

Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen
Großenstein/Thüringen 29. Mai 2019

Pyrrolizidinalkaloide - Wie geht es weiter? -

Dr. Andreas Plescher, PHARMAPLANT GmbH Artern

Pyrrolizidinalkaloide – wie geht es weiter?

- Aktueller regulatorischer Stand im Arzneimittelbereich (EMA HMPC/BfArM)
- Datenlage zur PA-Kontamination von pflanzlichen Rohstoffen für die Arzneimittelherstellung
- Datenlage zur PA-Unkrautsituation in Arznei- und Teekräuterbeständen in Deutschland
- Aktueller regulatorischer Stand im Lebensmittelbereich (EFSA/BVL)
- Datenlage zur PA-Kontaminationen von Gewürz- und Küchenkräutern
- Laufende Aktivitäten zur Minimierung der PA-Kontamination von krautigen Feldfrüchten
- Aktivitäten im regulatorischen Bereich





Regulatorischer Stand im Arzneimittelbereich
(Arzneitees, pflanzliche Arzneimittel)

– Zuständigkeit EU: EMA / HMPC
 DE: BfArM

– Bekanntmachung des BfArM vom Januar 2014 und der EMA vom 24.11.2014
Maximale tägliche Aufnahme eines erwachsenen Menschen
0,35 µg PA/Tag

– Bekanntmachung des BfArM vom 01.03.2016 und der EMA vom 31.05.2016
Befristet für eine 3jährige Periode wird die tägliche Aufnahme auf
1,0 µg PA/Tag akzeptiert (3jährige Übergangsperiode ist abgelaufen)

– Bekanntmachung der EMA / des HMPC vom 01.02.2019
Verlängerung der Ausnahme um weitere 2 Jahre

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019





Probleme mit den Grenzwerten

- Kein gesetzlicher Grenzwert für das primäre Erntegut
- Die Anforderung an Ausgangsstoffe muss anhand der Tagesdosis berechnet werden: Aufgabe des Arzneimittelherstellers
- Für Mischungen / Kombinationspräparate z.T. sehr kompliziert
- Schwierig für Arzneipflanzenanbauer/Ausgangsstofflieferanten, da ggf. für gleiche Droge verschiedene Anforderungen (Spezifikationen) festgelegt werden.

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019





Datenlage zur PA-Kontamination pflanzlicher Ausgangsstoffe für die Arzneimittelherstellung („Arzneidrogen“)

- Erweiterung der „Kontaminanten-Datenbank“ der pharmazeutischen Industrie um „PA-Gehalte“ (Drogen, Extrakte, homöopathische Urntinkturen) ab 2013/2014
- Datenbereitstellung von fast 50 Herstellern
- Analyseergebnisse der in Deutschland verarbeiteten und untersuchten Ausgangsstoffe, Herkunftsländer sind nicht erfasst.
- Ergebnisse der bisherigen Auswertungen:
 - Deutliche Verbesserung über die letzten drei Jahre (Absenken der PA-Kontaminationen)
 - Identifizierung der kritischen Drogen und Extrakte
 - Bei 37 % der Drogenarten kann der Grenzwert von 0,35 µg PA/Tag eingehalten werden, bei 63 % nur 1,0 µg PA/Tag
 - Absenken des Grenzwertes wieder auf 0,35 µg PA/Tag ist zur Zeit nicht möglich!

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019





Datenlage zur PA-Unkraut-Situation im Arznei- und Teekräuteranbau in Deutschland/in Thüringen

BMEL/FNR-Verbundprojekt

„Erfassung der standortabhängigen und kulturpflanzen-spezifischen Beikrautflora in Arzneipflanzenbeständen unter besonderer Berücksichtigung Pyrrolizidinalkaloid-haltiger Unkräuter und Erstellung einer PA-Unkrautdatenbank“

Laufzeit: 01/2015 – 04/2019
 Verbundpartner: Pharmaplant GmbH, Ökoplant e.V., ATS Bad Frankenhausen, Phytolab GmbH & Co. KG, TU Braunschweig Institut für Pflanzenbiologie, FAH e.V.
 Förderung: Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V.
 Kofinanzierung: 38 Firmen und Verbände

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

Freistaat Thüringen  Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum		PHARMAPLANT 	
Ergebnisse Unkrautbonituren, Verunkrautung allgemein			
Melisse, Pfefferminze, Petersilie, Salbei, Thymian, Kamille			
Alle Kulturen	Anzahl ausgewerteter Schläge (N)	Gesamtzahl aufgefundener zweikeimblättriger Beikrautarten	Mittlere Gesamtzahl Beikräuter pro Hektar (mit Gräsern)
Ø Deutschland	217	214	70.910
Ø Thüringen	35	114	122.372

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

Freistaat Thüringen  Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum		PHARMAPLANT 				
Unkrautprofile in den einzelnen Kulturen, die Top- 5- Beikrautarten						
	Melisse (N= 44)	Pfefferminze (N= 58)	Petersilie (N= 42)	Salbei (N= 18)	Thymian (N= 25)	Kamille (N= 30)
Beikraut, Name	Rang	Rang	Rang	Rang	Rang	Rang
Gew. Vogelmiere	1	1	7	1	1	12
Weißer Gänsefuß	2	3	1	3	4	6
Acker-Kratzdistel	3	7	12	5	11	23
Acker-Winde	4	4	6	8	5	42
Gew. Löwenzahn	5	5	5	7	3	32
Vogel-Knöterich	14	2	2	9	13	10
Winden-Knöterich	12	8	3	16	15	13
Gräser	7	9	4	10	2	3
Rauhe Gänsedistel	17	16	32	2	8	25
A.- Stiefmütterchen	18	18	11	4	10	2
Persischer Ehrenpreis	8	25	72	19	39	4
Feld-Ehrenpreis	37	43	90	58	29	5
Gew. Ackerfrauenmantel	58	93	81	-	38	1

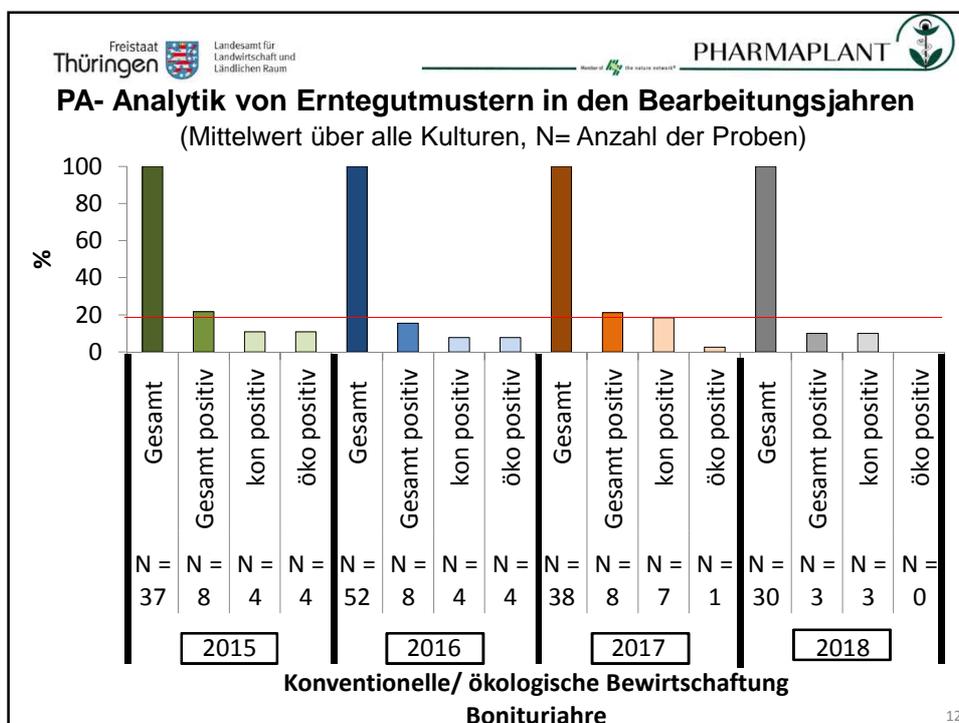
TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

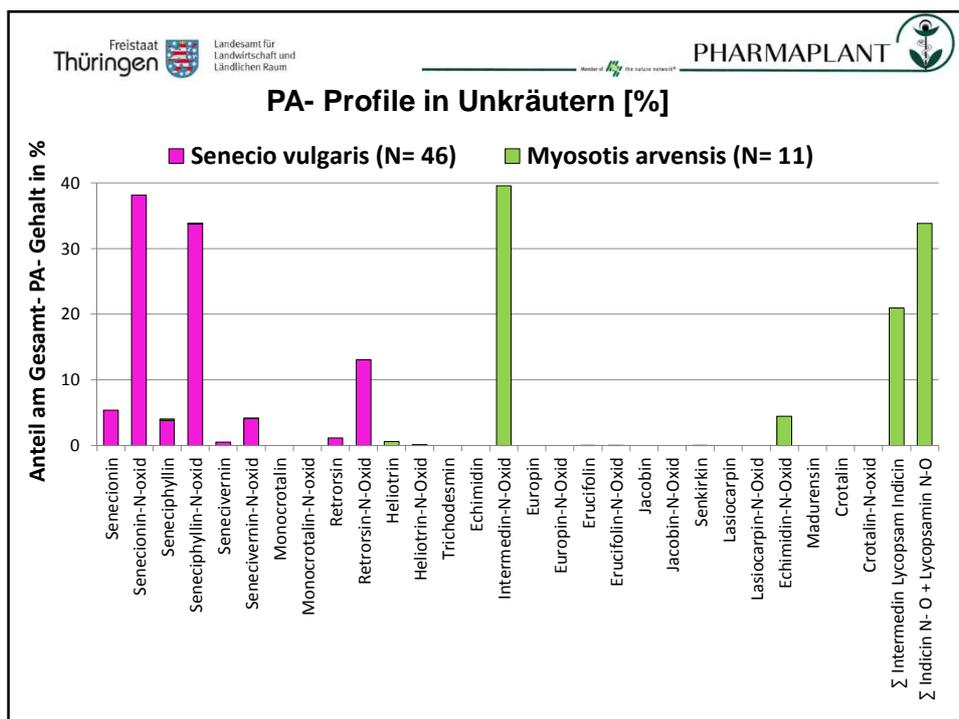
Freistaat Thüringen Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum		PHARMAPLANT		
Aufgefundene PA-haltige Beikräuter, alle Kulturen (N=277)				
Rang	Beikraut, Name	Auffindungsrate %	Anteil an der Gesamtverunkrautung %	mittlere Anzahl/ha
19	Gewöhnliches Greiskraut	40	0,864	586
44	Acker-Vergissmeinnicht	17	0,191	129
49	Sand- Vergissmeinnicht	2,9	0,778	528
122	Acker-Steinsame	1,1	0,043	29
135	Frühlings-Greiskraut	2,9	0,009	1,9 % 5,9
143	Acker-Krummhals	1,1	0,017	11,3
146	Huflattich	3,3	0,005	3,5
191	Schmalblättriges Greiskraut	0,7	0,003	1,7
209	Beinwell, Gewöhnlicher	0,4	0,001	0,9
226	Klebriges Greiskraut	0,4	0,001	0,6

Freistaat Thüringen Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum		PHARMAPLANT				
Häufige PA-haltige Arten im Kräuteraanbau Thüringen N=35						
Ø Thüringen					Ø Deutschland	
Rang	Beikraut	Anzahl/ha	Auffind.-rate %	%-Anteil Gesamtverunkrautung	Rang	Anzahl/Hektar
17	Gewöhnliches Greiskraut	754	54	0,6	19	722
34	Acker-Vergissmeinnicht	168	26	0,14	47	80

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

		Freistaat Thüringen Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum		PHARMAPLANT		
PA- Analytik von Erntegutmustern (Mittelwerte 2015 bis 2018)						
	Anzahl an untersuchten Proben insgesamt	Anzahl an Proben mit messbarer PA-Kontamination	% Anteil an kontaminierten Proben	PA- Gehalt Erntegut µg/ kg LTM		
				MAX	MW	MIN
Alle Kulturen	148	25	17	573	22	0
Petersilie	24	8	33	336	42	0
Pfefferminze	38	8	26	573	45	0
Melisse	29	4	15	62	5,7	0
Thymian	20	1	8	48	3,7	0
Kamille	25	0	0	-	-	-
Salbei	12	0	0	-	-	-





Freistaat Thüringen Landesamt für Landwirtschaft und Ländlichen Raum PHARMAPLANT

Aktueller regulatorischer Stand im Lebensmittelbereich (EFSA/BVL)

- **Derzeit kein gültiger gesetzlicher Grenzwert**
- EFSA-Studie, Statement vom 21.06.2017: Honig, Tees und einige NEM können Risiken für menschliche Gesundheit enthalten
- Mitte Januar 2019: EU-Kommission leitet Konsultationsprozess zur Festlegung von Höchstgehalten u.a. für PAs ein:
 - Teekräuter/Kräutertees 200 µg/kg Produkt
 - Rooibos-Tee 400 µg/kg Produkt
 - Kräuter (frisch, gefroren und getrocknet) 400 µg/kg Produkt
 - Tee (*Camellia sinensis*) 100 µg/kg Produkt
 - Baby-Tees 75 µg/kg Produkt (getr. Produkt) bzw. 1,0 µg/kg Aufguss
 - Kreuzkümmel 400 µg/kg Produkt
- **Die Publikation verbindlicher Grenzwerte ist in Kürze zu erwarten.**

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019





Laufende und in Planung befindliche Aktivitäten zur Minimierung der PA-Kontamination von krautigen Feldfrüchten

PA-Unkrautdatenbank-Projekt, Erfassung der **PA-Unkraut-Floren** in A&G-Pflanzenbeständen Abschlussbericht 31.08.2019

Prüfung der Möglichkeiten einer verbesserten **chemischen Bekämpfung** von PA-Unkräutern (DBV, ZVG, UAG Lück Arznei- und Gewürzpflanzen, Pflanzenschutzdienste der Länder)

GEFRES Vermeidung des Eintrages von gefährlichen Unkrautarten in Arznei- und Gewürzpflanzenbestände über das **Saatgut**
 Phase 1: Quantifizierung im Handelssaatgut;
 Teilvorhaben 1: Manuelle und chemische Nachweismethode
 PHARMAPLANT GmbH 01.12.2018 – 30.11.2021

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019





Laufende und in Planung befindliche Aktivitäten zur Minimierung der PA-Kontamination von krautigen Feldfrüchten

OPTIMECH Optimierung **mechanischer Unkrautregulierungsverfahren** in Kamille und Melisse mit besonderer Berücksichtigung PA-haltiger Beikräuter (Verbund Univ. Bonn, LfL, Ökoplant, PHARMAPLANT) ab 01.07.2019

Detektion und Entfernung von PA-haltigen Pflanzenpartikeln mittels Hyperspektral-NIR-Imaging in **Nachernteprozessen** (ab März 2019)

PAFFEX Bekämpfung Pyrrolizidinalkaloid-(PA-) haltiger Beikräuter in der **Fruchtfolge** von Arznei- und Gewürzpflanzen (Verbund PHARMAPLANT, Univ. Bonn, LfL, Ökoplant,) Plan Beginn 01.08.2020

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

Aktivitäten im regulatorischen Bereich

- In-vitro-Untersuchungen der Hepatoxizität und Genotoxizität von 10 verschiedenen PA (Univ. Kaiserslautern)
- Ermittlung der Schwellendosis zur Toxizität (Univ. Kaiserslautern und Univ. Mainz)
- Ziele: - Verbesserung der Vergleichsmöglichkeiten zwischen einzelnen PA, weg vom „Worst Case“ auf Basis von Lasiocarpin bzw. Riddelliin
 - Schaffung adäquater Grenzwerte

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

- Die Einkäufer und Verarbeiter von Arznei- und Gewürz- und Teedrogen sowie Küchenkräutern verzeichnen in den letzten Jahren einen Rückgang der PA-Belastungen pflanzlicher Rohstoffe gegenüber 2014.
- Die Kontamination krautiger Erntegüter bleibt dennoch eine enorme Herausforderung für Anbauer, Verarbeiter und Inverkehrbringer. Bei vielen Arzneidrogen ist der Dosisgrenzwert von 0,35 µg PA/Tag nicht realisierbar.
- Die Beibehaltung des vorläufigen, übergangsweisen HPMC-Grenzwertes von 1,0 µg PA/Tag im Fertigprodukt trägt der Datenlage, den Bemühungen in der Primärproduktion, der Neubewertung durch die EFSA und den Ergebnissen aus der toxikologischen Forschung Rechnung.

TLLLR Fachgespräch Heil-, Duft- und Gewürzpflanzen – 29. Mai 2019

Danke für die Aufmerksamkeit

