


## PYRROLIZIDINALKALOIDE: MAßNAHMEN DER INDUSTRIE



BfArM im Dialog  
26. April 2016  
Dr. Barbara Steinhoff

### PROBLEMSTELLUNG

- Publikation der Studie des BfR im Juli 2013:  
PA-Funde in Teeproben z.B. Fenchel, Kamille,  
Pfefferminze, Brennnessel, Melisse,  
Kräuterteemischungen und in einigen Arzneitees
- Vermutung des PA-Eintrages durch Beikräuter (z. B.  
Senecio)
- Wenige PA-Pflanzen können zu nennenswerten  
Gehalten im Erntegut führen

## AKTIVITÄTEN IM ARZNEIMITTEL-BEREICH

- Eigenverantwortliche Maßnahmen der Arzneimittel-Hersteller
- Koordination durch die Verbände BAH und BPI
- Ursachenforschung und Kontrolle der Produkte;  
Ziel: Minimierung der PA-Gehalte
  - Code of Practice
  - Datensammlung
  - Beteiligung an Forschungsprojekten (z.B. „Unkrautdatenbank“)

3

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## 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 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 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.

Fassung Juni  
2015 mit konkre-  
ten Handlungs-  
vorschlägen

Zentrales  
Dokument zur  
Demonstration  
eigenverantwort-  
licher branchen-  
spezifischer  
Maßnahmen

4

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## CODE OF PRACTICE

- Vollständige Vermeidung von PA aufgrund Anbaumaßnahmen nicht möglich
- Chargenprüfung und Monitoring der Belastungssituation
- Empfehlung, diese Prinzipien als brancheneinheitliches Vorgehen von allen betroffenen Herstellern auszugestalten und umzusetzen
- CoP als Leitlinie, im pharmazeutischen Unternehmen individuelle Maßnahmen zu entwickeln

5

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## CODE OF PRACTICE

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 /Ackerandstreifen (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

6

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## CODE OF PRACTICE

Anbau: Kulturverlauf	Nichterkennung von PA-haltigen Beikräutern	Hoch	Verbreitung von wissenschaftlichem Erkenntnis-material in der Landwirtschaft	Große Bedeutung, Projekt Beikrautdatenbank	FAH, Forschungseinrichtungen und Berater
	Verunkrautung	Hoch	Anbauverfahrens- und artspezifische Maßnahmen im Beikrautmanagement, selektive Pflanzenschutzmaßnahmen (auch Teilflächen- und Zwi-schenreihenbehandlung), Applikationstechnologien	Große Bedeutung, mittel- bis langfristig Erweiterung des chemischen Pflanzenschutzes und Vereinfachung/Beschleunigung von Zulassungs- und Genehmigungsverfahren erforderlich	Anbauer, Zulassungs- und Einvernehmens-behörden
			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
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

7

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## CODE OF PRACTICE

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

8

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## VORSCHLAG DER HERSTELLER IM CODE OF PRACTICE (JUNI 2015)

Klasse	$\mu\text{g PA/Tag}$ im Endprodukt	Prüfumfang	Akzeptanzkriterium
<b>A</b>	$\leq 0,1$	Stichprobenprüfung	Einhalten bei 90 % der untersuchten Stichproben, kein Wert über 0,35 $\mu\text{g/Tag}$
<b>B</b>	$> 0,1$ und $\leq 0,35$	Engmaschigere Stichprobenprüfung	90 % der untersuchten Stichproben liegen in diesem Bereich, kein Wert über 2 $\mu\text{g/Tag}$
<b>C</b>	$> 0,35$ und $\leq 2$	Routineprüfung (freigaberelevant)	Kein Wert über 2 $\mu\text{g/Tag}$

## DATENSAMMLUNG

- Verbändekoordinierter Aufbau einer Datenbank zur Erfassung der Befunde mit derzeit 36 Firmen
- PA-Kontaminationen und „typische“ PA-Drogen, Tees/ Teemischungen, Urtinkturen, Extrakte, Arzneimittel
- 2. Auswertung Mai 2014 bis April 2015 → Überblick Belastungssituation anhand ausgewählter Drogen
- Zusammenfassung dem BfArM im November 2015 vorgelegt (Auswertung von 3.000 Datensätzen)
- 3. Auswertung Mai 2015 bis April 2016

## HMPC-BEWERTUNG 2014



24 November 2014  
EMA/HMPC/093108/2011  
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

### Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)

#### Final

Draft discussed by Working Party on Community monographs and Community list (MLWP)	November 2011 January 2012 March 2012 May 2012
Adopted by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	24 September 2012

## HMPC-BEWERTUNG 2014

*Risk assessment by various scientific organisation [Cot 2008; Efsa 2001] deduced a permitted daily intake of 0.007 µg PA/kg body weight. Assuming a 50 kg person this would mean a daily intake of 0.35 µg per day (from all sources: food and herbal medicinal products) for adults.<sup>1</sup>*

*The potential daily intake of toxic, unsaturated PAs via food cannot be ignored especially as consumers/patients are not able to avoid them. On the basis of the available kinetic data, it seems clear that ingested PAs will be absorbed and metabolised.*

***The HMPC concluded that the short-time (maximum 14 days) daily intake of 0.35 µg toxic, unsaturated PAs/day from herbal medicinal products might be acceptable.***

- Ursprünglich für typische „PA-Pflanzen“, aber generell „herbal medicinal products“
- Grenzwert **0,35 µg/Tag** (Basis 50 kg KG) für orale und kutane Anwendung (EFSA-Empfehlung Lebensmittel: 0,42 µg/Tag)
- Stellungnahmen der verarbeitenden Industrie: Frage der Begründetheit (Toxikologie) und der Einhaltung, gerade im Hinblick auf die (neue) Kontaminationsproblematik

## BFARM 1. MÄRZ 2016



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

### Bekanntmachung

zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten

vom 1. März 2016

#### 1. Einleitung

Aktuelle analytische Messungen haben gezeigt, dass auch in pflanzlichen Stoffen Pyrrolizidinalkaloide nachgewiesen wurden, bei denen die Synthese dieser Inhaltsstoffe bisher nicht bekannt war. Aus weitergehenden Untersuchungen konnte geschlossen werden, dass der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden wahrscheinlich auf so genannte Beikräuter zurückzuführen ist,

13

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## BFARM 1. MÄRZ 2016

- Eigenverantwortliche Maßnahmen der Hersteller
- Produktspezifische Definition der Qualitätskontrolle unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten erforderlich
- Drei Klassen wie CoP, aber Obergrenze bei 1,0 µg pro Tag
- „Das BfArM wird in anhängigen Verfahren prüfen, ob die vorgelegten Unterlagen den Vorgaben entsprechen.“

14

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## ÖSTERREICH (BAGS) 22. MÄRZ 2016



Bundesamt für Sicherheit  
im Gesundheitswesen

BAGS / AGES  
LCM/HEVE  
Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich

Datum: 16.3.2016  
Kontakt: Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger  
Telefon: +43 (0) 505 55-36528  
E-Mail: bagg-heve@ages.at  
Geschäftszahl:

### Betreff: Pyrrolizidinalkaloide in Arzneimitteln

In jüngster Zeit wurden Pyrrolizidinalkaloide auch in pflanzlichen Zubereitungen festgestellt, die aus Pflanzen hergestellt wurden, die keine Pyrrolizidinalkaloide biosynthetisieren. Untersuchungen legen nahe, dass Verunreinigungen mit Unkräutern dafür verantwortlich sein könnten. Da bereits sehr wenige Individuen von Unkräutern (wie etwa Arten der Gattung *Senecio*, Greiskraut) zu toxikologisch relevanten Konzentrationen in Arzneimitteln führen können, reichen Maßnahmen gemäß Good Agricultural and Collection Practice GACP nicht aus, um die Qualität zu sichern.

15

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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

## ÖSTERREICH (BAGS) 22. MÄRZ 2016

Konzentrationen in Arzneimitteln führen können, reichen Maßnahmen gemäß Good Agricultural and Collection Practice GACP nicht aus, um die Qualität zu sichern.

Aus bisher vorliegenden Daten ist ersichtlich, dass vor allem

- Johanniskraut (*Hyperici herba*),
- Passionsblumenkraut (*Passiflorae herba*),
- Kamille (*Matricariae flos*),
- Frauenmantelkraut (*Alchemillae herba*),
- Süßholzwurzel (*Liquiritiae radix*),
- Melisse (*Melissae folium*),
- Pfefferminze (*Menthae piperitae folium*),
- Salbei (*Salviae folium*),
- Löwenzahnkraut mit Wurzel (*Taraxaci herba cum radice*) und
- Thymian (*Thymi herba*)
- und Zubereitungen daraus

PA in zum Teil erheblichen Mengen aufweisen. Deshalb müssen ab sofort von den Zulassungsinhabern / Inhabern einer Registrierung von pflanzlichen Arzneispezialitäten, traditionellen pflanzlichen Arzneispezialitäten, apothekeneigenen und homöopathischen Arzneispezialitäten mit pflanzlichen Wirkstoffen aus den oben genannten Arzneipflanzen oder daraus hergestellten Zubereitungen Daten zum Gehalt an toxischen Pyrrolizidinalkaloiden erhoben werden.

Grundsätzlich soll das Limit von 1 µg PA bezogen auf die maximale Tagesdosis nicht überstiegen werden.

In Abhängigkeit von den Analyseergebnissen ist folgendes Testschema anzuwenden:

16

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

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



## FORSCHUNGSPROJEKTE

- Erfassung der standortabhängigen und kulturpflanzenspezifischen Beikrautflora in Arzneipflanzenbeständen unter besonderer Berücksichtigung Pyrrolizidinalkaloid-haltiger Unkräuter
- Aufnahme von Pyrrolizidinalkaloiden aus dem Boden
- Auswahl wirksamer Herbizide
- Entwicklung einer immunologischen Screeningmethode zur Bestimmung toxikologisch relevanter PA in Lebens- und Futtermitteln (ELISA-Schnelltest)

## FORSCHUNGSBEDARF

### Beispiele für Projektvorschläge

- Eintrag von Unkrautsamen über das Ausgangssaatgut
- Reduktion der Unkräuter über die Fruchtfolge
- Mechanische Abtrennung von PA-haltigen Unkräutern aus dem Erntegut mit Hilfe spektroskopischer Methoden

(FAH/Pharmaplant-Veranstaltung 13. April 2016 in Bonn)

## ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK (I)

- Die Kontamination von Arzneidrogen mit PA stellt Anbau und Hersteller von Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs vor eine außerordentliche Herausforderung.
- 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 BfArM-Bekanntmachung vom 1. März 2016 trägt der Problematik und den Aktivitäten Rechnung, aber setzt die Grenze bei 1,0 µg/Tag an.
- 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).

Vielen Dank !