

MAßNAHMEN ZUR VERMEIDUNG UND VERRINGERUNG VON KONTAMINATIONEN PFLANZLICHER ARZNEIMITTEL MIT PA: GEMEINSAMES PROJEKT DER VERBÄNDE BAH UND BPI

BfR Forum

Berlin, 4. Dezember 2015

Dr. Barbara Steinhoff



ARZNEIMITTEL-HERSTELLER IN BAH UND BPI

- In Deutschland mehr als 100 Firmen, die pflanzliche Rohstoffe verwenden
- Repräsentativ für Hersteller von Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs in Deutschland
- Große Produktvielfalt:
Arzneitees, Produkte in festen und flüssigen Darreichungsformen mit z.B. Extrakten oder Pulvern aus zumeist getrockneten Arzneipflanzen sowie homöopathische und anthroposophische Arzneimittel auf pflanzlicher Basis

AKTIVITÄTEN DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER

- BfR-Studie (Juli 2013):
PA-Funde in Teeproben z.B. Fenchel, Kamille, Pfefferminze, Brennnessel, Melisse, Kräuterteemischungen und in einigen Arzneitees
- Eigenverantwortliche Maßnahmen der Arzneimittel-Hersteller: Ursachenforschung und Kontrolle;
Ziel: Minimierung der PA-Gehalte
 - Code of Practice
 - Datensammlung
 - Beteiligung an Forschungsprojekten

AKTIVITÄTEN DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER

- Ursache sind weltweit vorkommende Ackerunkräuter
- Unkrautbelastung ist kein neues Phänomen, auch das Vorkommen von z.B. Greiskraut nicht, aber:
- PA-Kontaminationen sind erst durch neue hochempfindliche Analysemethoden messbar geworden

AKTIVITÄTEN DER ARZNEIMITTEL-HERSTELLER

- Problem ist kein Spezifikum von pflanzlichen Arzneimitteln, sondern eine völlig neue Herausforderung vor allem in Landwirtschaft und Gartenbau
- Interdisziplinäre Problemlösung über die gesamte Prozesskette ist erforderlich
- Möglichkeiten des chemischen Pflanzenschutzes durch europäische Gesetzgebung eingeschränkt

CODE OF PRACTICE

Bundesverband
der Arzneimittel-
Hersteller e.V. **B.A.H**
beraten · analysieren · handeln

BPI Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V.

Code of Practice zur Vermeidung und Verringerung von Kontaminationen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrrolizidinalkaloiden

¶ Einleitung und Problemstellung ¶

¶ Mit der BfR-Veröffentlichung von Analyseergebnissen zum Vorkommen von Pyrrrolizidinalkaloiden (PA) in 221 Proben von Lebensmitteltees und zum Teil Arzneitees im Juli 2013 [1] ist deutlich geworden, dass PA auch als durch Beikräuter verursachte Verunreinigung in Arzneitees auftreten können. Die Publikation der BfR-Daten hat die Lieferanten von Arzneidroge und die Hersteller von Arzneitees veranlasst, die Situation bei Arzneidroge/-Tees und anderen Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs zu untersuchen, zu bewerten und erste Sofortmaßnahmen zu ergreifen. ¶

¶ Die in diesem Rahmen durchgeführte Bewertung realistischer Expositionsszenarien auch unter konservativen Annahmen und die Relation zu anderen bekannten PA-Expositionsquellen zeigen jedoch auf, dass die Beikraut-bedingte PA-Belastung durch Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs kein akutes Risiko darstellt. ¶

¶ In den vergangenen Jahren hat sich abgezeichnet, dass von der Problematik einer PA-Belastung ein großes Spektrum pflanzlicher Lebensmittel betroffen und PA-Expositionen von Konsumenten durch Lebensmittel wesentlich häufiger sind. als

CODE OF PRACTICE

- Vollständige Vermeidung von PA ist nach dem heutigen Stand der Technik nicht möglich, deshalb Chargenprüfung und Monitoring der Belastungssituation
- CoP als Branchen-Leitlinie, im pharmazeutischen Unternehmen individuelle Maßnahmen nach gemeinsamen Prinzipien zu entwickeln
 - Enge Zusammenarbeit mit Arzneipflanzenanbauern
 - Fertigstellung und Einreichung BfArM am 02.12.2014, Erweiterung und Konkretisierung am 01.06.2015

CODE OF PRACTICE

Risiken entlang der Produktionskette und Maßnahmen zur Risikoabwehr:

Prozessstufe	Risiken	Wahrscheinlichkeit	Einflussmöglichkeit	Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)	Verantwortliche Stelle
Anbau: Anbauplanung	Bodenbürtige Beikrautsamen, Nachbarschaftswirkungen (Agrobiodiversitäts-Vorhalte- und PSM-Abstandsflächen sowie Feldraine, Eintrag PA-haltiger Pollen)	Hoch	Auswahl von Feldern ohne entsprechende Beikrautpopulationen, Beachtung von Fruchtfolge (Schließen von Herbizid-Wirklücken über Vorkultur(en)) und Bodenbearbeitung sowie angrenzender Flächen /Ackerrandstreifen (Bewuchs), Mahd der Feldränder Achtung auf Sauberkeit der Geräte nach Feldwechsel	Große Bedeutung, umsetzbar, mittel- bis langfristige Maßnahme, Forschungsbedarf zur Effektivität von Maßnahmen	Anbauer und Forschungseinrichtungen
Anbau: Saatgut	Verunreinigung des Kultursaatguts mit Beikrautsamen	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Pflanzenart	Auswahl von Saatgut unter Berücksichtigung dessen Reinheit, Gewinnung des Saatguts nach Feldkontrolle (intensive Beikrautbekämpfung), Achtung auf Sauberkeit von Ernte- und Aufbereitungsgeräten	Saatgutreinigung ist derzeit technologisch ausgeschöpft; Forschungsbedarf (Projekt Saatgutreinigung in Planung)	Saatgutlieferant

CODE OF PRACTICE

Prozessstufe	Risiken	Wahrscheinlichkeit	Einflussmöglichkeit	Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)	Verantwortliche Stelle
Anbau: Kulturverlauf	Nichtererkennung von PA-haltigen Beikräutern	Hoch	Verbreitung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial in der Landwirtschaft	Große Bedeutung, Projekt Beikrautdatenbank	FAH, Forschungseinrichtungen und Berater
	Verunkrautung	Hoch	Anbauverfahrens- und artspezifische Maßnahmen im Beikrautmanagement, selektive Pflanzenschutzmaßnahmen (auch Teilflächen- und Zwischenreihenbehandlung), Applikationstechnologien	Große Bedeutung, mittel- bis langfristig Erweiterung des chemischen Pflanzenschutzes und Vereinfachung /Beschleunigung von Zulassungs- und Genehmigungsverfahren erforderlich	Anbauer, Zulassungs- und Einvernehmensbehörden
			Intensivierung der manuellen/mechanischen Beikrautbekämpfung	Große Bedeutung, kurz- bis mittelfristig umsetzbar, Forschungs- und Innovationsbedarf für Bekämpfung in der Pflanzreihe	Anbauer und Forschungseinrichtungen
Ernte	Mitbeerntung von Beikräutern	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzenart und Erntetechnik	Optimierung von Erntetechnologie (u. a. Zeitpunkt, Technik, Schnitthöhe)	Große Bedeutung, eingeschränkte Machbarkeit abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren	Anbauer

CODE OF PRACTICE

Prozessstufe	Risiken	Wahrscheinlichkeit	Einflussmöglichkeit	Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)	Verantwortliche Stelle
Wildsammlung	Mitbeerntung von Beikräutern	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzenart und Sammeltechnik (z.B. Handlese vs. mechanisch unterstützte Sammlung)	Risikoanalyse unter Einbeziehung von Droge, Sammel-/Erntetechnik, Standort/Begleitflora, Schulung, frühestmögliche Sichtkontrolle des Sammelgutes	Große Bedeutung, zentraler Ansatzpunkt: Schulung, Umsetzbarkeit kurzfristig	Drogenlieferant, Sammelorganisation
Trocknung	Kreuzkontamination durch Stäube	Niedrig	Sorgfältige Reinigung der Trocknungsanlagen	Geringe Bedeutung	Trocknungsbetrieb, Drogenlieferant
Wareneingang Rohdroge	Nichterkennen einer PA-Belastung durch Beikräuter	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Droge und Kontrollverfahren	Risikobasierte Auswahl von Rohdrogen, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für verarbeitbare Rohdrogenqualitäten	Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller	Hersteller
Drogenaufbereitung	Verschleppung von PA-haltigen Beikräutern	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Droge	Reinigungsmöglichkeiten, z. B. Sortierung von geringen Mengen Erntegut	Große Bedeutung, kurzfristig umsetzbar, aber personell bzw. technologisch hoher Aufwand	Drogenverarbeiter, Drogenlieferant

CODE OF PRACTICE

Prozessstufe	Risiken	Wahrscheinlichkeit	Einflussmöglichkeit	Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)	Verantwortliche Stelle
Drogenaufbereitung und alle weiteren Prozessstufen	Kreuzkontamination mit PA-haltigen Beikräutern	Niedrig	Sorgfältige Reinigung der Prozessanlagen	Geringe Bedeutung	Drogenverarbeiter, Drogenlieferant, Hersteller
Herstellung Wirkstoff	Verschleppung von PA in den Wirkstoff	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Rohdroge und dem Extraktionsverfahren	Entwicklung von Extraktionsverfahren zur Abreicherung von PA	Geringe Bedeutung, hoher technischer und regulatorischer Aufwand	Hersteller
Freigabe Wirkstoff	Nichtererkennung einer PA-Belastung	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der Rohdroge und dem Extraktionsverfahren	Risikobasierte Auswahl von Wirkstoffen, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für den Wirkstoff	Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller	Hersteller

CODE OF PRACTICE

Prozessstufe	Risiken	Wahrscheinlichkeit	Einflussmöglichkeit	Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)	Verantwortliche Stelle
Herstellung Arzneimittel	Verschleppung von PA in das Fertig-arzneimittel	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der PA-Belastung des Wirkstoffs	Keine		Hersteller
Freigabe Fertigarzneimittel	Nichtererkennung einer PA-Belastung	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von der PA-Belastung des Wirkstoffs	Risikobasierte Auswahl von Fertigarzneimitteln, die einer engmaschigen Prüfung auf PA unterliegen, Festlegung von Akzeptanzkriterien für das Arzneimittel	Große Bedeutung, Durchführung von Prüfungen kurzfristig umsetzbar, analytisch hoher Aufwand, Frage der Eignung der Kontrollverfahren, langfristig gemeinsame Datenbank der Hersteller	Hersteller

DATENSAMMLUNG

- Verbändeübergreifender Aufbau einer Datensammlung zur Erfassung der Befunde seit Dezember 2013
- PA-Kontaminationen und „typische“ PA-Drogen, Tees/ Teemischungen, Extrakte, homöopathische Urtinkturen
- Datenbasis wird ständig verbreitert
- Intensiver Austausch mit dem BfArM

VORGEHENSWEISE ZUR BELASTUNGS- MINIMIERUNG AUF BASIS DER DATENSAMMLUNG

- Festlegung von Prüfumfängen auf Basis der Belastungswahrscheinlichkeit
- Festlegung von produktspezifischen Cut-off-Werten zur Vermeidung von Belastungsspitzen
- Kontinuierliches Monitoring und Optimierungsprozess zur Reduzierung der Kontaminationswahrscheinlichkeit

FORSCHUNGSPROJEKT UNKRAUTDATENBANK

- Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH) gemeinsam mit Anbauorganisationen „*Erfassung der standortabhängigen und kultur-pflanzenspezifischen Beikrautflora in Arzneipflanzenbeständen unter besonderer Berücksichtigung Pyrrolizidinalkaloidhaltiger Beikräuter*“
- Erstellung einer Unkrautdatenbank (konventioneller Anbau/ Bioanbau) zur Verwendung durch die Landwirte
- Öffentliche Förderung BMEL/FNR
- Projektlaufzeit 2015 bis 2017

WEITERE FORSCHUNGSPROJEKTE

- Vermeidung des Eintrags von Pyrrolizidinalkaloidhaltigen und anderen problematischen Unkrautarten in Arznei- und Gewürzpflanzenbeständen über das Saatgut
- Optimierung der nicht-chemischen Unkrautregulierung im ökologischen Arznei- und Gewürzpflanzenanbau
- Entwicklung/Zulassung geeigneter Herbizide
- Schnelltest auf PA: Entwicklung eines ELISA-Verfahrens

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK (I)

- Die Kontamination von Arzneidroge mit PA stellt Hersteller von Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs vor eine außerordentliche Herausforderung, sowohl für die präzise qualitative und quantitative Bestimmung der Kontaminationen, als auch für deren Reduzierung
- Die Natur der Ursachen, das weltweite Vorkommen und der jahreszyklische Gewinnungsprozess von Arzneipflanzen machen es unmöglich, PA-Kontaminationen kurzfristig flächendeckend zu reduzieren

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK (II)

- Die Hersteller handeln verantwortlich durch die Erstellung und Anwendung des Code of Practice, das PA-Monitoring, die Eliminierung von Belastungsspitzen und die aktive Beteiligung an Forschungsprojekten (z.B. Unkrautdatenbank)
- Ziel ist eine kontinuierliche und nachhaltige weitere Absenkung zu erreichen und weiterhin die Herstellung qualitativ hochwertiger und sicherer pflanzlicher Arzneimittel zu gewährleisten

Vielen Dank!

