Kazipally-Tal und Tanksysteme, Hyderabad.** Das Wasser floss ziemlich reichlich und schnell vom Industriegebiet hinunter zum Nallah. Es war schwarz. Das Untersuchungsteam wurde informiert, dass Abwässer aus Aurobindo Unit XIII in diesen Nallah fließen.



Schmutziges Wasser verlässt das Golnaka Interception and Diversion Plant in Hyderabad und fließt Richtung des Musi Rivers



Eine Frau sortiert Fisch am Strand in der Nähe des Tikkavanipalem village, Andhra Pradesh



Trinkwasser für Vieh, welches in einem kleinen Becken flussabwärts der Hetero Drugs Unit 1, in der Nähe von Domudugu Village, Hyderabad, gesammelt wird



Pfützen mit grünem stehendem Wasser außerhalb der Umzäunung der Ramky Giftmüllanlage, Guddapatharm Industrial Area, Hyderabad.

- **See Isnapur in der Nähe des Industriegebietes Pashamylaram, Hyderabad.** Wasserproben wurden aus einem Wasserlauf entnommen, der Abwasser aus dem Industriegebiet in den See leitet. Das Team besuchte die Anlage Aurobindo V, die innerhalb des Industriegebietes, aber sehr dicht am See liegt. Es war jedoch kein Abwasser am Rande der Anlage sichtbar, nur Rohre.
- **Golnaka I&D (Sammel- und Umleitungsanlage).** Die Anlage kanalisiert Abwasser aus verschiedenen Quellen ins Abwasserklärwerk Amberpet. Die Anlage liegt an der Mündung eines breiten Nallahs, der vom Ende des Sees Hussein Sagar in Hyderabad kommt und große Mengen Abwasser aus der Stadt direkt in den Fluss hinter der Anlage führt. Wasserproben wurden in der Anlage entnommen. Angestellte sagten, zehn Prozent des Abwassers, (das den offenen Nallah vom See Hussein Sagar herunterkommt, der unterwegs auch durch andere Zuläufe gespeist wird) gingen ins Klärwerk Amberpet und 90 Prozent unbehandelt in einen Surplus Nallah (Anm.d.Üb.: Überlauf-Nallah), der Richtung Musi River fließt und sich schließlich mit diesem vereinigt. Die Proben wurden diesem Surplus Nallah entnommen.
- **Kanal nahe dem See Hussein Sagar, flussaufwärts von der Anlage Golnaka.** Das Untersuchungsteam folgte dem Verlauf des in den See Hussein Sagar mündenden Nallah und entnahm eine Probe an einer Stelle nahe am See. Proben wurden auch aus einem Kanal mit Abwasser entnommen, bevor dieser in den Zufluss zum Hussein Sagar mündet.
- **Chinna Vagu/Chaitanya Nagar Colony (Dorf).** Durch die Siedlung floss ein breiter und stark verunreinigter offener Nallah mit Abwasserschäum auf der Oberfläche. Auf einer Seite des Nallahs hatte sich ein Teich gebildet, in dem zwei Bauern hüfttief im Wasser stehend arbeiteten und in dem Welse schwammen.

- **Meerwasser an der Küste nahe Visakhapatnam am Ende der Abwasser-Pipeline von Jawaharlal Nehru Pharma City (JNPC).** JNPC ist das Haupt-Drehkreuz der pharmazeutischen Aktivitäten in der Region Visakhapatnam und beherbergt auch eine „Special Export Zone“ (SEZ), die den Gastgeber für zahlreiche ausländische Pharmaunternehmen spielt, unter anderem für den US-Riesen Mylan, die Pfizer-Tochter Hospira, das japanische Unternehmen Eisai, das deutsche Unternehmen Pharma Zell und eigene indische Pharma-KMUs.⁷² Weitere Akteure, die offenbar außerhalb der

SEZ operieren, sind unter anderem die indischen Unternehmen Aurobindo, Hetero und Lupin Laboratories.⁷³ Die JNPC-Pipeline ist im Sand vergraben und kommt schließlich mehrere hundert Meter vor der Küste aus dem Meeresgrund. Die Flut begann, und Proben wurden am Wassersaum etwa auf Höhe des Pipeline-Verlaufs entnommen, der sichtbar war durch auf dem Sand liegende Betonblöcke, die das Aufschwimmen der Plastikrohre verhindern.

C. HOHE RESISTENZ: Resistenz gegenüber Cephalosporinen oder Fluoroquinolonen

I. Resistenz gegenüber Cephalosporinen:

- **Wasserlauf direkt neben Hetero Unit I, Industriegebiet Gaddapotharam.** Wasserproben wurden aus dem Wasserlauf entnommen, der direkt unter dem Anlagentor ins Freie floss.
- **Ramky Anlage für gefährliche Abfälle, Industriegebiet Gaddapotharam.** Proben wurden aus stehenden Tümpeln direkt neben der hinteren Umgrenzung und direkt unter einer Überwachungskamera sowie einem Wachturm entnommen. Das Wasser kam eindeutig aus der Anlage.

II. Resistenz gegenüber Fluoroquinolonen:

- **Runder, offener Tank, Industriegebiet Gaddapotharam.** Die Wasserproben wurden aus der Mitte des Tanks entnommen, wo das Wasser eher steht als rein- oder rausfließt. Das Wasser war schwarz und schien voller chemischer Rückstände und Partikel zu sein.
- **Anlage Hetero IV in Rajiyapeta, südlich von Visakhapatnam.** Proben wurden an der Ecke des großen Wasserauffangbeckens oder Wasser-Reservoirs des Dorfes direkt an der Anlagengrenze entnommen. Am Tag vor dem Besuch des Untersuchungsteams forderte ein Vorfall in der Anlage einen Toten und zwei schwer Verletzte nach einer Explosion in einer Abfalltonne, die aus der Arzneimittelproduktionsanlage stammte. Es folgten Massendemonstrationen von Arbeitern wegen der Sicherheitsmängel und Unzulänglichkeiten seitens der Eigentümer. Das Untersuchungsteam erfuhr durch einen Informanten, dass sich Hetero außergerichtlich mit der Familie des getöteten Mannes geeinigt hat, aufgrund der Vermittlung der Dorf-Oberen, die auf der Gehaltsliste des Unternehmens stehen. So sollte ein Gerichtsprozess und ein etwaiges Eingeständnis von Fahrlässigkeit oder weiteren Schadenersatz seitens Hetero vermieden werden - ein übliches Vorgehen. Der Informant behauptete auch, das Werk zahle „inoffiziell“ 5.000 INR pro Monat an die Polizei für Schutz. Als das Team am Haupteingang der Fabrik vorbeifuhr, wurden draußen parkende Einsatzwagen der Sicherheitspolizei beobachtet.

Bloomberg

MarketsTechPursuitsPoliticsOpinionBusinessweek

BREAKING NEWS

UK's FTSE 100 Stock Index Reaches Intraday Record

12:00 AM

Why the FDA Is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet

by Bloomberg News

October 28, 2015 – 10:00 PM GMT



Bloomberg Markets

MarketsTechPursuitsPoliticsOpinionBusinessweek

China Drug Sales to the U.S. Grow Despite Safety Concerns at Home

by Bloomberg News

August 29, 2016 – 5:00 PM BST

the

pharmaletter

Up to date news for the Pharmaceutical and Biotechnology industries

HOME NEWS IN DEPTH VIDEO CONFERENCE ROUNDUP FOCUS ON EVENTS COMPANIES REPORTS

YOU ARE HERE HOME > BIOTECHNOLOGY

China's API industry is leading world production says new report

05-06-2014 Comments

China's chemical drug preparation industry and active pharmaceutical ingredient (API) industry recorded...

To continue reading this article and to access exclusive features, interviews, round-ups and commentary from the sharpest minds in the pharmaceutical and biotechnology space you need to be logged into the site and have an [active subscription or trial subscription](#). Please [login](#) or [subscribe](#) in order to continue reading. Claim a week's trial subscription by signing up for free today and receive our daily pharma and biotech news bulletin free of charge, forever.

[Biotechnology](#) [Business Finance](#) [China](#) [Production](#)

THE HANS INDIA

IMAGE GALLERYTRENDING NOWTODAY'S NEWSPAPER

HOMEAPTELANGANANATIONNRIWORLD BUSINESS CINEMA SPORTS CRIME LIFE STYLE EDITOR'S DESK THE HANS

AND 24/7 SUPPORT TO HELP YOU ALONG

HomeNews Analysis

Rampant pollution in Hyderabad industrial areas

By Prabala Naveen Reddy | THE HANS INDIA | 01 Jun 2015 11:11 AM PM IST

DISCUSS

India News

BJP

Elections

Party



On the UN-declared World Environment Day on June 5, observed the world over, it has become a ritual to think of the most contaminated sites, from the point of view of environmental degradation. One such patch on the face of the Earth is located on the outskirts of the Hyderabad city at Patancheru – Bollaram Industrial Estates, where more than 200 pharmaceutical manufacturing units are located, contributing 30% of India's bulk drug exports and likewise earning the much sought after foreign exchange for the State exchequer.

Smart Owner

MARKET PRICE: ₹ 1450 / sq.ft. SMARTOWNER PRICE: ₹ 1020 / sq.ft.

LATEST IN THIS SECTION

I'm an open book: Bella Thorne

Every actor is dispensable: Pankaj Thakker

The Stage Season 2 contestants creating a...

Chanderi in western avatar

An Italian affair on Day 1

FROM THE WEB

Discover the Mattress Sensation that Changed the Way...

Grepolia: Are you ready to conquer Ancient Greece?...

FiercePharma

A FierceMarkets Publication

DDF 2016FierceBiotechJobsResou

PHARMA

MANUFACTURING

MARKETING

PHARMA ASIA

ANIMAL HEALTH

DRUG DELIVERY

VACCINE

Manufacturing

FDA finds China manufacturing plant full of holes, chipped paint and insects

by Eric Palmer | Aug 31, 2016 3:10pm



FINANCIAL TIMES

HOMEWORLDUKCOMPANIESMARKETSOPIINOPINIONWORK & CAREERSLIFE & ARTS

Special Report: Responsible Investing

Pollution puts pharmaceutical supply chains under the spotlight

Rivers of shame spur manager to take action



THE ECONOMIC TIMES

Pharmaceuticals

Trade Forex High leverage

Start Now

Plus500

HomeIndustryAutoBankingFinanceCom. ProductsEnergyInt'l Goods/SecHealthcare/BiotechServicesMore

Search for News, Stock Quotes & VIX

MARKET STATS

SENSEX 27,673 ▲ 30.49

NIFTY 50 8,983 ▲ 10.05

GOLD (MC) (Rs/10g) 29,679.00 ▼ 30.00

USDINR 66.71 ▼ -0.22

CREATE PORTFOLIO

CHOOSE LANGUAGE

LIVE TV

Booking.com

Copenhagen Imperial Hotel

Copenhagen Waldorf Astoria

Copenhagen Hotel Royal Copenhagen

From £118.32

From £78.90

From £108.16

RELATED ARTICLES

Boehringer Ingelheim India and Lupin enter agreement to market diabetes drug

Tap 'positive energies' in Sino-India ties: China to media

Prohibition key to India competing with China: Nishith Kumar

SPOTLIGHT

India relies on China for 90 per cent of drug raw materials

By Soma Das, ET Bureau | Updated Oct 29, 2014, 03:43 AM IST

NEW DELHI: Imagine a situation where an Indian soldier's medical kit is running out of essential drugs on a battle front. This may sound like a figment of imagination, but given India's acute dependence on China for key ingredients (active pharma ingredients) for several essential drugs including several antibiotics, the prospect of such a scenario isn't all that remote. India depends heavily on imports — over 90% — from China for many key raw materials (mostly intermediates and some active pharma ingredients) that go into the making of at least 15-odd essential drugs, reckons a Boston Consulting Group (BCG) and Confederation of Indian Industry (CII) report reviewed by ET.



FINANCIAL TIMES

HOMEWORLDUKCOMPANIESMARKETSOPIINOPINIONWORK & CAREERSLIFE & ARTS

Ranbaxy Laboratories + Add to myFT

Indian drugs: not what the doctor ordered

US regulators have banned imports from 39 laboratories in credibility crisis

Bitter pill

US approvals of generics from India



TEIL 3

Die Lieferkette

Dieser Bericht hat bisher gezeigt, wie durch nicht standardgerechte Produktionsbedingungen und mangelnde Abfallbehandlung in Antibiotikafabriken in Indien arzneimittelresistente Bakterien erzeugt werden, die die menschliche Gesundheit und die Umwelt gefährden. Dies trifft allerdings nicht nur auf Indien zu. Denn tatsächlich werden bei 90 Prozent der in Indien produzierten Arzneimittel, einschließlich Antibiotika, Rohstoffe und API verwendet, die aus China kommen.⁷⁴ Dort werden sie häufig unter Bedingungen hergestellt, von denen anzunehmen ist, dass auch diese die Verbreitung von Arzneimittelresistenzen fördern und das Leben der Menschen, die in der Umgebung der Werke wohnen und arbeiten, beeinträchtigen.

Der folgende Abschnitt beleuchtet Hintergründe zur Rolle Chinas in der Antibiotika-Lieferkette. Auf Grundlage aktueller Inspektionsberichte werden Unternehmen aufgeführt, die gegen Good Manufacturing Practices (GMP, Gute Herstellungspraktiken) verstoßen haben, und deren Verbindungen mit Pharmaunternehmen in den USA und Europa untersucht. Auch wenn GMP keine Umweltkriterien umfassen, ist die Verletzung dieser Regeln ein guter Indikator für problematische Produktionspraktiken und Verstöße in der Lieferkette. Darüber hinaus wird ein detaillierter, wenn auch unvollständiger Überblick über die globale Antibiotika-Lieferkette unter Einbeziehung von China, Indien, den USA und der EU aufgezeigt. Dieser Überblick ist das Ergebnis der Analyse offizieller Datenbanken, Zollunterlagen, Unternehmensinformationen, Berichten von Überwachungsstellen und einer Untersuchung vor Ort in China im Dezember 2015 und Juni 2016. Diese beweist, dass verschiedene Regionen, die Arzneimittel für den Weltmarkt liefern, ein permanentes Problem mit einer anhaltenden Umweltverschmutzung haben. Zusammen mit den Informationen über die Umweltbelastung in der Umgebung von chinesischen Produktionsanlagen ist das Gesamtbild, das von der Antibiotika-Produktion entsteht, alarmierend.

1. Schlechte Produktionspraktiken: Die Rolle Chinas in der Antibiotika-Lieferkette

Den Weg eines Arzneimittelprodukts von der Fabrik bis in das Apothekenregal nachzuverfolgen, stellt aufgrund der Komplexität und Undurchsichtigkeit der pharmazeutischen Lieferkette eine echte Herausforderung dar. Die Auswirkungen eines Arzneimittelprodukts auf die Umwelt zu bemessen ist nahezu unmöglich. Die gesetzlichen Regelungen in den USA und der EU in Bezug auf die Produktionspraxis (GMP) konzentrieren sich auf Arzneimittelsicherheit, verpflichten jedoch die Unternehmen gegenwärtig nicht zur Umsetzung von Umweltschutzmaßnahmen während des Produktionsprozesses. Diese obliegen, genau wie die Arbeitsbedingungen, allein dem Gastland und dem produzierenden Unternehmen. Produktionseinrichtungen in Indien und China, die auf westliche Märkte exportieren, werden daher regelmäßig auf Einhaltung der GMP untersucht, doch diese Inspektionen können ein Werk nicht für Umweltverschmutzung, fehlende Abwasserreinigung oder andere Umweltprobleme bestrafen. Selbst wenn es Umweltregulierungen gibt, fehlt es oft an der Überwachung und Durchsetzung dieser Regeln, die einzig in Händen der lokalen Behörden liegen. Im Falle der Antibiotika-Produktion sollte das Problem der Umweltverschmutzung allerdings besonders ernst genommen werden, da es in Form von AMR Konsequenzen hat, die über nationale Grenzen hinausgehen.

Wenn auch GMP-Inspektionen nur einen kleinen Ausschnitt der Bedingungen in pharmazeutischen Anlagen zeigen, betonen Berichte der amerikanischen FDA und der europäischen medizinischen Untersuchungsstellen oft ernste Defizite in chinesischen Produktionsanlagen, auch von solchen, die Antibiotika-Wirkstoffe nach Indien, in die USA und an europäische Unternehmen liefern. Grund genug, sich über Arzneimittel, die wir importieren, ernsthafte Gedanken zu machen.

Die chinesischen Exporte von Pharmazie-Produkten und Nahrungsergänzungsmitteln sind 2015 weltweit um drei Prozent auf 56 Milliarden Dollar gestiegen. Fast 5.000 Arzneimittelfabriken beliefern den einheimischen Markt, über 500 Produktionsstätten sind für den Vertrieb in die USA registriert.⁷⁵ Nach offiziellen Statistiken beliefen sich die EU-Importe an Pharmazeutika aus China 2015 auf 2,8 Milliarden Dollar.⁷⁶ Nicht berücksichtigt sind die Importe indischer Pharmazieprodukte, die mit chinesischen Rohstoffen und API hergestellt wurden. China ist aktuell der weltgrößte Exporteur für pharmazeutische Wirkstoffe (engl. Active Pharmaceutical Ingredients - API)⁷⁷, beliefert über 50 Prozent des Weltmarktes⁷⁸ und ist weltweit die Nummer Eins unter den Herstellern von Penizillinsalzen⁷⁹. Über 80 Prozent der in China hergestellten Penicillinsalze werden nach Indien exportiert⁸⁰, wo sie zu Endprodukten weiterverarbeitet und auf andere Märkte rund um die Welt exportiert werden. In den vergangenen Jahren haben sich chinesische Unternehmen darum bemüht, sich einen größeren Marktanteil bei den Fertigprodukten unter den Arzneimitteln weltweit zu sichern.⁸¹

Da China eine so entscheidende Rolle in den globalen Arzneimittellieferketten spielt, haben die Überwachungsagenturen der Branche stets ein wachsames Auge auf Vorkommnisse im Arzneimittel-Produktionssektor des Landes. In einer Analyse vom Januar 2016 nannte die Branchenpublikation Pharma Compass die von China ausgehende Gefahr der Antibiotikaresistenz in Verbindung mit den Bedenken bezüglich der Nichteinhaltung von Good Manufacturing Practice (GMP) an chinesischen Produktionsstandorten als die "zwei wesentlichen Gefahren für den Bestand der Lieferkette von China."⁸²

Chinesische Hersteller machten wiederholt wegen Verletzung von GMP-Regeln oder aufgrund ihrer völlig unzureichenden Umweltstandards Schlagzeilen. Im Juni 2015 veröffentlichte die Online-Kampagnen-Organisation SumOfUs Untersuchungen zu einer Serie massiver 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"⁸³ zeigt, wie große Pharma-Unternehmen einschließlich Pfizer, Teva und McKesson Antibiotika von einigen dieser Standorte bezogen hatten. Dazu gehörten unter anderem:

- United Laboratories – TUL (Bayannur, Innere Mongolei und Chengdu, Provinz Sichuan)
- Shandong Lukang (Jining, Provinz Shandong)
- North China Pharmaceutical Company – NCPC (Shijiazhuang, Provinz Hebei)
- Pharmakonzern CSPC (Shijiazhuang, Provinz Hebei)
- Sinopharm WeiQida (Datong, Provinz Shanxi)
- Pharmakonzern Harbin (Harbin, Provinz Heilongjiang)
- Tonglian Group (Hulun Buir, Innere Mongolei)
- Inner Mongolia Changsheng Pharmaceutical Co. Ltd. – früher Werk Shiyao Zhongrun des Pharmakonzerns CSPC (Hohhot, Innere Mongolei)

Allein 2015 erhielten rund 80 chinesische Produktionsstätten das so genannte Formblatt 483 der amerikanischen FDA, das Unternehmen Verstöße im Herstellungsprozess bescheinigt.⁸⁴ Dazu gehören Fabriken, die multinationale Arzneimittelunternehmen, und in einigen Fällen Joint Ventures mit US-amerikanischen und europäischen Unternehmen, beliefern.

Ende 2015 bekam zum Beispiel das Werk Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. in Taizhou, Provinz Zhejiang, das auch Unternehmen wie Hospira (gehört jetzt zu Pfizer) und Merck & Co. beliefert⁸⁵, US-Importverbot für seine Produkte, Antibiotika inklusive, nachdem bei einer Inspektion durch die FDA verschiedenste Defizite bei der Produktion festgestellt worden waren⁸⁶. Zhejiang-Hisun ist Teil eines 300-Millionen-Dollar-Joint-Ventures mit Pfizer (Hisun-Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd.), das im September 2012 zur Entwicklung, Herstellung und Vermarktung eines breiten Portfolios von Produkten, einschließlich Medikamenten zur Behandlung von Infektionskrankheiten, geschlossen wurde.⁸⁷

Im Januar 2016, wenige Monate nach dem Importverbot für Zhejiang-Hisun, untersagte die FDA US-Importe sämtlicher Antibiotika und Arzneimittel für die Behandlung von Mensch und Tier, die im nicht weit entfernten Werk Zhejiang Hisoar in Taizhou hergestellt wurden⁸⁸, wieder unter Verweis auf die Nichteinhaltung der GMP-Regeln⁸⁹. Zhejiang Hisoar ist bekannt für die Produktion von Antibiotika wie Clindamycin⁹⁰ und beliefert nach eigenen Angaben Unternehmen wie Pfizer, BASF, Sanofi und Novartis mit Arzneimitteln⁹¹. Laut Berichten von Bloomberg zeigen Inventurunterlagen aus dem Jahr 2012, dass Hisoar eine 20-Jahres-Vereinbarung über die Lieferung von Antibiotikaprodukten an Pfizer Asia Manufacturing Pte Ltd., ein Tochterunternehmen des in New York ansässigen Arzneimittelherstellers, hat.⁹² Darüber hinaus zeigen Firmenunterlagen, dass Zhejiang Hisoar 2008 eine "strategische Produktionsallianz" mit dem deutschen Pharmariesen Boehringer Ingelheim geschlossen hat. Als Gegenleistung für die Expertise und die technische Unterstützung durch Boehringer wurde vereinbart, dass Zhejiang Hisoar speziell für Boehringer Ingelheim am neuen Standort in Chuannan, Provinz Zhejiang, in neue Produktionsanlagen investieren würde.⁹³

Auch EU-Inspektoren gingen hart gegen Verstöße an chinesischen Standorten der Arzneimittelproduktion vor. Inspektoren aus Rumänien wiesen 2015 dem Werk TUL (The United Laboratories) in Zhuhai, Provinz Guangdong, das sich als der weltgrößte Hersteller des Antibiotikums Amoxicillin bezeichnet, die Nicht-Einhaltung von GPM nach. Dem Werk wurde daraufhin die Zulassung zum Vertrieb von sterilem Amoxicillin-Natrium, steriler Kaliumclavulansäure und Gemischen mit sterilem Amoxicillin-Natrium und Kaliumclavulansäure in den EU-Markt entzogen.⁹⁴ Eine beschränkte Genehmigung wurde für die Verwendung dieser Produkte in spezifischen medizinischen Wirkstoffen in Rumänien, Frankreich und Großbritannien erteilt⁹⁵.

TUL ist einer der größten Antibiotikahersteller Chinas. Das Unternehmen ist auf den Cayman-Inseln registriert und verfügt über mindestens sechs Produktionsstandorte in China, einschließlich seines Werkes in Zhuhai, das in sieben Produktionsanlagen jährlich tausende Tonnen von Antibiotika herstellt. Es hat außerdem Werke in der Inneren Mongolei und in Chengdu, Provinz Sichuan, die beide im Bericht "Bad Medicine" von SumOfUs auftauchen. Das TUL-Werk in der



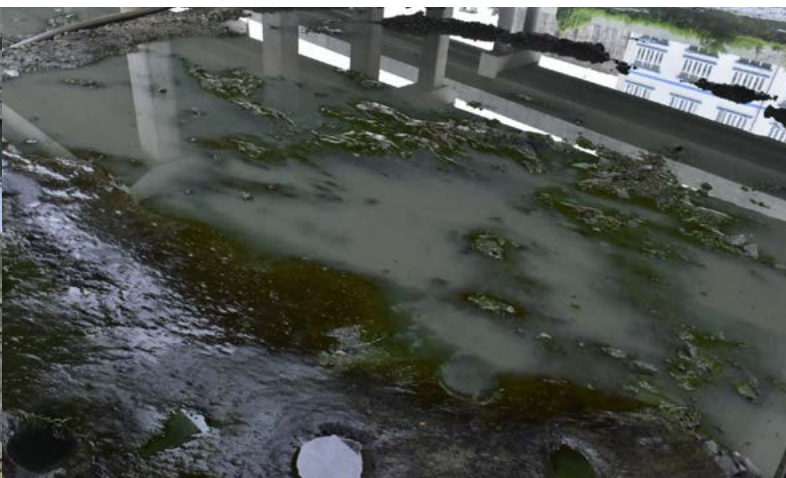
Schmutzwasser fließt an der Oberfläche flüßabwärts der Yuin Market und Shenyuan Pharmaceuticals Firmen, Zhuhai



Das Abwasserrohr eines Hauses in Zhuhai wird in einen offenen Abwasserkanal ausgeleitet



Zwei Ausläufe (einer groß, einer klein) aus den Wänden der Zhuhai United Laboratories. Sie leiten Abwasswer direkt in den Nanpai River



Verschmutzte Mündung der Flüsse Nanpai und Beipai, unter der Provinzstraße S3211. Das im Wasser gespiegelte Gebäude sind die Zhuhai United Laboratories

Inneren Mongolei wurde wiederholt in den Medien erwähnt und von den örtlichen Behörden wegen unsachgemäßen Abfallmanagements einschließlich Abwasserentsorgung in den Wuliangsuhai-See verfolgt. 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. Abwasser wurde außerdem über Bewässerungsgräben mit Verbindung zum Gelben Fluss entsorgt.⁹⁶

Dem TUL-Jahresbericht 2015 zufolge erhielt das Unternehmen "Bonus-Subventionen" in Höhe von 29.986.000 Hongkong-Dollar zur „Unterstützung chinesischer Tochterunternehmen bei der Entwicklung einer umweltfreundlichen Produktion, der Vermeidung von Umweltverschmutzung, der Steigerung der Exporte und der Entwicklung von Hochtechnologie“⁹⁷. Im Oktober 2015 wurde den Zhuhai United Laboratories von der Provinz Guangdong der Ehrentitel "Sauberes Produktionsunternehmen" verliehen. Trotzdem stellte sich bei einem Besuch der Zhuhai United Laboratories im Jahr 2016 heraus, dass die Umgebung des Werkes alles andere als sauber ist.

Unsere Inspektoren beobachteten "eine verdreckte Szenerie mit schwarzem, übel riechendem und öligem Wasser" in der Gegend rund um das Werk. Am Zusammenfluss der Flüsse Nanpai und Beipai ganz in der Nähe des Fabrikstandortes

war die Gewässeroberfläche mit einer schwarzen Schlammschicht bedeckt. Das Team beobachtete einen dampfenden Abwasserabfluss, aus dem Abwasser mit weißem Schaum floss, und konnte den "schrecklich intensiven Geruch" aus der Ferne riechen. Über eine Strecke von 400 bis 500 Metern befinden sich entlang dieses Flussabschnitts alle zehn Meter Abflussrohre. Am Ufer gegenüber der Nordost-Ecke des Werks von The United Laboratories sahen sie weißen Schaum auf der Flussoberfläche und bemerkten den "unbeschreiblichen" Geruch.

Das Werk Zhuhai von United Laboratories liegt im Wissenschafts-, Technik- und Industriegebiet Sanzao, einem der größten Zentren der Pharmaproduktion in der Provinz Guangdong. Einwohner von Sanzao beklagen, dass das Wasser trotz verschiedener Versuche, die Umweltverschmutzung in der Umgebung des Flusses Beiwei in den Griff zu bekommen, verschmutzt und geruchsbelastet ist. Der Gemeindeverwaltung Sanzao zufolge entsorgen einige Werke immer noch heimlich Abwasser in den Fluss. Die Verwaltung und die lokale Abteilung Umweltschutz haben versprochen, ein stärkeres Umweltmanagement, mehr Inspektionen und Regeln durchzusetzen, um der illegalen Abwasserentsorgung ein Ende zu bereiten. Unserer Quelle zufolge gibt es nur ein Abwasserklärwerk in der Region, und dieses verfügt nicht über die Kapazitäten, um die großen Abwassermengen aus allen Fabriken im Einzugsgebiet zu behandeln, und hat daher "praktisch keine Funktion".

Fallstudie:

Eine fruchtbare Umgebung für Superbugs? Recherche zu Behauptungen, dass unbehandelte Produktionsabfälle aus Antibiotika-Werken in China zu Düngemittel verarbeitet werde



Bei der Fermentation von Antibiotika entstehen große Mengen an Rückständen. Pharmazeutische Restprodukte werden nach dem chinesischen National Hazardous Wastes Catalogue⁹⁸ als gefährlich eingestuft. Das bedeutet, sie müssen verbrannt oder so vergraben werden, dass sie strikt "keimfrei, deaktiviert, zerstört und frei von Gefahren" sind. Hersteller entscheiden sich aufgrund der Kosten selten für die Verbrennung, sondern setzen Reststoffe häufig anderweitig wieder ein.

Vor 2002 verarbeiteten chinesische Pharmahersteller die Reststoffe aus der Antibiotika-Produktion allesamt zu Futtermittelzusätzen, die nachfolgend auf dem freien Markt verkauft wurden, wo wegen der hohen Protein- und Antibiotikagehalts der Produkte eine hohe Nachfrage danach herrschte. Im Februar 2002 wurde dieser Verwendungszweck von der chinesischen Regierung offiziell verboten.⁹⁹ Seither ist Berichten zufolge die Umwandlung der Antibiotika-Reststoffe in Düngemittel die bevorzugte Lösung der Pharmaproduzenten, um die Reststoffe zu entsorgen, ein aus Expertensicht für Umwelt und die menschliche Gesundheit hochproblematisches Vorgehen. Das Fehlen einschlägiger Gesetze oder Regelungen über Düngemittel bietet den Unternehmen jedoch ein rechtliches Schlupfloch, das sie nur zu gerne nutzen.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co. ist der selbsternannte "führende Hersteller von Antibiotikaprodukten in China", der eine breite Palette von Antibiotika-API und Zwischenprodukten herstellt.¹⁰⁰ Das Unternehmen kam wegen der Entsorgung antibiotikahaltiger Abwässer in die Umwelt unter Beschuss: 2014 enthüllte der chinesische Staatssender CCTV, dass Abwasser aus einer der Produktionsanlagen des Unternehmens über 50.000 Nanogramm Antibiotika pro Liter enthielt, etwa das Zehntausendfache der in sauberem Wasser vorhandenen Konzentration.¹⁰¹ Literaturrecherche, Vor-Ort-Besuche in einem der Lukang-Werke und Interviews mit Anwohnern, die im Sommer 2016 für den vorliegenden Bericht durchgeführt wurden, deuteten darauf hin, dass das Unternehmen seit einigen Jahren auch Feststoffabfälle aus der Arzneimittelproduktion zum Einsatz als Düngemittel verkauft.

Dieser Verdacht scheint sich durch offizielle Unterlagen zu bestätigen. Ein Assessment der lokalen Umweltschutzbehörde zur Umweltbelastung durch Tierantibiotika in Mengen von 12.000 Tonnen pro Jahr durch Lukang zeigt, dass Lukang einen Vertrag über die Entsorgung gefährlicher Abfälle mit dem Unternehmen Jining Lite Biotechnology Co. Ltd. für die Entsorgung von Fermentationsabfällen unterschrieben hat.¹⁰² "Lite" ist ein Unternehmen, das Düngemittel und Futter herstellt.¹⁰³

In den Werbematerialien eines anderen Düngemittelherstellers, Shandong Jining Jishan Biotech Co. Ltd., wird behauptet: "Unser Produkt wird von Spezialisten des Boden- und Düngemittelinstituts der Akademie für Agrarwissenschaft Shandong entwickelt (...) zu den Hauptbestandteilen gehören Sojabohnenmehl, pharmazeutische Reststoffe von Lukang Pharmaceutical (...) speziell hergestellter (...) grüner, umweltfreundlicher, krankheitsresistenter, organischer Agrardünger zur Direktausbringung ohne Unterpflügen."

Auf einem Düngemittelmarkt in der Stadt Shouguang, Provinz Shandong, einem großen Zentrum der Gemüseproduktion, wurden unseren Prüfern Düngemittelsäcke gezeigt mit der Aufschrift "Yuanhong Pai Soy Bean Meal Organic Fertilizer" (dt. Yuanhong Pai organischer Sojamehldünger). Auf der Rückseite der Säcke war zu lesen: "Zu den Bestandteilen gehören Rohstoffe aus Lukang [Corporation] (ualitäts-Sojamehl, tierisches Protein) und Humus, Eigenschaften unter anderem: Erhöht die Widerstandsfähigkeit der Pflanzen gegen Krankheiten, reduziert ihre Krankheitsanfälligkeit".

Der Ladeninhaber sagte dem Team, dass es in der Gegend 40 Läden gebe, die denselben Dünger verkaufen. Täglich werden Millionen von Tonnen Gemüse aus Shouguang an Orte in ganz China sowie auf Märkte in Übersee geliefert.



Online Produktliste für Düngemittel, die u.a. 'pharmazietushce Rückstände von Lukang Pharmaceuticals' enthalten



Abgestorbene Vegetation im Flussbett nahe der Zhuhai United Laboratories Produktion in Guangdong, China.

National Agency for Medicines and Medical Devices

Report No: *NCF/011/RO*

STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer¹

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Romania confirms the following:
The manufacturer: **ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO., LTD**
Site address: **Sanzao Science & Technology Park, National Hi-Tech Zone, Zhuhai, Guangdong, 519040, China**

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2015-04-02** , it is considered that **it does not comply with the Good Manufacturing Practice** requirements referred to in

- The principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC .

¹ The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

2. Die Lieferkette von China nach Indien und auf den Weltmarkt

Die globalen Lieferketten von Medikamenten sind bewusst intransparent und nicht öffentlich zugänglich. Daher ist es unmöglich, mehr als einen fragmentierten Überblick zu den Quellen und dem Ende der Lieferketten von bestimmten Pharmazieprodukten zu geben. Die vorliegenden Informationen in diesem Kapitel stammen aus der Recherche und Datenanalyse folgender öffentlich zugänglicher Quellen:

EudraGMPD Datenbank¹⁰⁴:

Die EudraGMPD Datenbank wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) betrieben. Sie ist eine Datenbank für Herstellungs- und Einfuhrerlaubnisse von Pharmaunternehmen sowie für GMP-Inspektionsberichte und GMP-Zertifikate. Zugang haben alle EEA Mitgliedsstaaten (EU plus Island, Liechtenstein und Norwegen). Bürger können nur Informationen aus der Datenbank erhalten, die nicht aus persönlichen oder wirtschaftlichen Interessen als geheim gelten.¹⁰⁵ Die Mitgliedsstaaten stellen Daten in die EudraGMDP Datenbank ein, sofern sie diese selbst erhalten. Die Datenbank informiert zwar über die Produktionsstätten von Importeuren in die EU aus Drittstaaten, ist jedoch unvollständig was die Informationen von Behörden in der EU angeht, da nicht alle nationalen Behörden ihre Registrierungsdaten vollständig oder rechtzeitig einpflegen. Besonders auffallend ist, dass es sehr wenige Informationen über Importe nach Frankreich und Deutschland gibt.¹⁰⁶

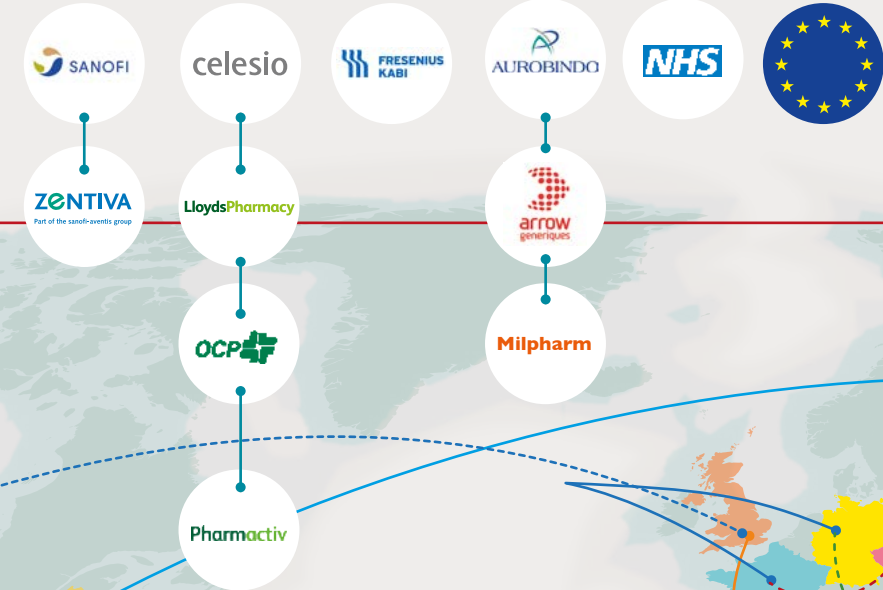
US Zollinformationen über die Internetseite Port Examiner¹⁰⁷:

Über diese Internetseite kann man Einfuhrprotokolle bestimmter Schiffsloadungen einsehen, die zu US-amerikanischen Häfen transportiert werden. Die Informationen enthalten Frachtbriefe und Zollerklärungen, die Auskunft über die Identität und die Adresse der Firma geben (bei Pharmazieprodukten bis hin zum Produktionsort), welche die Fracht verschickt, sowie eine Beschreibung der Frachtgüter (APIs sind mit deren spezifischen API Namen beschrieben) und deren Gewicht.

Indian Central Drugs Standards Control Organisation (CSDCO):

Die Internetseite der indischen Regierung wird vom indischen Gesundheitsministerium betrieben. Nutzer haben Zugang zu Import-Export-Datenbanken, die Informationen bereitstellen über pharmazeutische Substanzen (inklusive Antibiotika), die nach Indien importiert werden¹⁰⁸, wie auch über indische Firmen, die eine Exportberechtigung in die EU haben¹⁰⁹. Die Datenbank enthält die Namen und Adressen von Firmen und sogar deren genauen Produktionsstättenbezeichnungen sowie Informationen über Beginn und Ende der Exportlizenz.

1000000

☐

DIE GLOBALE ANTIBIOTIKA LIEFERKETTE

Fallstudie:
Aurobindo Pharma



Aurobindo Pharma ist in Hyderabad, Indien, angesiedelt und hat sowohl direkte als auch indirekte Verbindungen zu chinesischen und westlichen Exportmärkten. Daher ist diese Firma ein passendes Beispiel für einen Arzneimittelproduzenten, der sowohl geographisch an allen wichtigen Orten eine Rolle spielt, als auch in allen Abschnitten der globalen Lieferkette von Antibiotika. Dieses Kapitel zeigt unter Berücksichtigung der Informationen aus Kapitel 2 einige dieser Verbindungen auf.

Nach der Analyse jüngerer indischer Importlizenzen durch die Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) haben die Produktionsanlagen Unit V und VI von Aurobindo in Patancheru am Stadtrand von Hyderabad eine Lizenz zum Import von Ceftriaxon-Natrium, einem Cephalosporin-Antibiotikum, vom Werk Datong, Provinz Shanxi, des Pharmaunternehmens Sinopharm Weiqida.¹¹⁰ In den vergangenen Jahren war Sinopharm Weiqida in Datong wiederholt in die Kritik der örtlichen Umweltschutzbehörde geraten. 2013 kam das Unternehmen wegen der Entsorgung von 30.000 Tonnen Schwarzschlamm in den Fluss Sanggan südlich von Datong unter Beschuss, wobei der größere Teil des Schlamms Abwasser aus der Pharmaproduktion war. Bei einer Abfallbehandlungsanlage, die mehrere Tochterunternehmen von Sinopharm nutzten, wurde auch festgestellt, dass die Anlage Abwasser in den Fluss Yuhe entsorgte.¹¹¹ Im Jahresbericht von 2016 meldet Aurobindo eine Teilhaberschaft von zehn Prozent an der Firma Sino-Pharma Group Datong Weiqida zusätzlich zum vollen Besitz der chinesischen Firma All Pharma (Shanghai) Trading Company Ltd¹¹², die „verantwortlich ist für das gesamte Geschäft im chinesischen Festland“.¹¹³

Aurobindo hat auch Ceftriaxon aus einem Werk der Zhuhai United Laboratories in Guangdong bezogen, einem weiteren stark verschmutzten Standort, der weiter oben näher beschrieben wurde.¹¹⁴ Betrachtet man die Exportmärkte so hat Aurobindo eine beachtliche Präsenz in den USA, sowohl durch eigene Marken als auch durch Marken seiner Kunden. Die Zollstatistik zeigt viele Exporte vom Aurobindo-Werk in Hyderabad in die USA. Beispielsweise traf im Juli 2016 eine Lieferung von über neun Tonnen des Antibiotikums Amoxicillin-Clavulansäure von der Aurobindo-Anlage Unit VII in Polepally, einem Standort, der im vorhergehenden Abschnitt als Hort für arzneimittelresistente Bakterien benannt wurde, in der US-amerikanischen Aurobindo-Niederlassung Aurobindo Pharma USA, Inc. ein.¹¹⁵ Im April 2015 wurden über acht Tonnen Amoxicillin-Clavulansäure von der Aurobindo-Anlage Unit VII direkt an den US-amerikanischen Pharmahändler-Riesen McKesson geliefert, zu dessen Großabnehmern auch der Einzelhandelsriese CVS gehört.¹¹⁶ Die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure wird zur Behandlung einer Reihe von Infektionen eingesetzt, unter anderem bei Sinusitis, Lungenentzündung, Ohrinfektionen, Bronchitis, Harnwegsinfekten und Hautinfektionen. Die Aurobindo-Anlagen Unit III, V und XII in Bachupally sowie Unit VI in Chitkul exportieren ebenfalls häufig Antibiotika an McKesson. All diese Anlagen liegen nicht weit entfernt von der kritisch belasteten Region Patancheru am Rande von Hyderabad, die in Teil 2 des vorliegenden Berichts behandelt wurde.

Aurobindo hat auch zahlreiche Verbindungen zu EU-Märkten, sowohl in Form eigener Niederlassungen als auch durch Arzneimittellieferungen an Dritte. In Frankreich werden Aurobindo-Produkte unter den Markennamen Arrow Génériques vertrieben. In Großbritannien werden sie unter verschiedenen Marken vermarktet, unter anderem unter Milpharm Ltd., Actavis, Arrow und Aurobindo. In ganz Westeuropa (insbesondere in Frankreich, Italien, Spanien, Portugal, Belgien, Deutschland und den Niederlanden) vertreibt Aurobindo, seit der Übernahme der europäischen Niederlassungen von Actavis im Jahr 2014, in Indien hergestellte Arzneimittel unter der Marke Actavis.¹¹⁷ Über diese verschiedenen Marken vertreibt Aurobindo seine Produkte an viele Großekäufer von Antibiotika, unter anderem an den britischen National Health Service, die französische Santé Publique und an private Krankenhausketten in Deutschland.



Auf Anfragen im Rahmen des Informationsfreiheitsgesetzes im Sommer 2016 wurde aufgedeckt, dass Antibiotika unter den Markennamen Milpharm, Actavis, Arrow und Aurobindo vom Barts Health NHS Trust und vom Cheshire & Wirral Partnership NHS Trusts eingekauft werden. Barts Health NHS Trust führt Milpharm (für Cefalexin, Co-Amoxiclav, Flucloxacillin sowie Valaciclovir) unter seinen gelisteten Zulieferern. Der Cheshire and Wirral Partnership NHS Trust kauft Co-Amoxiclav bei Aurobindo sowie Cefalexin bei Arrow Generics und Amoxicillin, Azithromycin, Levofloxacin, Lymecyclin, Metronidazol, Penicillin, Oxytetracyclin, Trimethoprim, Chloromenical, Doxycyclin, Flucloxacillin, Dapsone und Co-Trimoxazol bei Actavis ein.

Zusätzlich zum Vertrieb seiner eigenen Markenprodukte exportiert Aurobindo auch API an Drittimporteure in der EU. Die Aurobindo-Anlage Unit I im Medak Distrikt am Rande von Hyderabad erscheint zum Beispiel in EU-Import-Registrierungen für das Antibiotikum Cefuroxim, ausgestellt an Unternehmen mit Sitz in Griechenland, Zypern und Polen.¹¹⁸

Weitere Verbindungen innerhalb der Lieferkette von Aurobindo sind in der Tabelle auf Seite 35 dargestellt.

NDC 16714-651-01

Ciprofloxacin Tablets, USP 250 mg

PHARMACIST: PLEASE DISPENSE WITH MEDICATION GUIDE PROVIDED SEPARATELY.

30 Tablets

NORTHSTARTM

Pantone Reflex Blue C Pantone 348 C Black

Each film coated tablet contains: Ciprofloxacin hydrochloride equivalent to 250 mg of ciprofloxacin USP.

Usual Dosage: See package insert for Dosage and Administration.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Manufactured for: Northstar Rx LLC
Memphis, TN 38141.
Toll Free: 1-800-206-7821

Manufactured by: Aurobindo Pharma Limited
Hyderabad-500 090, India.

M.L.No.: 19/HD/A/195/F/R

N 3 16714-651-01 9

© 2005 NorthStar Healthcare Holdings

Revised: 04/2015

P 1413451

Batch:

Expiry:

3 N

65862-695-50 5

Each tablet contains: Metronidazole USP 500 mg.

Usual Dosage: See accompanying prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Protect from light.

Dispense in tight, light-resistant, child-resistant containers (USP).

M.L.No.: 22/MN/AP/2009/F/R

NDC 65862-695-50

Metronidazole Tablets USP 500 mg

Rx only 50 Tablets

AUROBINDO

Manufactured for: **Aurobindo Pharma USA, Inc.**
2400 Route 136 North
Dayton, NJ 08810

Manufactured by: **Aurobindo Pharma Limited**
Unit-VII (SEZ)
Mahaboob Nagar (Dt)-509302
India

Batch:

Expiry:

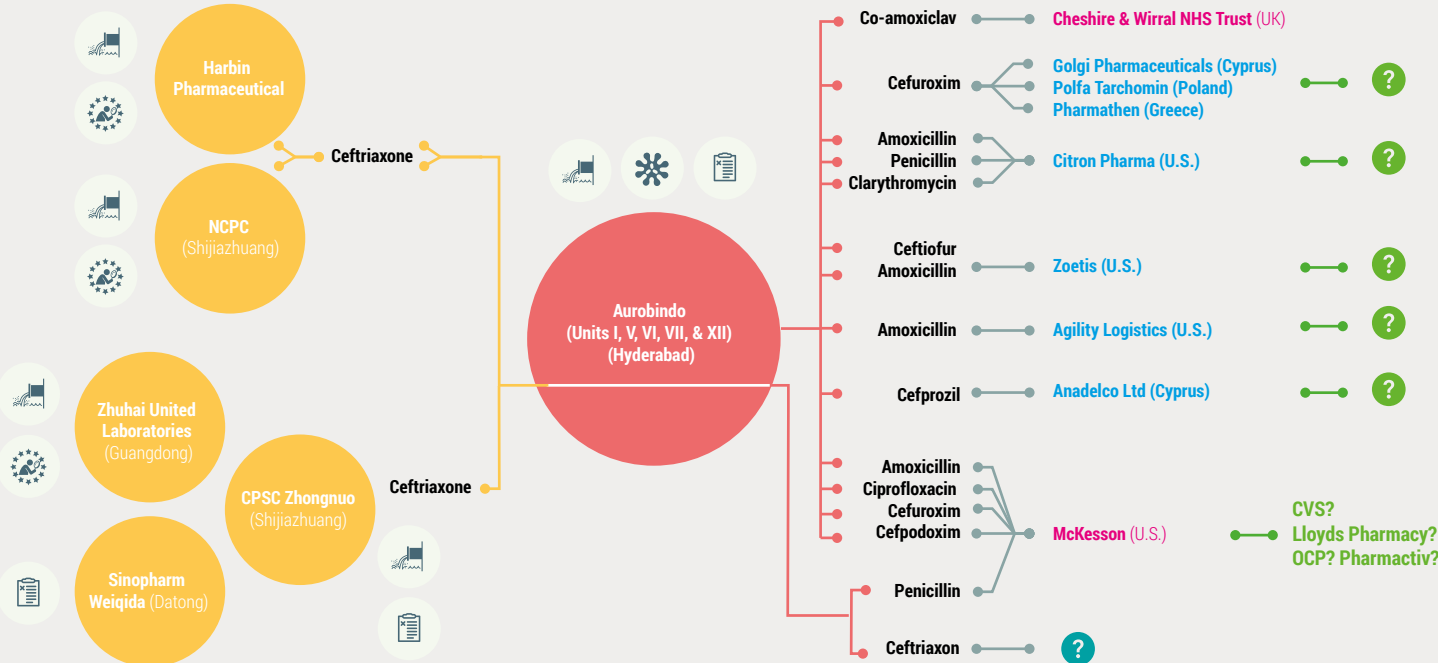
P1413770

a) Ciprofloxacin Antibiotikum hergestellt von Aurobindo und vermarktet von Northstar Rx (eine Tochtergesellschaft von McKesson) für den Verkauf auf dem US-Markt.

b) Metronidazol Antibiotikum hergestellt in der Aurobindo Unit VII in Polepally, Hyderabad. Dieses Antibiotikum wird vermarktet unter der eigenen Marke von Aurobindo für den Verkauf auf dem US-Markt.

ENTWIRRUNG DER GLOBALEN ANTIBIOTIKA LIEFERKETTE

Die hier dargestellten Informationen wurden von einer Reihe von öffentlich zugänglichen Quellen entnommen, wie der Datenbank der Europäischen Arzneimittel Agentur EudraGDM, US Zolldokumenten und indische Import und Export Daten. Es ist nahezu unmöglich die gesamte Lieferkette darzustellen, wenn mehr als zwei Länder beteiligt sind, vor allem wenn nur öffentlich zugänglich Information herangezogen werden können. In Fällen wo es uns möglich war darzustellen, dass ein chinesischer Produzent (A) ein spezifisches API (z.B. Ceftriaxon) an eine indische Firma (B) liefert, und dass Ceftriaxon auch durch (B) an Übersee-Kunden verkauft wird, wurde das für Darstellungszwecke angegeben. Trotzdem ist es uns nicht möglich zu bestätigen, dass es (A) ist, wo Ceftriaxon im Arzneimittel ist, welches durch (C) gekauft wurde.



- Eine Firma, deren Umweltverschmutzung durch Produktionsabfälle aufgedeckt wurde
- Entdeckte antibiotikaresistente Bakterien stammten aus einer oder mehreren Produktionsstätten dieser Firma
- EUGMP Non-Compliance Berichte: ausgestellt an Firmen, die Kontrollen von EU Arzneimittel Behörden nicht bestanden haben. Die folgenden Punkte sind Gründe für Non-Compliance: mangelnde Sterilität; schlechte Dokumentation, Kennzeichnung und Dokumentenverwaltung; mangelhafte Ressourcen für die Arzneimittelherstellung, Aufbewahrung und Transport (Personalschulung, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Materialien); mangelhafte Review- und Rückruf-Prozesse.
- US FDA Formular 483: Ein Formular welches an Firmen übermittelt wird, die durch die Kontrollen der US Lebensmittel und Arzneimittel Behörde fallen. Die Kriterien für das Nichtbestehen solcher Kontrollen sind in der Regulierung „Food Drug and Cosmetic Act (FD&C)“ festgelegt und erstrecken sich auf alle Fälle, wo Arzneimittel in einer Weise verunreinigt oder produziert, verpackt oder gelagert werden, die nachweislich der Gesundheit von Mensch und Tier schaden können. Der Erhalt einer solchen „Form 483“ führt üblicherweise zu einem Importverbot von dieser Produktionsstätte bis Verbesserungsmaßnahmen umgesetzt wurden.





Schlussfolgerung

Der vorliegende Bericht attestiert Indien und China, den weltweiten Hauptlieferanten von Antibiotika und anderen API, eine skandalöse Umweltverschmutzung bei der Antibiotikaproduktion. Bei Vor-Ort-Untersuchungen in Indien konnten wir ein extrem hohes Level von Antibiotikaresistenzen in der Nähe von Arzneimittelfabriken aufdecken. Unsere detaillierten Nachforschungen in China brachten Defizite im GMP-Inspektionssystem ans Licht und enthüllten ein potentiell Risiko das durch das Ausbringen von Düngemitteln, die Antibiotika-Reststände enthalten, entsteht. Schließlich haben wir versucht, einen Teil der hochkomplexen Lieferkette zu entwirren und konnten so Verbindungen zwischen verantwortungslosen Produzenten in Indien und China und bekannten Unternehmen aufzeigen, deren Markenarzneimittel sich in den Regalen europäischer und US-amerikanischer Apotheken stapeln. Unsere Nachforschungen zeigen, dass sich die „Eigenprodukte“ dieser Hersteller in den nationalen Arzneimitteldatenbanken quer durch Europa und die USA wieder finden und direkt an Krankenhäuser verkauft werden. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass staatliche Gesundheitssysteme, die Milliarden in die medizinische Behandlung von Menschen und die Bekämpfung von AMR stecken, gewaltige Summen - direkt oder indirekt - an Unternehmen bezahlen, die durch fahrlässige Produktionspraktiken zur Ausbreitung von AMR beitragen.

AMR hat weltweit bereits sehr kostenintensive Schäden in den öffentlichen Gesundheitssystemen verursacht. Gemeinsam mit den Regierungen der Welt müssen dringende Maßnahmen gegen jede einzelne von Menschen verursachte Quelle der Resistenz, gleich ob menschlichen, tierischen oder industriellen Ursprungs, ergriffen werden. Wird eine dieser Ursachen vernachlässigt, werden wir den Kampf gegen AMR verlieren.

Die Umweltverschmutzung bei der Herstellung von Antibiotika zu beseitigen ist ein erreichbares Ziel im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen. Lange als eine Ursache für AMR ignoriert, erkennen jetzt auch Entscheidungsträger und führende Akteure der Branche, dass Produktionsabfälle dringend unter Kontrolle gebracht werden müssen.

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 legt darüber hinaus nahe, 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”.¹¹⁹

Im Mai 2016¹²⁰ wurde der Abschlussbericht der „Review on Antimicrobial Resistance“ veröffentlicht. Als Reaktion darauf empfahl die britische Regierung im September 2016 ausdrücklich Vorgaben für Maximalkonzentrationen antimikrobieller API-Abfälle, die bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte entstehen, festzulegen. Sie mahnte Pharmaunternehmen API-Emissionen aus selbst betriebenen Produktionsanlagen und aus Produktionsanlagen von Drittlieferanten besser zu kontrollieren sowie die Einrichtung von ordnungsgemäßen Abfallbehandlungsanlagen zur Reduzierung oder Beseitigung von API-Abfällen zu unterstützen.

Ebenfalls im September 2016 veröffentlichte eine Gruppe von großen Pharmaunternehmen einschließlich AstraZeneca, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer und Sanofi eine Industrie-Roadmap (Fahrplan) zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen (Industry Roadmap for Progress on Combating Antimicrobial Resistance). Diese nennt Maßnahmen, die die Umweltbelastung durch die Antibiotikaherstellung reduzieren, als oberste Priorität (siehe rechts). Der Geschäftsführer eines der unterzeichnenden Unternehmen der Roadmap, DSM Sinochem Pharmaceuticals, rief die Branche darüber hinaus dazu auf, sich zu verpflichten, API nur von Herstellern zu kaufen, die die Umwelt nicht verschmutzen, und mehr Transparenz in die Lieferkette bringen.¹²²



Antwort der britischen Regierung auf die “Review on Antimicrobial Resistance”

September 2016¹²⁰

Empfehlung 3. Reduzierung des unnötigen Einsatzes von antimikrobiellen Substanzen in der Landwirtschaft und ihre Ausbreitung in der Umwelt

Empfehlung 3.6. Globale Institutionen und nationale Regierungen und Aufsichtsbehörden sollten evidenzbasierte, umsetzbare Vorgaben für maximale Konzentrationen bei Abfällen antimikrobiell aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe (API) im Zusammenhang mit der Herstellung pharmazeutischer Produkte festlegen.

Empfehlung 3.7. Pharmaunternehmen sollten die Überwachung von API-Emissionen aus selbst betriebenen Produktionsanlagen sowie Produktionsanlagen von Drittlieferanten verbessern und die Einrichtung von ordnungsgemäßen Abfallbehandlungsanlagen zur Reduzierung oder Beseitigung von API-Abfällen unterstützen. Derartige Bemühungen sollten auf freiwilligen, transparenten und überprüfbaren Verpflichtungen basieren, mit einem weltweit einheitlichen Qualitäts-Label für Endprodukte, die auf der Grundlage ökologischer Verantwortung hergestellt wurden.

Industrie-Roadmap für Fortschritte bei der Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen



September 2016¹²²

Wir unterstützen Maßnahmen zur Reduzierung der Umweltbelastung durch die Antibiotikaherstellung und werden:

- i. unsere eigenen Herstellungs- und Lieferketten hinsichtlich guter Praktiken zur Überwachung der Freisetzung von Antibiotika in die Umwelt überprüfen und bewerten,
- ii. einen gemeinsamen Rahmen für den Umgang mit antibiotikahaltigen Abfällen schaffen, der auf bereits vorhandene Anstrengungen wie der Pharmaceutical Supply Chain Initiative - PSCI aufbaut, und damit beginnen, diesen Rahmen bis 2018 auf unsere eigene Produktion und Lieferkette anzuwenden.
- iii. mit anderen Akteuren an der Entwicklung eines praktischen Mechanismus arbeiten, um transparent zeigen zu können, dass unsere Lieferketten die Standards der Rahmenvorgabe erfüllen.
- iv. mit unabhängigen technischen Experten an der Festlegung wissenschaftsorientierter, risikobasierter Vorgaben für Abfallkonzentrationen von Antibiotika und guten Praxismethoden zur Reduzierung der Auswirkungen von Produktionsabfällen auf die Umwelt bis 2020 arbeiten.

Unterzeichnende Unternehmen



• Allergan	• Novartis
• AstraZeneca	• Pfizer
• Cipla	• Sanofi
• DSM Sinochem Pharmaceuticals	• Shionogi & Co., Ltd.
• F. Hoffman-La Roche Ltd., Switzerland	• Wockhardt
• GSK	
• Johnson & Johnson	
• Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, U.S.A.	

EMPFEHLUNGEN FÜR POLITISCHE ENTSCHEIDUNGSTRÄGER

Angesichts der Tatsache, dass viele Faktoren die menschliche Gesundheit beeinträchtigen, fokussieren sich Regulierungsbehörden bei Fragen der öffentlichen Gesundheit darauf, den so genannten "One Health"-Ansatz¹²³ anzuwenden. Umweltfragen wie die Arzneimittelbelastung der Umwelt, und insbesondere deren Beitrag zur AMR, dürfen dabei nicht übersehen werden. Die Europäische Kommission hat verschiedene Studien veröffentlicht, die zeigen, dass Arzneimittelbelastung in der Umwelt ein signifikantes Problem für Ökosysteme und die menschliche Gesundheit darstellt. Zum Zeitpunkt der Entstehung des vorliegenden Berichts, im September 2016, gibt es jedoch noch kein Anzeichen eines Strategischen Ansatzes der Kommission in Bezug auf Arzneiwirkstoffe in der Umwelt, der ursprünglich bereits für 2015 geplant war.

Gesetzgeber in Europa und den USA sollten:

- Umweltkriterien in das GMP-Regelwerk mit einbeziehen, die darauf zielen Produktionsabfälle zu drosseln. In ihrem Bericht vom Dezember 2015 hat die Review on Antimicrobial Resistance empfohlen, dass die GMP möglicherweise Obergrenzen für Konzentrationen gewöhnlicher Antibiotika in Wasser festlegen könnten. Das ist der Ansatz, der aktuell von der britischen Regierung unterstützt wird (siehe Kasten 40). Zusätzlich müssen GMP-Inspektionen verstärkt durchgeführt werden und Herstellern, die die GMP Regeln nicht beachten der Zugang zu den globalen Märkten entzogen werden. GMP-Regeln sind weitgehend harmonisiert und umfassen alle Unternehmen, die API und andere pharmazeutische Produkte in die EU und die USA importieren.
- mehr Transparenz in der pharmazeutischen Lieferkette fordern, indem sie die Unternehmen ersuchen, den Ursprung ihrer Arzneimittel offenzulegen bis hin zu der Fabrik, die die Rohmaterialien produziert hat. Das würde nicht nur der Verbesserung der Produktionspraktiken dienen, sondern auch zu mehr Patientensicherheit beitragen, weil die komplette Nachverfolgung aller pharmazeutischen Produkte über die gesamte Lieferkette sicher gestellt ist.
- Staatliche Investitionen in Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotika, wie sie von der pharmazeutischen Industrie im Januar 2016 gefordert wurden¹²⁴, abhängig gemacht werden von der Umsetzung ihrer Verpflichtungen zur sauberen Produktion in bestehenden Produktionsstätten und entlang ihrer Lieferketten.

EMPFEHLUNGEN FÜR GROSSEINKÄUFER VON ANTIBIOTIKA

- Setzen Sie Arzneimittelunternehmen, die durch unverantwortliche Herstellungspraktiken zur Verbreitung von AMR beitragen, auf die Schwarze Liste.
- Fordern Sie, dass die Pharmaindustrie ihre Lieferketten aufräumt und mehr Transparenz bezüglich der Herkunft von Antibiotika einführt.
- Überprüfen Sie Ihre ethischen Einkaufsgrundsätze dahingehend Umwelt- und AMR-Kriterien in die Vertragsbedingungen mit einzubeziehen.
- Überprüfen Sie alle mit dem Einkauf verbundenen Schnittstellen, einschließlich des Unternehmenskodex Ihrer Lieferanten, im Hinblick auf die flächendeckende Umsetzung von Umwelt- und AMR-Kriterien.
- Fördern Sie Gesetzgebungsinitiativen für die Einbeziehung von Umweltkriterien in Good Manufacturing Practices (GMP).

EMPFEHLUNGEN FÜR ARZNEIMITTELUNTERNEHMEN

- Fordern Sie, dass alle Lieferanten effektive Maßnahmen zur Verhütung und Überwachung von Umweltverschmutzung und zur Verbesserung der Abfallmanagementstandards umsetzen. Diese sollten konkrete Abwasserbehandlungspläne und andere Maßnahmen zur Minimierung von Abfällen aus Produktionsprozessen beinhalten, einschließlich der



*Ein toter Baum in überschwemmtem Gebiet in der Nähe des Dorfes Thanam.
Im Hintergrund ist die Jawaharlal Nehru Pharma City zu sehen, in der Nähe von Visakhapatnam.*

Umsetzung einer Obergrenze für die Konzentration von herkömmlichen Antibiotika in Wasser.

- Unterstützen Sie volle Transparenz und fördern Sie die Verbreitung und Umsetzung saubererer Produktionstechnologien und Strategien zur Vermeidung von Umweltverschmutzung in der gesamten Lieferkette. Das ist bereits ein Produktionsmerkmal für andere Branchen, wie etwa der Elektronik- und Textilindustrie. Viele Bekleidungseinzelhändler haben zum Beispiel nach der Katastrophe von Rana Plaza in Bangladesch im Jahr 2013 mehr Transparenz in ihren Lieferketten eingeführt, einschließlich der öffentlichen Auflistung der Fabriken, von denen sie ihre Bekleidung beziehen.¹²⁵
- Beteiligen Sie sich aktiv an der Entwicklung und Datensammlung unabhängiger Initiativen um die Transparenz in Unternehmen zu erhöhen und gute Praxisbeispiele, wie z.B. die neuen AMR Benchmarks der Access to Medicine Foundation¹²⁶, zu verbreiten.

EMPFEHLUNGEN FÜR INVESTOREN

Ethische Investoren können eine wichtige Rolle dabei spielen, die Pharmaunternehmen zur Verantwortung zu ziehen und auf die Branche Druck auszuüben, damit Umweltverschmutzung in ihren Lieferketten nicht mehr vorkommt. Zu den wichtigsten Forderungen seitens der Investoren, die einen kulturellen Wandel innerhalb der Branche bewirken könnten, gehören:

- die Forderung an die Pharmaunternehmen die Identität der Lieferanten in ihrem Portfolio, von denen sie ihre API und sonstige Arzneimittelprodukte beziehen, vollständig offen zu legen.
- die Forderung, dass diese Unternehmen über ein detailliertes Programm zur Identifizierung, Training und Kontrolle ihrer Lieferanten verfügen, welches messbare Umweltziele und objektive Parameter zur Bewertung und zum Vergleich der Lieferantenleistung bietet.
- die Abkehr von Unternehmen und Herstellern, die in Umweltskandale verwickelt sind, und die Forderung, dass alle Unternehmen in ihrem Portfolio Pharmahersteller auf die Schwarze Liste setzen, die die festgelegten Standards nicht einhalten.

Umweltverschmutzung durch Arzneimittel stellt eine große Gefahr für die menschliche Gesundheit und alle Ökosysteme

dar. Angesichts des Arzneimittelkonsums, der auch in den kommenden Jahrzehnten weiter steil anwachsen wird, sind schnelle und entschiedene Maßnahmen erforderlich, um das noch verhältnismäßig beherrschbare Problem im Keim zu ersticken. Angesichts des globalen Ausmaßes der AMR-Krise stellt die Antibiotikabelastung der Umwelt eine klare Priorität dar und sollte die internationale Gemeinschaft und die Arzneimittelhersteller anspornen, schnellstens Maßnahmen zur Lösung des Problems zu ergreifen. Langfristig jedoch ist eine umfassende und global integrierte Reaktion auf alle Arten von Umweltverschmutzung durch Arzneimittel erforderlich. Die Geschichte zeigt, dass das Ignorieren wissenschaftlichen Rats zu großen Problemen in der Zukunft führen kann. Noch haben wir die Möglichkeit, die Krise der Arzneimittelverseuchung der Umwelt wieder unter Kontrolle zu bringen und einen kompletten Kontrollverlust zu vermeiden.



Bewohnerinnen in Tikkavanipalem - ein Dorf flussabwärts der Jawaharlal Nehru Pharma City in der Nähe von Viaskhapatnam - holen Wasser aus einem verschmutzten Wasserloch. Obwohl es eine Wasserfilteranlage im Dorf gibt, ist es für viele Dorfbewohner zu teuer von dort Wasser zu holen. Und inzwischen ist sie außerdem defekt. Die 400 Familien aus dem Dorf haben nun keine andere Möglichkeit diese eine Pumpe zu benutzen um Wasser zu bekommen. Berichte bringen das Trinken dieses Wassers in Zusammenhang mit: Blutungen und Fehlgeburten bei Frauen, Gelbsucht, Asthma, Magenprobleme (vor allem bei Kindern), Krebs und einen Anstieg unbekannter Todesursachen.

1.

Healio - Infectious Disease News, 04.08.2016, Experts call for response to antibiotic resistance similar to AIDS, <http://www.healio.com/infectious-disease/antimicrobials/news/in-the-journals/%7Bb6b3b210-d5b2-44df-990a-3fb39bf2dac1%7D/> experts-call-for-response-to-antibiotic-resistance-similar-to-unaid

2.

G20 Leaders' Communiqué, 06.09.2016, <http://en.people.cn/n3/2016/0906/c90000-9111018.html>

3.

Pressemitteilung zum High-Level Meeting zu AMR: <http://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>

4.

Siehe z.B. 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 and Nordea Asset Management, March 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>

5.

Public Health England, 2014, Antimicrobial Resistance, <https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobial-resistance-amr-information-and-resources>

6.

Der Begriff "Selektionsdruck" bezieht sich auf jegliche Veränderung in der Umwelt, die einzelne Mutationen fördert um zu überleben

7.

Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and 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); 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>; 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); 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>

8.

Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), 2014, General Background: About Antibiotic Resistance, http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibioticros.shtml

9.

ECDC, European Antibiotic Awareness Day – Factsheet for Experts, <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx>

10.

U.S. International Trade Commission, 2007, The Emergence of India's Pharmaceutical Industry and Implications for the U.S. Generic Drug Market, <https://www.usitc.gov/publications/332/EC200705A.pdf>

11.

Financial Times, 09.09.2015, Indian drugs: Not what the doctor ordered, <http://www.ft.com/cms/s/0/de0ca3f4-5581-11e5-97e9-7f0bf5e7177b.html#axzz3xtlnK4hw>

12.

Deutsche Bank, 2008, India's pharmaceutical industry on course for globalisation, https://www.dbresearch.com/PROD/CIB_INTERNET_EN-PROD/PROD000000000224095.pdf

13.

Center for Infectious Disease Research and Policy, 13.09.2016, Study finds 'alarming' resistance levels in neonatal sepsis in India <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/09/study-finds-alarming-resistance-levels-neonatal-sepsis-india>

14.

CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf

15.

CDDEP, 2015, op. cit.

16.

The Hindu, 16.11.2015, "Lifting moratorium on industrial growth a death sentence": <http://www.thehindu.com/news/cities/Hyderabad/lifting-moratorium-on-industrial-growth-a-death-sentence/article7882527.ece>

17.

Die jüngste Überarbeitung des CEPI-Index, anhand dessen die Verschmutzung von Industriegebieten durch die indische Regierung klassifiziert wird, scheint die Reduzierung der Zahl kritisch oder stark kontaminierter Regionen abzielen, die von den nationalen Umweltschutzbehörden festgestellt worden waren. Tatsächlich wurde die Vereinfachung des Index im Jahr 2015 von der Zeitung The Economic Times als „branchenfreundlicher Schritt“ bezeichnet: http://articles.economicstimes.indiatimes.com/2015-04-11/news/61041378_1_water-pollution-pollution-levels-industrial-clu

18.

Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, *J. Hazard. Toxic Radioact. Waste* , 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346

19.

Reuters, 29. September 2016, The cost of cheap drugs? Toxic Indian lake is, superbug hotspot'

20.

Yezli, S. et al, 2012, Antibiotic resistance amongst healthcare-associated pathogens in China, International Journal of Antimicrobial Agents, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999767>

21.

Ibid.

22.

SumOfUs, June 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

23.

Liu et al, November 2015, Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, The Lancet, [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00424-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00424-7/abstract)

24.

UN Dispatch, 08.08.2016, Did farming practices in China create an antibiotic-resistant bacteria that's spreading round the world? <http://www.undispatch.com/farming-practices-china-create-antibiotic-resistant-bacteria-thats-spreading-around-world/>

25.

Irrgang, Roschanski et al., July 2016, Prevalence of mcr-1 in E. coli from Livestock and Food in Germany, 2010–2015, PLOS One, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0159863>

26.

New York Times, 10.09.2012, Popular Antibiotics May Carry Serious Side-Effects http://well.blogs.nytimes.com/2012/09/10/popular-antibiotics-may-carry-serious-side-effects/?_r=0

27.

Nordea Asset Management, März 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (Recherche und Erarbeitung des Berichtes durch Changing Markets und Ecostorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>

28.

Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and 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)

29.

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)

30.

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)

31.

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>

32.

Marathe NP et al., 2013, A Treatment Plant Receiving Waste Water from Multiple Bulk Drug Manufacturers Is a Reservoir for Highly Multi-Drug Resistant Integron-Bearing Bacteria. *PLoS ONE* 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0077310

33.

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>

34.

Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, *J. Hazard. Toxic Radioact. Waste* , 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346

35. <http://cpcb.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>
36. The Hans India, June 2016, Rampant Pollution in Hyderabad Industrial Areas [article by a Senior Advocate of the Supreme Court, Pat-lolla Niroop Reddy] <http://www.thehansindia.com/posts/index/News-Analysis/2016-06-05/Rampant-pollution-in-Hyderabad-industrial-areas/232840>
37. The Economic Times, Aurobindo, Intas in race for \$1 billion buyout of Teva UK, submit binding offers, 29.08.2016 <http://economic-times.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/aurobindo-intas-in-race-for-1-billion-buyout-of-teva-uk-submit-binding-offers/articleshow/53902633.cms>
38. Aurobindo Jahresbericht 2016: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
39. Aurobindo Jahresbericht 2016: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
40. Derzeit baut Aurobindo eine Produktionsstätte in Saudi Arabien als Reaktion auf den steigenden Bedarf in der arabischen Region (siehe: www.business-standard.com/article/pti-stories/aurobindo-to-build-pharmaceutical-factory-in-saudi-arabia-116011100214_1.html)
41. Vergleich der berichteten Nettoeinnahmen, Aurbindo Jahresberichte 2005/2006 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/2005-2006.pdf>) und 2015/2016 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>)
42. Aurobindo Jahresbericht 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf
43. <http://www.aurohealth.com/about-us-2/>
44. Siehe CVS Health Allergy Relief Liquid Medication, featured im Aurobindo Jahresbericht 2016, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
45. Aurobindo Jahresbericht 2016, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
46. Ibid
47. <http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-01-18/actavis-to-sell-some-european-operations-to-aurobindo-pharma>
48. Die Position von Aurobindo konnte durch den Erwerb von Generikarechten und von von TEVA Generics zum Verkauf angebotenen Anlagen, für die Aurobindo im August 2016 ein Angebot von 1 Mrd. Dollar abgegeben hat, beträchtlich gestärkt werden. Siehe: The Economic Times, Aurobindo, Intas in race for \$1 billion buyout of Teva UK, submit binding offers, 29.08.2016 <http://economic-times.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/aurobindo-intas-in-race-for-1-billion-buyout-of-teva-uk-submit-binding-offers/articleshow/53902633.cms>
49. Times of Malta, 21.02.2008, Indian Pharma Company to set up shop in Malta, <http://www.timesofmalta.com/articles/view/20080221/local/indian-pharma-company-to-set-up-shop-in-malta.197233>
50. The Hindu, 05.11.2008, TRS, Left threat to block production at Polepalli SEZ <http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-national/tp-andhrapradesh/article1369855.ece>
51. Fighting Injustice in Polepally SEZ, 28.10.2008, <https://polepally.wordpress.com/2008/10/22/latest-on-polepally-sez-agitation/#more-1035>
52. Abbreviated New Drug Application (ANDA) ist ein Antrag an eine zuständige Überwachungsstelle für die Genehmigung eines Generikums von bereits lizenzierten medizinischen Verfahren oder anerkannten Medikamenten. Nach Genehmigung kann ein Antragsteller die Generika-Produkte in dem entsprechenden Markt herstellen und vermarkten.
53. Aurobindo Pressemitteilung, 13.05.2016, <http://www.aurobindo.com/docs/press-room/company-news/2016-2017/pr-usfda-fa-zolmitriptan-tablets.pdf>
54. Siehe: <http://portexaminer.com>
55. Agenzia Italiana del Farmaco, 20.01.2016, Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Ciprofloxacina Aurobindo», http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTMl.jsessionid=mSiSMCvDHgHzbBHtklXSVQ__ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-02-10&atto.codiceRedazionale=16A00750&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario
56. Live Mint, 22.09.2016, Aurobindo Pharma gets USFDA observations for its anti-retroviral drugs facility <http://www.livemint.com/Companies/GCCPW303RrHrW5WimANMWoM/Aurobindo-Pharma-gets-USFDA-observations-for-its-antiretrov.html>
57. Orchid Pharma website: http://www.orchidpharma.com/prd_f_car-dio.aspx
58. Orchid Pharma Jahresbericht 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf
59. Orchid Pharma website: http://www.orchidpharma.com/abt_over-view.aspx
60. Orchid Pharma Jahresbericht 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf
61. Orchid Pharma website: http://www.orchidpharma.com/abt_environment.aspx
62. In-Pharma Technologist, 11.04.2016, Orchid Pharma antibiotic API plant passes U.S. FDA inspection <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Orchid-Pharma-antibiotic-API-plant-passes-US-FDA-inspection>
63. DNA India, 11.04.2016, Orchid Pharma surges over 13% after receiving USFDA's inspection report <http://www.dnaindia.com/money/report-orchid-pharma-surges-over-13-after-receiving-usfda-s-inspection-report-2200815>
64. Orchid Chemicals Jahresbericht 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf
65. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>
66. Marathe NP et al., 2013, A Treatment Plant Receiving Waste Water from Multiple Bulk Drug Manufacturers Is a Reservoir for Highly Multi-Drug Resistant Integron-Bearing Bacteria. PLoS ONE 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0077310
67. Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, J. Hazard. Toxic Radioact. Waste, 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346
68. Asiatic Drugs and Pharmaceuticals website: <http://www.asiaticdrugs.com/Customers.html>
69. India Infoline, 27.12.2015, 2015: Small pharma companies offer big returns, http://www.indiainfonline.com/article/news-top-story/2015-small-pharma-companies-offer-big-returns-115122700228_1.html; http://www.franchiseindia.com/entrepreneur/magazine/2014/september/Small-Pharma-Firms-Diagnosed-With-Positive-Future_21-1-5/
70. Korrespondenz zwischen Mylan und Changing Markets, August 2016
71. „Nallah“ ist ein Urdu-Wort und bedeutet „Arm der See“. Es bezeichnet einen Bach, einen Wasserlauf oder ein steiles enges Tal. Die hier beschriebenen Nallahs sind manchmal künstlich angelegte Kanäle, manche folgen bachartigen Wasserläufen. Oft führen Rohre zu ihnen, verbinden sie untereinander, ehe sie in große Gewässer münden.
72. Jawaharlal Nehru Pharma City website, <http://ramky.com/jnpc/index.html>
73. The Hindu, Land sought for two industrial estates dedicated to Pharma units, 20.08.2015 <http://www.thehindu.com/news/cities/Visakhapatnam/land-sought-for-two-industrial-estates-dedicated-to-pharma-units/article7560468.ece>
74. The Economic Times, 29.10.2014, India relies on China for 90 per cent of drug raw materials http://articles.economictimes.indiatimes.com/29.10.2014/news/55559092_1_water-pollution-pollution-levels-industrial-clusters
75. Bloomberg, 29.08.2016, China Drug Sales to the U.S Grow Despite Safety Concerns at Home <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-08-29/questions-linger-on-china-drug-safety-even-as-sales-rise-in-u-s>
76. European Commission Directorate-General for Trade, 21.06.2016, European Union Trade in Goods with China http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2006/september/tradoc_113366.pdf
77. Pharm Tech, The Weaknesses and Strengths of the Global API Market, 06.03.2013, <http://www.pharmtech.com/weaknesses-and-strengths-global-api-market>
78. Fierce Pharma, 30.08.2016, China drug exports to U.S. rise but companies struggle with quality <http://www.fiercepharma.com/manufacturing/china-drug-exports-to-u-s-rise-but-companies-struggle-quality>
79. The Pharma Letter, China's API industry is leading world production says new report, 05.06.2014 <http://www.thepharmalatter.com/article/china-s-api-industry-is-leading-world-production-says-new-report>
80. U.S. China Economic and Security Review Commission, April 2010, Potential Health & Safety Impacts from Pharmaceuticals and Supplements Containing Chinese-Sourced Raw Ingredients http://origin.uscc.gov/sites/default/files/Research/NSD_BIO_Pharm_Report--Revised_FINAL_for_PDF--14_%20April_2010.pdf
81. Bloomberg, 29.08.2016, China Drug Sales to the U.S Grow Despite Safety Concerns at Home <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-08-29/questions-linger-on-china-drug-safety-even-as-sales-rise-in-u-s>
82. Pharma Compass, 28.01.2016, An inconvenient truth about Chinese drug manufacturing, <http://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/an-inconvenient-truth-about-chinese-drug-manufacturing>
83. 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
84. Definition gemäß FDA, "An FDA Form 483 is issued to firm management at the conclusion of an inspection when an investigator(s) has observed any conditions that in their judgement may constitute violations of the Food Drug and Cosmetic (FD&C) Act and related Acts. Observations are made when in the investigator's judgement, conditions or practices observed would indicate that any food, drug, device or cosmetic has been adulterated or is being prepared, packed, or held under conditions whereby it may become adulterated or rendered injurious to health." Siehe: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm256377.htm>
85. Bloomberg, 28.10.2015, Why the FDA is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet <http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-10-28/fda-shows-up-a-man-runs-and-questions-emerge-on-china-s-drugs>
86. US FDA Import Alert 66-40, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html; FDA Warnbrief an Zhejiang Hisun vom 31.12.2015 <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2015/ucm480035.htm>
87. Pfizer Presseveröffentlichung: Pfizer And Hisun Announce Launch Of Hisun-Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd., 12.09.2012 <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-and-hisun-announce-launch-hisun-pfizer-pharmaceuticals-co-ltd>
88. FDA Issues Import Alert to Zhejiang Hisoar Pharmaceutical in Taizhou, China, 22.01.2016, <https://www.resilinc.com/event-watch/fda-issues-import-alert-to-zhejiang-hisoar-pharmaceutical-in-taizhou-china/>
89. US FDA Import Alert 66-40, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html
90. apotheke adhoc, 22.04.2015, Genevida: Generika aus China http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/pharma-hersteller-genevida-generika-aus-china/?tx_ttnews%5B8ViewPointer%5D=1&cHash=505736dc5f68ac97340cd47dea08ecf8
91. Zhejiang Hisoar Website: <http://en.hisoar.com/page/gsjj/index.php>
92. Bloomberg, 28.10.2015, Why the FDA is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet, <http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-10-28/fda-shows-up-a-man-runs-and-questions-emerge-on-china-s-drugs>
93. Boehringer Ingelheim to sign cooperation with HISOAR in China, 25.08.2008 http://www.boehringer-ingelheim.nl/nieuws/nieuws-bericht/boehringer_ingelheim_to_sign_cooperation_with_hisoar_in_china.html
94. Siehe European Medicines Agency (EMA) Datenbank EudraGMDP: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMP-NonCompliance.do>
95. Fierce Pharma, 22.06. 2015, Europe bans some APIs from Chinese drugmaker Zhuhai United http://www.fiercepharma.com/regulatory/europe-bans-some-apis-from-chinese-drugmaker-zhuhai-united?utm_medium=nl&utm_source=internal
96. Shanghai Daily, 08.06.2012, HK drug maker accused of destroying lake <http://www.shanghaidaily.com/nation/HK-drug-maker-accused-of-destroying-lake/shdaily.shtml>
97. The United Laboratories International Holdings Ltd. Annual Report 2015 <http://iis.aastocks.com/20160428/002499446-0.PDF>
98. Ministerium für Umweltschutz, Volksrepublik China, Nationaler Katalog der gefährlichen Abfälle http://english.mep.gov.cn/Resources/laws/regulations/Solid_Waste/200710/W020080826417698717674.pdf
99. US FDA Foreign Agricultural Service, 05.05.2011, China Rei-Issues Banned Drugs and Substances in Feed and Animal Production http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/China%20Re-issues%20Banned%20Drugs%20and%20substanc-es%20in%20Feed%20and%20Animal_Beijing_China%20-%20Peoples%20Republic%20of_5-5-2011.pdf
100. Shandong Lukang Website: <http://www.lkpc.com/en/>
101. CCTV, Antibiotics in Water Environment (news report in Mandarin), December 2014 <http://news.cntv.cn/2014/12/25/VIDE1419480539399530.shtml>
102. <http://huanbaoju.zcw.gov.cn/index.php/cms/item-view-id-375.shtml>
103. <http://www.huquan.net/detail/3294344.html>
104. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/apiReg/APIRegistrationHome.xhtml>
105. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/eudra_gmp_database.jsp&mid=WC0b01ac058006e06e
106. European Compliance Academy (ECA), April 2015, Overview about API manufacturing for the European market, http://www.gmp-compliance.org/enews_04767_Overview-about-API-manufacturing-for-the-Europe-an-market.html
107. <http://portexaminer.com/>
108. <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1584&ld=1>
109. <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1851&ld=1>
110. Importlizenz ausgestellt von der indischen Central Drugs Standards Control Organisation (CDSCO) in 2014 für Aurobindo Unit VI (Sy. Nos. 329/39 & 329/47, Chitkul(V) Patancheru Mandal, Medak) für Ceftriaxon-Natrium (Nicht-steril) von Sinopharm Weiqida Pharmaceutical Co. Ltd. (Economic & Technological Development Zone First Medical Zone, Datong, Shanxi) vom 20.10.2014 bis 30.09.2017. Siehe <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1584&ld=1>
111. China Environment Protection Network, Sinopharm Weiqida Co., Ltd. discharge nearly 30,000 tons of sewage per day on the Sanggan River, the Sanggan River become 'Black River', 18.01.2013, <http://www.epuncn.com/chanye/qiye/69183.htm>
112. Siehe: Aurobindo Jahresbericht 2016: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
113. Siehe: <http://aurobindo.company.weiku.com/about/>
114. Importlizenz ausgestellt von der indischen Central Drugs Standards Control Organisation (CDSCO) 2011/12 an Aurobindo (Flat No. 2, Maitrivihar Complex, Ameerpet) für Zhuhai United Laboratories (Sanzao Science and Technology Garden, National Hi-Tech Zone Zhuhai, Guangdong): *Ceftriaxone Sodium IP (Bulk Non Sterile) (Non-Sterile Bulk Only for Processing)* gültig von November 2012 bis März 2015.
115. Siehe: <http://portexaminer.com/trade-data/aurobindo-pharma-ltd-aurobindo-pharma-usa-inc/uasuinyd010442/>
116. Siehe: <http://portexaminer.com/trade-data/aurobindo-pharma-ltd-mckesson-rcd/exdo62g0033267/>
117. DNA India, 01.06.2015, Aurobindo to bring products from Actavis portfolio to India <http://www.dnaindia.com/money/report-aurobindo-to-bring-products-from-actavis-portfolio-to-india-2091028>; <http://www.thehindubusinessline.com/companies/aurobindo-to-replace-actavis-drugs-with-its-own-to-lower-costs/article6618629.ece>
118. Siehe Datenbank der European Medicines Agency (EMA) EudraGMDP: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/display-Welcome.dojsessionid=RJ1SNkFPc0NOVQnsdpQbnXjddFBWOTbWbb9hCxAlMEJth9Ef2l-1163350511>
119. AMR Review, December 2015, *Antimicrobials in Agriculture and the Environment*, <http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>
120. AMR Review, Mai 2016, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations* https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
121. UK Government response to the Review on Antimicrobial Resistance, September 2016 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/553471/Gov_response_AMR_Review.pdf
122. In-Pharma Technologist, 26.09.2016, DSP: Pharmas must be open about API suppliers to fight antibiotic resistance <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/DSP-Pharmas-must-be-open-about-API-suppliers-to-fight-antibiotic-resistance>
123. Der Begriff "one-Health" steht für einen ganzheitlichen, interdisziplinären Ansatz, der die komplexen Zusammenhänge zwischen Mensch, Tier, Umwelt und Gesundheit beschreibt und die enge Zusammenarbeit der öffentlichen Gesundheits- und Veterinärwesen tätigen Berufsgruppen erfordert.
124. BBC, Pharma 'cash call' for new antibiotics, 21.01.2016, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35363569>
125. Siehe z.B. Verpflichtung von Gap im September 2016: Triple Pundit, 12.09.2016, Gap, Inc. Takes a Stand on Supplier Transparency <http://www.triplepundit.com/2016/09/gap-inc-takes-stand-supplier-transparency/>
126. Siehe: <http://www.accessmedicineindex.org>

