

## **Code of Practice zur Vermeidung und Verringerung von Kontaminationen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrolizidinalkaloiden**

### **Einleitung und Problemstellung**

Mit der BfR-Veröffentlichung von Analyseergebnissen zum Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden (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 Arzneidrogen und die Hersteller von Arzneitees veranlasst, die Situation bei Arzneidrogen/-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 bisher angenommen. Wie auch in der Veröffentlichung des BfR [1] deutlich wird, sind akute Risiken unwahrscheinlich, es sollte jedoch eine längerfristige Belastung mit PA aus toxikologischer Sicht vermieden werden. Eine wirksame Senkung der Gesamtexposition ist daher nur branchenübergreifend möglich.

Deshalb haben die Hersteller unter dem Dach der Verbände Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) und Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Fachausschuss für Arznei-, Gewürz- und Aromapflanzen (DFA) ein gemeinsames Vorhaben gestartet mit dem Ziel, PA-Kontaminationen durch sachgerechte Maßnahmen so rasch und so weit wie möglich zu reduzieren. Dabei ist zu betonen, dass die Problemstellung die bisherigen Maßstäbe einer guten landwirtschaftlichen und gartenbaulichen Praxis z.B. der Guten Anbau- und Sammelpraxis nach GACP [2] erheblich übersteigt. Bei einigen der betroffenen Arzneipflanzen werden daher deutliche Verringerungen nach heutiger Einschätzung erst in der Perspektive von mehreren Jahren erreichbar sein. Eine zentrale Rolle in den Aktivitäten der Hersteller spielt dabei der bereits erfolgte Aufbau einer Datenbank zur Sammlung und Auswertung von Daten zu PA-Kontaminationen in Arzneidrogen und -zubereitungen. Trotz der heute noch unvollständigen Datenlage ist erkennbar, dass Drogenlieferanten, Extrakthersteller sowie Hersteller und Inverkehrbringer von pflanzlichen und homöopathischen Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs von PA-Kontaminationen betroffen sein können.

Eine neue Betrachtung der Problematik ist angesichts des im Dezember 2014 erschienenen finalen Public Statement des Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) zu PA-haltigen pflanzlichen Arzneimitteln notwendig, das für Erwachsene eine Begrenzung auf 0,35 µg toxische, ungesättigte PA pro Tag bei maximal 14tägiger Anwendung vorsieht [3]. Dieser Grenzwert liegt in der Größenordnung der von der EFSA für Lebensmittel 0,42 µg pro Tag bei lebenslanger täglicher Aufnahme als unbedenklich bewerteten Menge an PA [4,5]. Der finalen Fassung des HMPC vorausgegangen war die Erstellung von zwei Entwürfen, zuletzt vom November 2013 [6], den die Verbände BAH und BPI [7] insbesondere im Hinblick auf den Grenzwertvorschlag kommentiert hatten.

Da der nun vom HMPC vorgegebene Grenzwert von 0,35 µg/Tag in der Praxis nicht sofort und flächendeckend umgesetzt werden kann, sind Maßnahmen für eine kontinuierliche Reduktion der Belastung erforderlich. Aus diesem Grunde wird der bisherige Code of Practice (Stand 2. Dezember 2014) unter Berücksichtigung des Grenzwertes und der Möglichkeiten risikominimierender Maßnahmen erweitert. Damit ist der Code of Practice als dynamisches Dokument zu verstehen, das in Anpassung an neue Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Risikocharakterisierung und Priorisierung weiterentwickelt werden soll.

*(Hier ggf. Bezug BfArM-Bekanntmachung)*

## **Zielsetzung**

Dieser Code of Practice soll einen Rahmen für ein individuelles Vorgehen im pharmazeutischen Unternehmen vorgeben, das die Identifizierung der Art und des Umfangs des jeweiligen Problems durch eine Risikoanalyse und das Einleiten entsprechender Maßnahmen umfasst. Auf dieser Basis soll dann ein produkt-spezifischer Maßnahmenplan erstellt und auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse auch im Sinne praxisgerechter Grenzwerte mit einer zeitlich realistischen Staffelung weiterentwickelt werden.

Insbesondere die Tatsache, dass bereits die Kontamination mit einzelnen PA-Pflanzen auf einem Feld zu analytisch fassbaren Spuren führen kann, ist in dieser Form für den Pflanzenanbau völlig neu und muss bei der Erarbeitung von Strategien besonders berücksichtigt werden. Deshalb ist der Code of Practice als „Road Map“ in einem systematischen Entwicklungsprozess zu sehen, der ausgehend von einer Wissensgewinnungsphase mit einer Problembeschreibung ein Konzept für die Entwicklung eines Maßnahmenplans entlang der Prozesskette vorschlägt. Eine Einbeziehung aller Prozessbeteiligten in den Bereichen Anbau, Nacherntebehandlung, Drogenverarbeitung, Extrakterstellung und Fertig-arzneimittelherstellung ist dabei notwendig.

Dieses Konzept bezieht sich nur auf PA-Kontaminationen, während das natürliche Vorkommen von PA in arzneilich genutzten Pflanzen einen anderen Sachverhalt darstellt, der hier nicht berücksichtigt werden soll.

## Regulatorische Rahmenbedingungen

Nachfolgende Dokumente dienen als Grundlage für die Bewertung der Kontaminationsproblematik mit PA:

- Das im Dezember 2014 erschienene finale Public Statement des HMPC zu PA-haltigen pflanzlichen Arzneimitteln [3] sieht einen Grenzwert von 0,35 µg pro Tag vor.
- *Die (geplante) Bekanntmachung des BfArM .... nimmt darauf Bezug ...*

Weitere Regelungen für Verunreinigungen im Allgemeinen bzw. für Arzneipflanzen, die von Natur aus PA enthalten, umfassen beispielsweise die folgenden Vorschriften bzw. Empfehlungsdokumente:

**Good Agricultural and Collection Practice (GACP):** Die EMA-Leitlinie "Good Agricultural and Collection Practice" (GACP) [2] führt in Punkt 11.6 aus: "During harvesting, care should be taken to ensure that no toxic weeds mix with harvested medicinal plants/herbal substances." Dies kann als allgemeiner Grundsatz verstanden werden, dass bei der Ernte entsprechende Sorgfalt angewendet wird, um die Untermischung toxischer Beikräuter zu vermeiden. Die konkrete Problematik der Kontamination durch geringste Spuren von PA-haltigen Pflanzen wird hier jedoch nicht adressiert.

**Europäisches Arzneibuch:** Die Monografie „Pflanzliche Drogen“ des Europäischen Arzneibuchs [8] beschreibt im Abschnitt „Herstellung“, dass geeignete Methoden z.B. bei Anbau und Ernte essentiell für die Qualität der Droge sind und dass die Drogen weitmöglichst frei von Kontaminationen sind. Fremde Bestandteile sind bis zu 2 % (m/m) zulässig, wobei beim Verdacht auf Untermischungen eine geeignete spezifische Prüfung erfolgen kann.

**Stufenplanverfahren 1992:** Der Bescheid vom 17. Juni 1992 [9] ordnet für die betroffenen Produkte u.a. aus Pflanzen der Gattungen Beinwell (Symphytum), Boretsch (Borago), Huflattich (Tussilago), Kreuzkraut (Senecio), Künigundenkraut (Eupatorium) und Pestwurz (Petasites), die von Natur aus PA enthalten, als Maßnahme an, dass für die weitere Verkehrsfähigkeit Grenzwerte einzuhalten sind. So darf die tägliche Exposition max. 100 µg PA bei externer bzw. 1 µg PA bei innerer Anwendung mit entsprechenden Anwendungsbeschränkungen betragen. Nicht betroffen sind Zubereitungen mit täglicher Exposition von max. 10 µg PA bei externer bzw. 0,1 µg PA bei innerer Anwendung, ebenso sind Homöopathika ab D4 (extern) bzw. D6 (innerlich) ausgenommen. Grundlage der Bewertung waren die Monografien der Kommission E sowie tierexperimentelle toxikologische Daten. Die eingereichten Stellungnahmen führten dabei aus, dass keine Hinweise auf eine gesundheitsschädigende Wirkung von Arzneimitteln aus PA-haltigen Drogen am Menschen vorliegen.

Für die Bewertung von tolerablen PA-Expositionsmengen und Übergangsregelungen können auch die folgenden neueren Dokumente herangezogen werden:

**Leitlinie über genotoxische Verunreinigungen:** Nach der EMA "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities" [10] wird entsprechend dem Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Konzept für eine toxikologisch bedenkliche Substanz eine tägliche Aufnahmemenge bis zu 1,5 µg als annehmbares Gesundheitsrisiko

angesehen, das keine weiteren Untersuchungen oder regulatorische Maßnahmen erfordert. Das TTC-Konzept ist hierbei auch für PA anwendbar, da sie nicht zu Stoffen mit strukturellen Besonderheiten wie Aflatoxin-, Azoxy-, N-Nitroso-, Dibenzodioxin- oder Dibenzofuran-ähnlichen Strukturen gehören, für die auch bei Einnahme unterhalb des TTC-Limits ein signifikantes kanzerogenes Risiko angenommen werden kann.

**Leitlinie ICH M7:** Diese im Jahr 2014 verabschiedete Leitlinie über die Bewertung und Kontrolle DNA-reaktiver Verunreinigungen [11] sieht vor, dass eine tägliche Aufnahme einer mutagenen Verunreinigung von 1,5 µg ein vernachlässigbares kanzerogenes Risiko darstellt (theoretisches Risiko <1:100.000 bei lebenslanger Anwendung). Zusätzlich wird empfohlen, bei zeitlich begrenzter Exposition gegenüber mutagenen Verunreinigungen, die für Arzneimittel den Regelfall darstellt, eine Abstufung der Grenzwerte für die Einnahme anzusetzen, die beispielsweise bei Anwendung von unter einem Monat bei 120 µg täglich, bei Anwendung von unter einem Jahr bei 20 µg täglich und bei einer Anwendung von unter 10 Jahren bei 10 µg täglich liegt. Obgleich pflanzliche Arzneimittel insgesamt vom Anwendungsbereich der Leitlinie aus formalen Gründen ausgenommen sind, ist das Konzept der Less-than-Lifetime-Expositionen für Kontaminationen durch einzelne Substanzen in pflanzlichen Arzneimitteln wie für alle anderen Arzneimittel auch gültig.

**Code of Practice des Codex Alimentarius:** Für den Bereich der Lebens- und Futtermittel hat der Codex Alimentarius [12] einen allgemeinen Code of Practice erstellt. Dieser geht davon aus, dass wenn eine Kontamination nicht komplett vermieden werden kann, sie dann durch geeignete Maßnahmen zu reduzieren ist. Ein allgemeines Prinzip ist dabei die Schaffung einer steigenden Sensibilisierung durch entsprechende Information und Aufklärung der Anbauer, wodurch eine frühzeitige Erkennung und Identifizierung ermöglicht werden soll. Eine anschließende Risikobewertung, die auch die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens einbezieht, führt schließlich zu einem „Integrated Weed Management Plan“, der in Abhängigkeit vom Risiko entsprechende Maßnahmen vorsieht. So ist z.B. bei einem hohen Risiko ein sofortiges Ausbreiten der betreffenden PA-Pflanzen zu verhindern. Als Maßnahmen werden u.a. mechanische Methoden, chemische Methoden wie der Einsatz von möglichst selektiven Pestiziden oder biologische Methoden beschrieben, die je nach ihrer Eignung für die individuelle Problemlösung ausgewählt werden. Auch Maßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von Samen werden angesprochen. Die im Code of Practice des Codex Alimentarius genannten Maßnahmen können gleichermaßen auch im Arzneipflanzenanbau und in der Sammlung Anwendung finden.

## **Analytik von PA**

Das Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden als Verunreinigung in Lebensmitteln und arzneilich verwendeten Pflanzen ist eine neue Erkenntnis, aber kein neues Phänomen, wie Untersuchungen an älteren Rückstellmustern zeigen. Dass es bisher nicht erkannt werden konnte, liegt u.a. daran, dass erst seit kurzer Zeit mit aktuellen LC-MS/MS-Techniken eine Empfindlichkeit und Selektivität erreicht wird, die es überhaupt ermöglicht, PA-Gehalte im Bereich deutlich unter 1 mg/kg zu bestimmen. Aus der Rückstandsanalytik von Pestiziden und anderen Kontaminanten mit LC-MS/MS ist bekannt, dass in dieser Spurenanalytik die Ergebnisse durch zahlreiche Faktoren deutlich beeinflusst werden können, so dass zum Teil Messunsicherheiten

bis zu 50% resultieren. Matrixeffekte können einen erheblichen Einfluss auf die Selektivität der massenspektrometrischen Methoden haben, nicht zuletzt stellt auch die naturbedingte, nie völlig auszuschließende Heterogenität des Probenmaterials ein Problem dar. Aufgrund der Vielzahl und Unterschiedlichkeit der zu berücksichtigenden PA-Derivate (s.u.) ist eine hinreichend aussagekräftige Quantifizierung heute nur unter Verwendung der jeweils spezifischen Referenzsubstanzen möglich.

Eine verbindliche, offiziell anerkannte Messmethode für die Prüfung auf PA ist derzeit nicht verfügbar. Aufgrund der oben erwähnten Komplexität der analytischen Fragestellungen und einer erforderlichen Vergleichbarkeit der Ergebnisse werden heute als Stand der Technik aufwändige LC-MS/MS-Methoden angesehen, wie z.B. die vom BfR im Juli 2013 erstmals publizierte Methode [1]. Die LC-MS/MS-Techniken erlauben für die einzelnen PA Bestimmungsgrenzen von bis zu 5-10 µg/kg Droge. In den vom BfR publizierten Untersuchungen wurden 17 verschiedene PA bestimmt. Dass auch diese Methode als nicht abschließend angesehen werden kann, zeigt sich daran, dass das BfR in einer Publikation vom Oktober 2014 [13] den Prüfumfang seiner Methode auf 28 Substanzen erweitert, die Probenaufbereitung modifiziert und die Bestimmungsgrenzen herabgesetzt hat.

Der Grund für die Erweiterung des Prüfumfanges liegt vor allem darin, dass weitere PA verbreiteter *Senecio*-Arten (Erucifolin, Jacobin, Senecivernin und deren N-Oxide (NO)) sowie weiterer Pflanzen als Verunreinigung beobachtet wurden, so z.B. Europin/Europin-NO aus der Europäischen Sonnenwende (*Heliotropium europaeum*). Dieser Sachverhalt unterstreicht die Bedeutung intensiver Feldbeobachtungen und systematischer Beikrautbonituren, denn nur diese ermöglichen eine sinnvolle und zielgerichtete Erweiterung des Untersuchungsspektrums.

Die vorhandenen Methoden der PA-Analytik sind für eine vorläufige Anwendung einsetzbar, allerdings ist es unerlässlich, dass Hersteller und Prüfeinrichtungen diese weiterentwickeln und in Ringversuchen überprüfen, damit sie die Voraussetzungen für einen universell einsetzbaren Branchenstandard erfüllen. Bei einer Weiterentwicklung hinsichtlich der Empfindlichkeit der Methode und der Etablierung weiterer Referenzsubstanzen ist allerdings zu berücksichtigen, dass der HMPC-Grenzwert vom 0,35 µg/Tag auf Basis des derzeitig etablierten Verfahrens und der dabei verwendeten Referenzsubstanzen festgelegt wurde und im Zusammenhang mit einer Anpassung der Methode und der Aufnahme möglicher weiterer Substanzen ebenfalls angepasst werden muss.

### **Beschreibung der Risiken und Einflussmöglichkeiten entlang der Prozesskette**

Vom Anbau bzw. der Sammlung der zum Einsatz kommenden Arzneipflanzen über die Trocknung und Primärverarbeitung und die Herstellung des Wirkstoffs (z.B. Extrakt oder homöopathische Zubereitung) bis hin zur Herstellung des Fertigarzneimittels gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten der Einflussnahme auf mögliche Kontaminationen mit PA-haltigen Beikräutern bzw. der Kontrolle auf eventuelle Vorkommen von PA. Die Risiken, deren Bewertung und Möglichkeiten zur Vermeidung stellt entsprechend der einzelnen Prozessschritte Tabelle 1 dar.

**Tabelle 1**

<b>Prozessstufe</b>	<b>Risiken</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Einflussmöglichkeit</b>	<b>Bewertung (Machbarkeit, Zeithorizont, Effizienz)</b>	<b>Verantwortliche Stelle</b>
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

Anbau: Kulturverlauf	Nichtererkennung von PA-haltigen Beikräutern	Hoch	Verbreitung von wissen- schaftlichem Erkenntnis- material in der Landwirt- schaft	Große Bedeutung, Projekt Beikrautdatenbank	FAH, Forschungs- einrichtungen und Berater
	Verunkrautung	Hoch	Anbauverfahrens- und artspezifische Maßnah- men im Beikrautmanage- ment, selektive Pflanzen- schutzmaßnahmen (auch Teilflächen- und Zwi- schenreihenbehand- lung), Applikationstech- nologien	Große Bedeutung, mittel- bis langfristig Erweiterung des chemischen Pflanzen- schutzes und Vereinfachung/Beschleunigung von Zulassungs- und Genehmigungsverfahren erforderlich	Anbauer, Zulassungs- und Einvernehmens- behörden
			Intensivierung der manuellen/mechani- schen Beikrautbe- kämpfung	Große Bedeutung, kurz- bis mittelfristig umsetzbar, Forschungs- und Innova- tionsbedarf für Bekämpfung in der Pflanzreihe	Anbauer und Forschungs- einrichtungen
Ernte	Mitbeerntung von Beikräutern	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzenart und Erntetechnik	Optimierung von Erntetechnologie (u.a. Zeitpunkt, Technik, Schnitthöhe)	Große Bedeutung, einge- schränkte Machbarkeit abhängig von verschie- denen Einflussfaktoren	Anbauer
Wildsammlung	Mitbeerntung von Beikräutern	Niedrig bis hoch in Abhängigkeit von Pflanzenart und Sammeltech- nik (z.B. Handle- se vs. Mecha- nisch unterstützte Sammlung)	Risikoanalyse unter Ein- beziehung von Droge, Sammel-/Erntetechnik, Standort/Begleitflora, Schulung, frühestmög- liche Sichtkontrolle des Sammelgutes	Große Bedeutung, zen- traler Ansatzpunkt: Schu- lung, Umsetzbarkeit kurz- fristig	Drogenlieferant, Sammelorgani- sation

Trocknung	Kreuzkontamination durch Stäube	Niedrig	Sorgfältige Reinigung der Trocknungsanlagen	Geringe Bedeutung	Trocknungs- betrieb, 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
Drogen- aufbereitung	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	Drogen- verarbeiter, Drogenlieferant
Drogen- aufbereitung und alle weiteren Prozessstufen	Kreuzkontamination mit PA-haltigen Beikräutern	Niedrig	Sorgfältige Reinigung der Prozessanlagen	Geringe Bedeutung	Drogen- verarbeiter, 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
Herstellung Arzneimittel	Verschleppung von PA in das Fertigarzneimittel	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

## **Forschungsbedarf im Arzneipflanzenanbau**

Zur Erfassung und Vermeidung möglicher Kontaminationen durch PA-haltige Beikräuter besteht großer Forschungsbedarf. Solche Untersuchungsvorhaben sollten die verschiedenen, in Tabelle 1 gelisteten Stufen der Produktion pflanzlicher Ausgangs- bzw. Wirkstoffe möglichst umfassend einbeziehen, so z.B. die **Einrichtung einer Beikrautdatenbank im Arzneipflanzenanbau**. Unter dem Dach der FAH (Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V.) wurde ein Projekt zur *„Erfassung der standortabhängigen und kulturpflanzenspezifischen Beikrautflora in Arzneipflanzenbeständen unter besonderer Berücksichtigung Pyrrolizidinalkaloidhaltiger Beikräuter“* begonnen. Das Projekt beinhaltet auch Untersuchungen der Universität Braunschweig zur PA-Aufnahme aus dem Boden.

**Durchführung eines Projektes Saatgutreinigung.** Im Rahmen des bereits laufenden Demonstrationsprojekts „KAMEL“ wurde ein Projekt zur *„Vermeidung des Eintrags von Pyrrolizidinalkaloidhaltigen und anderen gefährlichen Beikrautarten in Arznei- und Gewürzpflanzenbestände über das Ausgangssaatgut“* durch die Pharmaplant GmbH/Artern beantragt.

**Folgeprojekt zur Optimierung der nicht-chemischen Beikrautregulierung im Anschluss an die „Status-Quo-Analyse zur Unkrautregulierung im ökologischen Arznei- und Gewürzpflanzenanbau“.** Dieses Projekt wird gemeinsam von der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL) und Ökoplant e. V. beantragt. Die Bayerische Landesanstalt für Wein- und Gartenbau hat mit dem Projekt *„Beikrautregulierung in Ökobetrieben mit Gemüsekulturen unter besonderer Betrachtung von moderner RTK-Steuerungs-, Ultraschall- und Kameratechnik inkl. Arbeitswirtschaft und Kosten“* begonnen, dessen Ergebnisse teilweise auch auf einige Arzneipflanzenkulturen zu übertragen.

Mit dem Ziel der **Schließung von Herbizid-Wirkungslücken** stellt der Bund-Länder-Arbeitskreis Lückenindikation, Unterarbeitsgruppe Arznei- und Gewürzpflanzen, ein Versuchsprogramm auf, um in den kommenden Jahren Herbizide mit Wirkung gegen Kreuzkräuter und Ackervergissmeinnicht in repräsentativen und relevanten Kulturen zu prüfen sowie Rückstandsdaten zu erheben. Die Auswahl basiert auf einer Auswertung der nationalen und internationaler Datenbanken zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pflanzenschutzmitteln in den Kulturen Kamille, Johanniskraut, Pfefferminze, Thymian und Petersilie durch die **Bund-Länder-Arbeitsgruppe Lückenindikation**, Unter-AK Arznei- und Gewürzpflanzen sowie das **Verbundprojekt Lückenindikation** des Zentralverbands Gartenbau mit dem Deutschen Bauernverband, gefördert durch das BMEL.

Um mittel- bis langfristig staatliche Forschungsmittel für PA-relevante Themen beantragen zu können, beteiligen sich die Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH) und der DFA an der Gestaltung der Forschungsagenda im Rahmen des Nationalen Aktionsplans zum nachhaltigen Pflanzenschutz (NAP) der Bundesrepublik Deutschland. In diesem Zusammenhang sollen die im Jahr 2011 gemeinsam von FAH und DFA zur Umsetzung der Richtlinie 2009/128/EG erarbeiteten **„Leitlinien für den integrierten Pflanzenschutz im Sektor Arznei- und Gewürzpflanzen“** [14] um die neuen Erkenntnisse bezüglich der Risiken, die von PA-Beikräutern ausgehen, ergänzt werden. PA-haltige Unkräuter sind als „Schadorganismen“ mit besonders niedrigen Bekämpfungsschwellenwerten

einzuordnen. Auf den im Code of Practice des Codex Alimentarius [12] erwähnten „Integrated Weed Management Plan“ kann dabei Bezug genommen werden.

Zudem wurde der Forschungsbedarf zur PA-Problematik (Datenbank) formuliert und von verschiedenen nationalen und europäischen Verbänden sowie dem BfR bei der Europäischen Kommission mit der Bitte um Berücksichtigung im Forschungsrahmenprogramm Horizon 2020 eingereicht.

Mittel- bis langfristiges Ziel der Forschungsaktivitäten ist die Erarbeitung von Integrated Weed Management Plans für den Arzneipflanzenanbau mit Fokus auf die Minimierung phytogener Kontaminationen.

Allen Unternehmen, die diesen Code of Practice anwenden, wird empfohlen, entsprechende Forschungsprojekte zu unterstützen.

### **Grundlage zur Festlegung von Akzeptanzkriterien für die Freigabe bei der Arzneimittel-Herstellung**

Wie die aufgrund der Problematik veranlasste nachträgliche Untersuchung an älteren Rückstellmustern aus den Jahren 1980 bis 2000 zeigt, ist die Belastung mit PA kein neues Phänomen. Aus Expositionsbewertungen [1,11] geht hervor, dass von der offensichtlich seit langer Zeit bestehenden Belastungsverteilung grundsätzlich kein akutes Risiko ausgeht. Mit dem im Dezember 2014 erschienenen finalen Public Statement des Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) zu PA-haltigen pflanzlichen Arzneimitteln wurde aktuell vorgegeben, die Aufnahme von toxischen, ungesättigten PA aus pflanzlichen Arzneimittel auf eine Belastung von maximal 0,35 µg pro Tag zu reduzieren [Ref.]. Da es nicht möglich ist, diesen Grenzwert in der Praxis sofort und flächendeckend zu erreichen, sind Maßnahmen für eine kontinuierliche Reduktion der Belastung erforderlich. Bei dem Reduktionsprogramm ist die technische Machbarkeit entsprechend dem ALARA-Prinzip („as low as reasonably achievable“) [4] zu berücksichtigen. Das bedeutet, dass auf Basis der vorhandenen Daten zu den verschiedenen Pflanzenarten vom Hersteller Risikoklassifizierungen der Belastungssituation vorgenommen und Akzeptanzkriterien pro Risikoklasse für seine Arzneimittel festgelegt werden sollten. Diese Akzeptanzkriterien sollen regelmäßig überprüft und bei Bedarf neu bewertet werden. Dadurch wird zum einen sichergestellt, dass aktuell erkennbare Belastungsspitzen eliminiert werden, zum anderen wird in einem kontinuierlichen Prozess die generelle Belastung sukzessive auf das vom HMPC vorgegebene Maß abgesenkt.

Dieser Code of Practice möchte den betroffenen Firmen eine Hilfestellung geben, wie auf Basis von drei Risikoklassen entsprechende Akzeptanzkriterien für ihre Arzneimittel festgelegt werden sollten. Basis für diese Vorschläge sind die Publikation des BfR [1], das finale Public Statement des HMPC [3] sowie die Verbändestellungnahme zur letzten Entwurfsfassung [8], die EMA „Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities“ [10] und die im Jahr 2014 verabschiedete Leitlinie der ICH über die Bewertung und Kontrolle DNA-reaktiver Verunreinigungen [11]. *(Soweit dieses vorliegt: Weiterhin wurden die vorgeschlagenen Akzeptanzkriterien durch ein aktuelles toxikologisches Gutachten bewertet [Schrenk 2015..]).*

Das nachfolgend dargestellte risikobasierte Testszenario geht von drei „Risikoklassen“ aus, die je nach Klasse Aussagen zu den Akzeptanzkriterien bezogen auf das Fertigprodukt sowie zum Prüfumfang machen. Die zur individuellen Beurteilung heranzuziehenden Datenquellen sind Datenbanken bzw. firmeneigene Daten. Die Basis für die Werte stellen die heute etablierten 28 „Leit“-Substanzen nach der BfR-Methode [13] dar, die als Stand der Technik anzusehen ist. Für jede Risikoklasse sind konkrete Untersuchungspläne mit einem definiertem Prüfumfang festzulegen, um sicherzustellen, dass die in der jeweiligen Risikoklasse definierten Akzeptanzkriterien eingehalten werden.

Die Prüfung erfolgt am Fertigprodukt bzw. einer geeigneten Prozessstufe, deren Auswahl im Einzelfall zu begründen ist. Wenn die Prüfung am Ausgangsstoff oder einer Vorstufe sicherstellt, dass keine Belastung vorhanden ist, kann eine Prüfung an weiteren Stufen bzw. dem Fertigarzneimittel entfallen.

Der Umfang der Stichprobenprüfung berücksichtigt produktspezifisch neben den bisherigen Daten zum PA-Gehalt die Art der verwendeten Arzneidroge/n (krautig, holzig, einjährig, mehrjährig), die Ernte- und Weiterverarbeitungsbedingungen (Maschinenernte, Reinigungsmöglichkeiten), die Konzentration des Wirkstoffes im Arzneimittel sowie die Dosierung und Anwendungsdauer des Fertigarzneimittels. Für Arzneimittel der Klassen B und C soll eine engmaschige Prüfung bis hin zur routinemäßigen Prüfung auf einer geeigneten Prozessstufe erfolgen. Arzneimittel der Klasse A unterliegen einem reduzierten Prüfumfang, wobei der Stichprobenplan unter der Berücksichtigung von risikovermindernden Faktoren und nach regelmäßiger Auswertung von Analysendaten festgelegt wird. Durch eine regelmäßige Auswertung von Analyseergebnissen soll grundsätzlich ein fortlaufendes Monitoring der Belastungssituation und eine Überprüfung der Zuordnung zu den Klassen erfolgen. Weiterhin wird über das Monitoring die Wirksamkeit aller eingeleiteten Maßnahmen zur PA-Minimierung nach jeder Anbau- und Ernteperiode überprüft.

Nachfolgend sind die drei Klassen mit den jeweiligen Akzeptanzkriterien und dem Prüfumfang tabellarisch dargestellt (Tab. 2).

**Table 2**

<b>Klasse</b>	<b>µg PA/Tag im Endprodukt</b>	<b>Prüfumfang</b>	<b>Akzeptanzkriterien</b>
<b>A</b>	≤ 0,1	Stichprobenprüfung	Einhaltbar bei 90 % der untersuchten Stichproben, kein Wert über 0,35 µg/Tag
<b>B</b>	≤ 0,35	Engmaschigere Stichprobenprüfung	90 % der untersuchten Stichproben liegen unter oder bei max. 0,35 µg/Tag, kein Wert über 2 µg/Tag
<b>C</b>	≤ 2	Routineprüfung (freigaberelevant)	Kein Wert über 2 µg/Tag *)

\*) Klasse C: Bei PA-Gehalten entsprechend mehr als 2 µg/Tag und höchstens 5 µg/Tag sind im Ausnahmefall mit Begründung und zeitlicher Begrenzung höhere Werte in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit des Materials möglich.

Liegen zum Zeitpunkt der Einstufung eines Arzneimittels in die Klassen A, B bzw. C nur geringe oder gar keine Analysendaten zur Kontamination mit PA vor, erfolgt eine Risikobewertung, ob das Arzneimittel hinsichtlich der Kontamination mit PA „relevant“ ist. In diese Bewertung fließen die Erkenntnisse zur Art und Gewinnung der verwendeten Arzneidroge und die daraus ableitbare Wahrscheinlichkeit einer Kontamination des Fertigarzneimittels sowie die Konzentration des Wirkstoffs im Arzneimittel und die Dosierung ein. Auf dieser Basis kann dann ein vorläufiger oder dauerhafter Prüfumfang festgelegt werden. Für PA-relevante Arzneimittel kann es erforderlich sein, den Prüfumfang in Abhängigkeit der gewonnenen Analysendaten anzupassen.

### **Ausblick**

Die Kontamination von bestimmten Arzneidrogen mit PA stellt Lieferanten von Arzneidrogen, Extrakthersteller und Inverkehrbringer von pflanzlichen und homöopathischen Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs vor eine außerordentliche Herausforderung. Dies gilt bereits für die präzise qualitative und quantitative Bestimmung der Kontaminationen, viel mehr aber noch für deren Reduzierung. Die Natur der Ursachen und der jahreszyklische Gewinnungsprozess von Arzneidrogen machen es unmöglich, die Gesamtbelastung mit PA in der Breite kurzfristig zu reduzieren. Die Eingrenzbarkeit der Drogen, die häufig/hoch belastet sind, eröffnet jedoch die Perspektive, dass durch eine Konzentration der Ressourcen und Maßnahmen auf diese Drogen bereits eine deutliche Reduktion der PA-Exposition durch Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs in wenigen Jahren erreicht werden kann. Das Ziel, die Gesamtexposition langfristig wirksam zu reduzieren, setzt allerdings voraus, dass von allen von PA-Kontaminationen betroffenen Branchen ebensolche Anstrengungen unternommen werden.

Das oben dargestellte risikobasierte Prüfkonzept mit einer Einteilung in Risikoklassen mit entsprechenden Aussagen zu Akzeptanzkriterien und Prüfumfang ermöglicht eine Zuordnung und Bewertung der Arzneimittel entsprechend ihrer aktuellen Belastung, wobei die Grenze von 2 µg/Tag überprüft und dynamisch angepasst werden und durch eine regelmäßige Neubewertung die Einstufung der Arzneimittel in eine höhere Klasse erreicht werden soll. Hierbei können auch die Ergebnisse der Auswertung der Datenbank berücksichtigt werden. Wie im Kapitel Analytik aufgezeigt, hat sich jedoch der Prüfumfang der vom BfR publizierten Methode in kurzer Zeit von 17 auf 28 Substanzen erhöht. Um Fehlinterpretationen bei der Bewertung von Ergebnissen zur Feststellung von Rückstandssituationen bzw. Trends zu vermeiden ist es daher unerlässlich zu beachten, wie viele welche und Substanzen jeweils analytisch erfasst wurden.

Mit diesem Code of Practice wird für alle Beteiligten an der Prozesskette eine Grundlage geschaffen, um geeignete produktspezifische Maßnahmen zur Vermeidung und Verringerung von Kontaminationen pflanzlicher Arzneimittel mit PA festzulegen, umzusetzen und weiterzuentwickeln. Zielsetzung ist, eine Absenkung der Grenze von 2 µg/Tag nach drei Jahren zu erreichen, wobei die aktuellen Maßnahmen in den Arzneipflanzenkulturen und die globalen Entwicklungen im Bereich Lebensmittel unter Einbeziehung der Gesamtexposition zu berücksichtigen sind.

## Literatur

- [1] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) 2013: Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees. Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013. [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de).
- [2] Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005) of 1 August 2006.
- [3] HMPC Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Toxic, Unsaturated Pyrrolizidine Alkaloids (PAs). Final. 24 November 2014.
- [4] EFSA (2005) Opinion of the Scientific Committee on a Request from EFSA Related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are Both Genotoxic and Carcinogenic. The EFSA Journal 282, 1-31.
- [5] Scientific Opinion on Pyrrolizidine Alkaloids in Food and Feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 2011;9(11):2406
- [6] HMPC Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Toxic, Unsaturated Pyrrolizidine Alkaloids (PAs). 2<sup>nd</sup> Draft, 6 November 2013.
- [7] Comments on HMPC Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Toxic, Unsaturated Pyrrolizidine Alkaloids (PAs). 2<sup>nd</sup> Draft. Bonn, Berlin: BAH, BPI, 28 January 2014.
- [8] General monograph "Herbal drugs". In: European Pharmacopoeia. 8<sup>th</sup> edition 2013. Council of Europe.
- [9] Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 5. Juni 1992 Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II, hier: Arzneimittel, die Pyrrolizidin-Alkaloide mit einem 1,2-ungesättigtem Necin-Gerüst enthalten. Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17. Juni 1992.
- [10] Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. EMA/CHMP/QWP/251344/2006) of 28 June 2006.
- [11] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. M7. Current *Step 4* version dated 23 June 2014.
- [12] Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Committee on Contaminants in Foods. Code of Practice for Weed Control to Prevent and Reduce Pyrrolizidine Alkaloid Contamination in Food and Feed. CAC/RCP 74-2014.
- [13] Bundesinstitut für Risikobewertung. Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Pflanzenmaterial mittels SPE-LC-MS/MS. Methodenbeschreibung. BfR-PA-Tee-2.0/2014. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf>
- [14] Deutscher Fachausschuss für Arznei-, Gewürz- und Aromapflanzen (DFA) und Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH). Leitlinien für den integrierten Pflanzenschutz im Sektor Arznei- und Gewürzpflanzen. Zeitschrift für Arznei- und Gewürzpflanzen 2012;17(2):57-61.

01. Juni 2015