

KFN-Presskonferenz am 16.01.2019 in Hamburg

Phytopharmaka: Sicherheitsmechanismen

Prof. Dr. Robert Fürst

Institut für Pharmazeutische Biologie
Goethe-Universität Frankfurt am Main



Interessenskonflikte

keine

Phytopharmaka sind Arzneimittel

Arzneimittelgesetz (AMG)

§ 2 AMG

Arzneimittel sind **Stoffe** oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Heilung, Linderung oder zur Verhütung von Krankheiten oder krankhaften Beschwerden bestimmt sind.

§ 3 AMG

Stoffe im Sinne dieses Gesetzes sind neben chemischen Verbindungen auch **Pflanzen**, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile

Phytopharmaka unterliegen in D und der EU also uneingeschränkt den arzneimittelrechtlichen Regularien!

Phytopharmaka sind dennoch besonders

Phytopharmaka sind stets **Vielstoffgemische** pflanzlicher Herkunft



Besonderer **Rohstoff**: Pflanze

Konstante Arzneimittelzusammensetzung trotz inhärenter Variabilität des Naturprodukts erforderlich



Besonderes **Herstellungsverfahren**: meist Extraktion

Kontrollierte und standardisierte Prozessführung erforderlich

Anforderungen an alle Arzneimittel

Arzneimittelsicherheit, also Risikominimierung für den Patienten, als Zweck und Rechtfertigung der starken Regulation

§ 1 AMG

Im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung wird **für die Sicherheit** im Verkehr mit Arzneimitteln von allen Arzneimittel gefordert:

Qualität

Wirksamkeit

Unbedenklichkeit

Diese strengen Sicherheitsanforderungen gibt es nur bei Arzneimitteln

- Sie gelten **NICHT** für Nahrungsergänzungsmittel und pflanzliche „Produkte“ aus Drittländern (z.B. Internetangebote).
- Für den Patienten ist es schwierig, den Status angebotener pflanzlicher „Produkte“ zu erkennen.

Wichtiger Sicherheitsaspekt: **fachgerechte Beratung** (Apotheker/innen)

Sicherheitsaspekt: Marktzugang

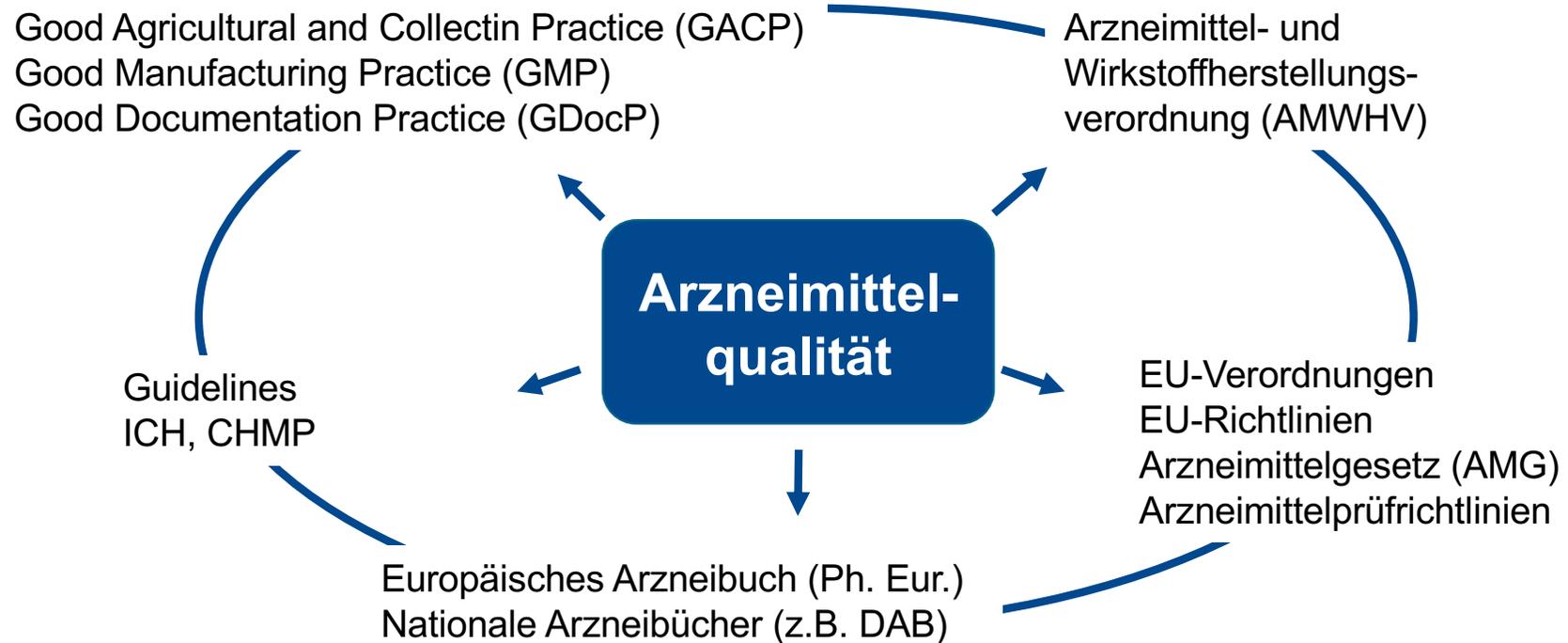
Zulassung bzw. Registrierung von pflanzlichen Arzneimitteln

	Normale Zulassung	Zulassung <i>well-established use</i>	Registrierung <i>traditional use</i>
Qualität	Qualität muss <u>immer</u> produktspezifisch nachgewiesen werden		
Wirksamkeit	eigene klinische Daten	Literaturdaten (publizierte RCT)	tradierte Anwendung, Plausibilität
Unbedenklichkeit	eigene klinische Daten	Literaturdaten (publizierte RCT)	Literaturdaten (ggf. Genotoxizitätsdaten)
Verwendung		> 10 Jahre in der EU	> 30 Jahre, davon > 15 in der EU

ohne ärztliche Aufsicht,
unbedenkliche Dosierung,
oral/topisch/inhalativ

Qualitätsanforderungen

Für **pflanzliche** Arzneimittel gelten europaweit die selben strengen Anforderungen wie für alle anderen Arzneimittel:



Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (**GAPC**) for Starting Materials of Herbal Origin (EMA/HMPC/246816/2005)

Regelwerk zu Anbau und Wildsammlung von Arzneipflanzen:

- Anforderungen an Personal, Hygiene, Räumlichkeiten, Geräte, Dokumentation
- Anforderungen an das Saatgut, die Kultivierung, Sammlung bzw. Ernte
- Anforderungen an den ersten Verarbeitungsschritt (z.B. Trocknen), Verpackung und Lagerung



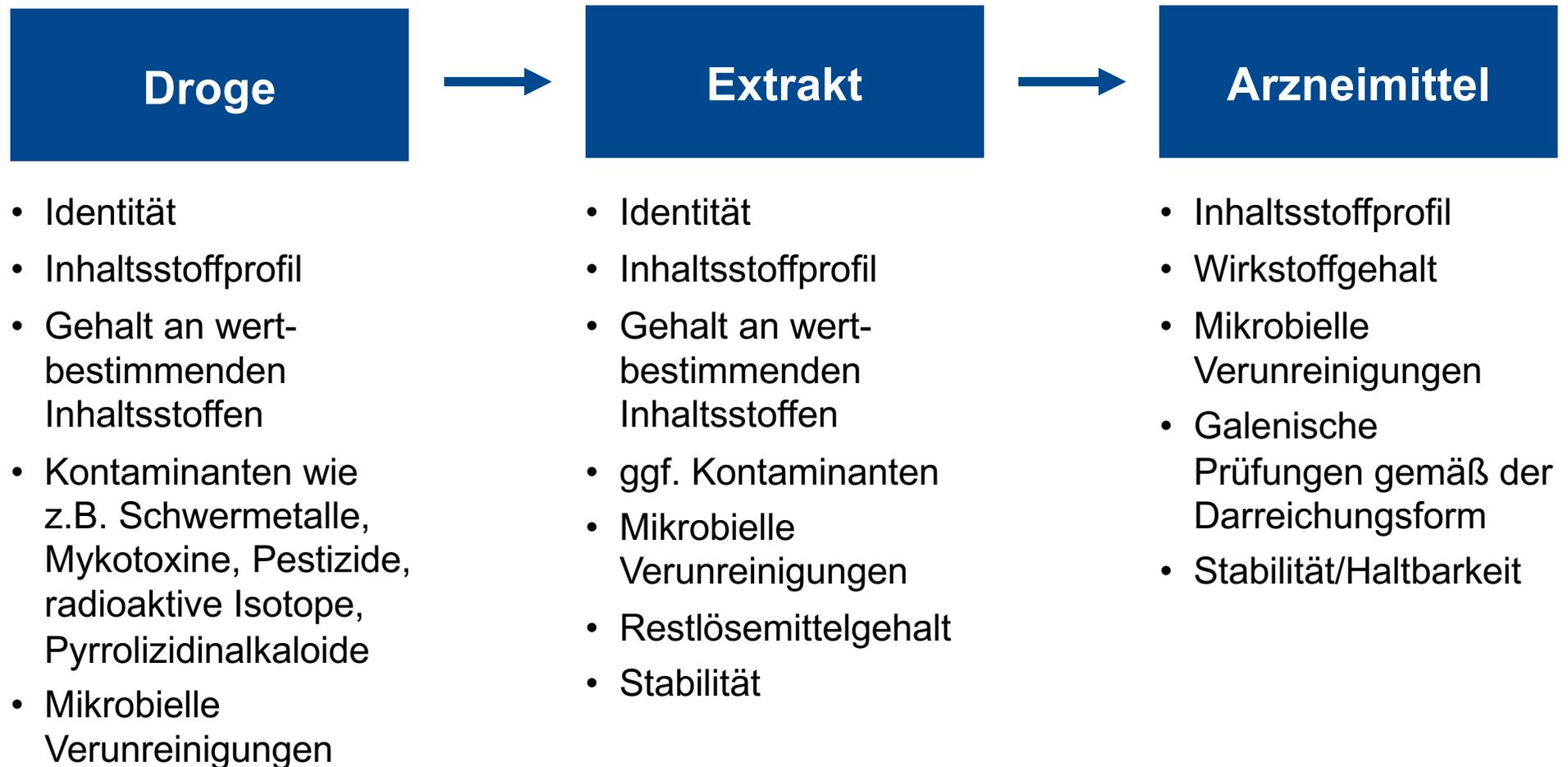
Arzneipflanze:

- **Saatgut:** Herkunft, Züchtung/Sorte, Reinheit, Keimfreiheit
- **Anbau:** Ort, Klima, Boden, Zeitpunkt, Düngung, Pflanzenschutz
- **Ernte:** Bedingungen, Zeitpunkt, verwendete Technik
- **Erste Prozessierung:** Trocknung, Lagerung, Verpackung

Extrakt:

- **Droge:** Inhaltsstoffmuster, Restfeuchte, Schnitt
- **Auszugsmittel:** Art, Konzentration, Menge
- **Herstellungsverfahren:** Anlage, Chargengröße, Extraktionsprozess, Zeit, Temperatur, Trocknung

Umfängliche **Spezifikationen** zur Sicherung der Qualität über alle Stufen:



Qualitätsnormen im Arzneibuch

9.2/1433



Pflanzliche Drogen
Plantae medicinales

9.0/1435



Pflanzliche Drogen zur Teebereitung
Plantae ad ptisanam

9.0/1434



Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen
Plantae medicinales praeparatae

9.0/0765

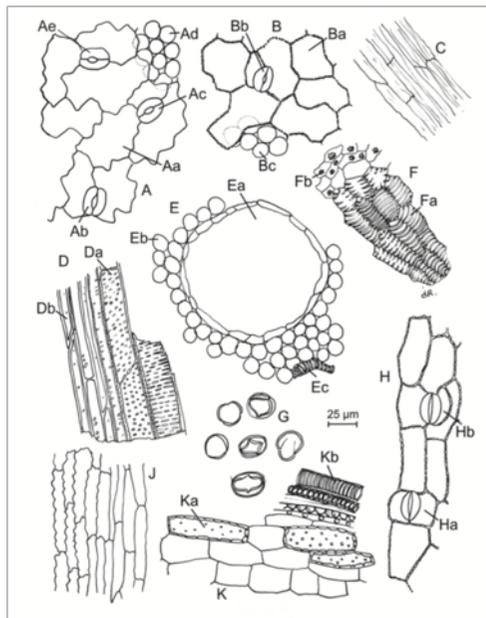


Extrakte aus pflanzlichen Drogen
Plantarum medicinalium extracta



Identität

- Makroskopisch
- Mikroskopisch
- Dünnschicht-
chromatographisch

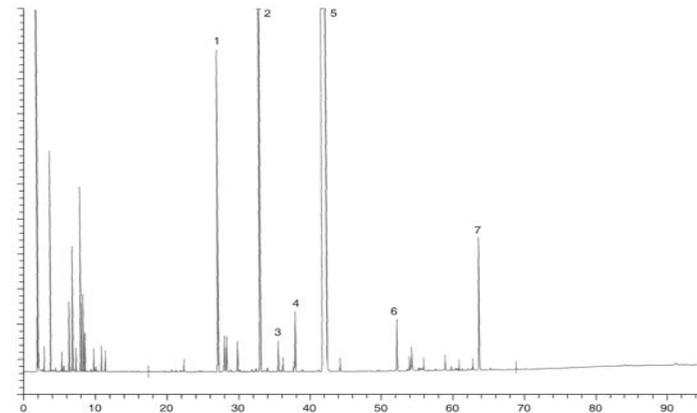


Reinheit

- HPLC
- Fremde Bestandteile
- Trocknungsverlust
- Asche
- Physikalisch-
chemische Parameter
- Kontaminanten

Gehalt

- HPLC
- Klassische Verfahren
wie Titration, Destilla-
tion, Absorptions-
messungen nach
Farbreaktion etc.



Pestizid-Rückstände (2.8.13): Getrocknete pflanzliche Drogen müssen den Anforderungen der Prüfung entsprechen. Die Anforderungen berücksichtigen die Art der Pflanze, falls erforderlich die Zubereitung, für die die Pflanze vorgesehen ist, und, falls Angaben vorliegen, die vollständige Dokumentation über die Behandlung der Charge.

Nur wenn der Rohstoff der Prüfung standhält, darf er zum Arzneimittel verarbeitet werden!



9.0/2.08.13.00

2.8.13 Pestizid-Rückstände

Definition: Im Sinne des Arzneibuchs sind Pestizide Substanzen oder Substanzgemische, die zur Abwehr, Vernichtung oder Bekämpfung von Schädlingen oder unerwünschten Pflanzen- oder Tierarten dienen, die bei der Herstellung, Verarbeitung, Lagerung, dem Transport oder dem Inverkehrbringen von pflanzlichen Drogen schädlich sind oder beeinträchtigend wirken. Der Begriff Pestizide schließt Substanzen ein, die zum Einsatz als Wachstumsregulatoren, Entlaubungsmittel und Trocknungsmittel bestimmt sind, sowie alle Substanzen, die vor oder nach der Ernte am Erntegut verwendet werden, um die Ware vor Qualitätsminderung während der Lagerung und des Transports zu schützen. Pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen können Pestizid-Rückstände enthalten, auf die geprüft wird.

Schwermetalle (2.4.27): Falls in der Einzelmonographie nichts anderes vorgeschrieben oder abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen gelten folgende Grenzwerte:

- Cadmium: höchstens 1,0 ppm
- Blei: höchstens 5,0 ppm
- Quecksilber: höchstens 0,1 ppm

Zur Veranschaulichung von 1 ppm
(*parts per million*, 10^{-6}):

**1 Zuckerwürfel (3 g) auf 3.000 kg Zucker
oder 1 mm bei einer Strecke von 1 km**



9.0/2.04.27.00

2.4.27 Schwermetalle in pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen

Methode

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) (2.2.23), der Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AES) (2.2.57) oder der Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) (2.2.58).

Aflatoxin B₁ (2.8.18): Falls erforderlich können Grenzwerte für Aflatoxine festgelegt sein.

Zur Veranschaulichung von 1 ppb
(*parts per billion*, 10^{-9}):

1 mm bei einer Strecke von 1.000 km



9.0/2.08.18.00

2.8.18 Bestimmung von Aflatoxin B₁ in pflanzlichen Drogen

Wenn in der Einzelmonographie nichts anderes vorgeschrieben ist, dürfen pflanzliche Drogen höchstens 2 µg Aflatoxin B₁ je Kilogramm enthalten. Die zuständige Behörde kann auch für den Gesamtgehalt an Aflatoxin B₁, B₂, G₁ und G₂ einen Grenzwert von 4 µg je Kilogramm pflanzliche Droge festlegen.

Pharmakovigilanz:

- Fortlaufende und systematische Sammlung und Auswertung der **Erfahrungen bei der Anwendung** von Arzneimitteln nach der Zulassung
- Schwerpunkt: schwerwiegende und seltene Nebenwirkungen, Wechselwirkungen
- Fortlaufende Abwägung des **Nutzen-Risiko-Verhältnisses** auf der Basis neuer Erkenntnisse
- Ziel: **Gefahrenabwehr**, öffentliche Information über Risiken
- Beispiele aus dem Bereich Phytopharmaka:
 - Johanniskraut: Arzneimittelinteraktionen
 - Schöllkraut: Lebertoxizität

Wien Med Wochenschr (2015) 165:243–250
DOI 10.1007/s10354-015-0370-9

wmw
Wiener Medizinische Wochenschrift

Drug safety aspects of herbal medicinal products

T. Wegener · B. Deitelhoff · A. Silber-Mankowsky

„In der EU unterliegen pflanzliche Arzneimittel wie auch Arzneimittel mit chemisch-definierten Wirkstoffen **einem anspruchsvollen und umfassenden Risikomanagementsystem**, das auf bekannt gewordene Sicherheitsbedenken adäquat reagiert, wie viele Beispiele zeigen können.

Die etablierten Verfahren der Pharmakovigilanz und das damit einhergehende Risikomanagement befürwortet die Zulassung pflanzlicher Zubereitungen für medizinische Anwendungen als Arzneimittel.“

Beispiel Pyrrolizidinalkaloide (PA)

- Bekanntes Problem: Lebertoxizität
- 1992: Beschränkung der Menge an PAs in pflanzlichen Arzneimitteln auf 1 µg/Tag; Beispiele für betroffene Pflanzen: Beinwell, Huflattich
- Fortschritt bei den **Analysemethoden** (Massenspektrometrie, LC-MS/MS) erlaubt es, extrem geringere Mengen an PAs zu detektieren
- Nachweisgrenze: ca. 1 µg PA pro 1 kg Pflanzenmaterial (1 ppb)
- So wurden PAs in pflanzlichen Produkten entdeckt, bei denen die Pflanzen keine PAs produzieren. Ursache: Kontamination mit sogenannten Beikräutern

Pflanzliche **Arzneimittel** in D/EU:

- Hohe Hürde für den Marktzugang: behördliche **Zulassung**/Registrierung nach Prüfung der eingereichten Unterlagen des Unternehmens
- Durchgehend **strenge Qualitätsanforderungen** bei der Herstellung eines Phytopharmakons: vom Rohstoff bis zum Arzneimittel
- Strikte und kontinuierliche Überwachung der auf dem Markt befindlichen Phytopharmaka und Anpassung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses an neue Erkenntnisse: **Pharmakovigilanz-System**

Pflanzlichen *Arzneimittel* unterliegen umfangreichen Sicherheitsmechanismen! Dies gilt nicht für Drittländer und pflanzliche Produkte, die keinen Arzneimittel-Status besitzen!