

// Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen – Teil 2: toxikologische Bewertung //

R. FRÖTSCHL

B. HAAS

M. WEISE

(BfArM)

Im Juni 2018 wurde eine deutsche Landesüberwachungsbehörde darüber informiert, dass in Wirkstoffchargen des Angiotensin-2-Rezeptorblockers Valsartan eine bis dahin nicht bekannte Verunreinigung gefunden wurde. Bei analytischen Untersuchungen, die weit über die Anforderungen des Arzneibuchs hinausgingen, hatte ein Zulassungsinhaber die Verunreinigung in einer Charge des chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai entdeckt. In weiteren Analysen wurde die Struktur als N-Nitrosodimethylamin (NDMA) identifiziert. NDMA ist in Tierstudien ein sehr potentes, mutagenes Karzinogen. Die molekularen Mechanismen, die in Tierstudien zur Karzinogenese führen, sind auch für den Menschen relevant. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) hat deshalb NDMA in die Kategorie 2A, als wahrscheinlich krebserregend im Menschen, eingestuft.

Nitrosamine entstehen bei natürlichen biochemischen Prozessen in der Umwelt, bei der Lebensmittelverarbeitung und mit hoher Wahrscheinlichkeit in allen Organismen. Die toxikologische Risikobewertung von Nitrosaminen ist deshalb entscheidend für die Festlegung von Grenzwerten in Arzneimitteln. Diese Grenzwerte müssen dem Gesundheitsschutz der Patienten ausreichend Rechnung tragen. Gleichzeitig sollten die Anforderungen an die Arzneimittelentwicklung und Herstellung nicht unverhältnismäßig sein, um die Entwicklung und Verfügbarkeit wirksamer Medikamente nicht zu gefährden. Die Festlegung eines als akzeptabel betrachteten Risikos auf der Grundlage der toxikologischen Bewertung von Verunreinigungen in Arzneimitteln wird beiden Gesichtspunkten gerecht und ist international harmonisiert. Für Arzneimittel ist ein durch mutagene Verunreinigungen verursachtes akzeptables Risiko von maximal einem zusätzlichen Krebsfall bei 100.000 behandelten Personen festgelegt. Die Dosis, die diesem Risiko entspricht, wird im Allgemeinen aus den Daten von Kanzerogenitätsstudien an Labortieren, also überwiegend Ratten und Mäusen, berechnet.

EUROPÄISCHE MASSNAHMEN

Das zuerst in Valsartan entdeckte NDMA war zunächst ein Einzelfall, der aber bald weitere Kreise zog. Die Entdeckung von NDMA in weiteren Valsartanpräparaten und von N-Nitrosodietylamin (NDEA) in Valsartan, ebenfalls in Chargen von Zhejiang Huahai, machten klar, dass das Problem umfangreicher war. Im Laufe der folgenden Monate wurde in anderen Sartanen mit Tetrazolring ebenfalls NDMA in geringen Mengen gefunden. Das am 3. Juli 2018 gestartete europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) für valsartanhaltige Arzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wurde im September 2018 auf alle Sartane mit Tetrazolring erweitert. Im weiteren Verlauf wurden NDMA und andere Nitrosamine in geringen Mengen auch in anderen Arzneimitteln entdeckt. Deshalb startete die EMA im September 2019 ein weiteres europäisches Artikel-5(3)-Verfahren für alle chemisch definierten Arzneimittel (EMA 2020b).³ Im Rahmen dieses Verfahrens wurden die Zulassungsinhaber aller in der EU zugelassenen Arzneimittel aufgefordert, die Herstellungsverfahren auf potenzielle Risiken für eine Nitrosaminentstehung zu evaluieren. Dies ist sehr aufwendig und wird noch längere Zeit dauern. Die EMA hat hierzu für Zulassungsinhaber ein Fragen-und-Antwort-Papier (FAQ) (EMA, 2020a)² veröffentlicht.

Das Artikel-5(3)-Verfahren wurde im Juni 2020 von der EMA mit einem detaillierten Bewertungsbericht und der Empfehlung weiterer Maßnahmen abgeschlossen (EMA, 2020b),³ um den Patientenschutz zu gewährleisten und die Arzneimittelversorgung sicherzustellen. Sollten sich aus der noch andauernden Risikobewertung der Herstellungsverfahren durch die Zulassungsinhaber neue Erkenntnisse ergeben, werden die Empfehlungen, wenn nötig, angepasst.

TOXIKOLOGISCHE RISIKOBEWERTUNG UND BESTIMMUNG VON GRENZWERTEN IN ARZNEIMITTELN

Nitrosamine werden im Körper umgewandelt. Dabei werden z. T. hochreaktive Metabolite gebildet, die mit der Erbsubstanz DNS reagieren und so Mutationen auslösen können. Mutationen sind ein entscheidender Faktor bei der Krebsentstehung. Für Nitrosamine gibt es keine zuverlässigen epidemiologischen Daten zur quantitativen Abschätzung des toxikologischen Risikos für Menschen. Die wenigen veröffentlichten Studien schätzten die täglichen Aufnahmemengen anhand von Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten und veröffentlichten, häufig historischen Nitrosaminmesswerten in den entsprechenden Lebensmitteln. Solche Schätzungen sind erfahrungsgemäß sehr ungenau und können viele andere Einflussgrößen nicht berücksichtigen. Für die Ableitung toxikologisch begründeter, akzeptabler Aufnahmemengen (engl. acceptable intakes, AI) werden deshalb bevorzugt Tierstudien herangezogen, die nach international anerkannten Richtlinien standardisiert durchgeführt wurden und bei denen die tägliche Aufnahme einer Substanz genau bestimmt werden kann. Für die Beurteilung des kanzerogenen Potenzials einer Substanz sind Langzeitstudien am Versuchstier notwendig. In der Regel werden dazu Zweijahresstudien an Mäusen und Ratten durchgeführt (Kanzerogenitätsstudien). Diese daraus ermittelten AI-Werte werden dann zur Bestimmung von Grenzwerten in Arzneimitteln herangezogen.

Derzeit sind mehr als 300 verschiedene Nitrosamine bekannt. Nur für etwa ein Drittel liegen überhaupt Daten aus Kanzerogenitätsstudien vor. Nicht alle der getesteten Nitrosamine waren in Tierstudien krebserregend. Die toxikologische Herausforderung liegt in der Identifizierung geeigneter Studien, die für die Risikobewertung ausreichend verlässliche Daten liefern. Nur für einen begrenzten Teil von etwa 100 Nitrosaminen sind Tierstudien zum kanzerogenen Potenzial publiziert und nicht in allen Fällen reichen diese Studien auch für eine zuverlässige Risikobewertung aus. Die umfangreichsten Studien gibt es zu NDMA und NDEA. Für beide wurde ein hohes kanzerogenes Potenzial in Tierstudien gezeigt.

In den verschiedenen Bereichen des Verbraucherschutzes werden ähnliche Verfahren zur Berechnung eines hypothetischen, geringen zusätzlichen Krebsrisikos, das mit einer bestimmten täglichen Aufnahme einer Substanz assoziiert ist, eingesetzt. Tierstudien haben dabei das Problem der sehr geringen Empfindlichkeit. Die Anzahl an Versuchstieren ist aus ethischen Gründen so niedrig wie möglich zu halten. Damit lassen sich allerdings nur Expositionseffekte sicher bestimmen, die bei mindestens zehn Prozent der Tiere einer Gruppe zusätzlich Krebs auslösen. Um den theoretischen Effekt einer sehr kleinen Substanzdosis zu bestimmen, die tatsächlich in der Tierstudie zu keinem messbaren Effekt führt, sind daher mathematische Extrapolationsmodelle notwendig. Man bestimmt damit die Dosis der mutagenen Verunreinigung, die theoretisch einen zusätzlichen Krebsfall bei 100.000 lebenslang täglich exponierten Menschen bewirkt. Um ein solches Risiko experimentell zu messen, müsste man Studien mit mehr als 1.000.000 Tieren pro Dosisgruppe durchführen, bei mindestens drei Dosisgruppen und einer Kontrollgruppe. Dies ist weder ethisch vertretbar noch logistisch umsetzbar.

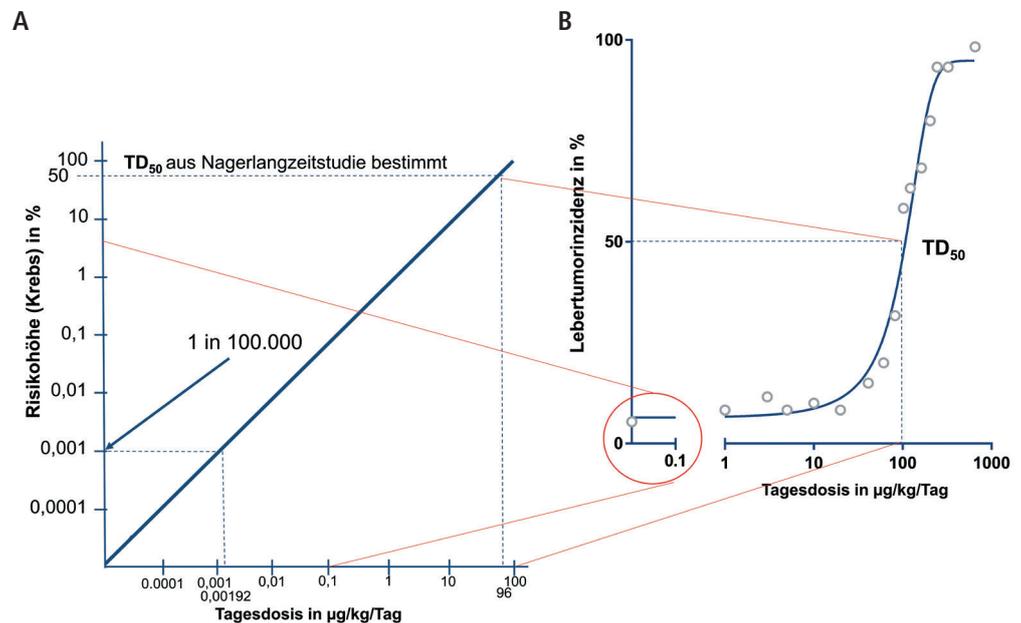
Für Verunreinigungen in Arzneimitteln wird international ein zusätzliches (theoretisches) Krebsrisiko von 1 : 100.000 (0,001 %) als akzeptabel betrachtet. Dieses zusätzliche theoretische Lebenszeitrisiko ist sehr gering vor dem Hintergrund, dass in Deutschland das Risiko, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken

Abbildung:
A: Lineare Extrapolation des Krebsrisikos einer NDMA-Exposition ausgehend von der TD_{50} (96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$, CPDB 2011) aus den Rattenkanzerogenitätsstudien (halb-logarithmische Darstellung)

Die Tagesdosis von 0,00192 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1,92 ng/kg = 96 ng/50 kg) entspricht einem zusätzlichen Krebsrisiko von 1 : 100.000 und spiegelt die laut Leitlinie ICH M7 (R1) für Arzneimittel tägliche akzeptable Aufnahmemenge (acceptable intake) wider.

B: Dosis-Wirkungskurve für Lebertumorinzidenzen unter NDMA-Behandlung in der Rattenkanzerogenitätsstudie⁷

Der rote Kreis markiert den Bereich der Dosis-Wirkungskurve, in dem das theoretische Krebsrisiko mathematisch extrapoliert wird. Dieser Bereich liegt weit unterhalb der kleinsten verabreichten NDMA-Dosis (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$) in der Tierstudie.



ken, insgesamt bei etwa 45 Prozent liegt, wobei die Risiken für die einzelnen Krebsarten höchst unterschiedlich verteilt sind. So erkrankt im Laufe des Lebens einer von 17 Männern und eine von 20 Frauen an Darmkrebs, aber nur einer von 88 Männern und eine von 190 Frauen an Leberkrebs (KID, 2019).⁵

Zur Berechnung des zusätzlichen theoretischen Risikos von 0,001 Prozent wird in der internationalen Leitlinie ICH M7(R1)⁴ eine Methode empfohlen, anhand derer aus der Dosis-Wirkungskurve der Kanzerogenitätsstudie mathematisch die Dosis berechnet wird, bei der 50 Prozent der Tiere Krebs bekommen: die TD_{50} oder Tumordosis 50. Von diesem Punkt aus wird eine Gerade durch den Nullpunkt gezogen und der Punkt auf der Geraden bestimmt, welcher der Dosis bei 0,001 Prozent Tumorzinzidenz entspricht (Abbildung A). Dabei geht man davon aus, dass diese Annahme sehr konservativ ist, da Dosis-Wirkungskurven in biologischen Systemen in der Regel nicht linear, sondern sublinear verlaufen. Das heißt, dass bei hinreichend niedriger Dosis kein messbarer Effekt auftritt, bei höheren Dosierungen der Effekt aber überproportional ansteigt (Abbildung B).

Die angewandte Methodik zur Bestimmung der Dosis, die theoretisch ein Krebs-Lebenszeitrisiko von 0,001 Prozent hervorruft, leitet sich aus dem Vorgehen der amerikanischen Arznei- und Lebensmittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) für Kontaktmaterialien mit Lebensmitteln ab (FDA 1995).⁶ Bei Lebensmitteln wird für Kontaktmaterialien ein hypothetisches zusätzliches Risiko von eins zu einer Million (0,0001 %) als akzeptabel angesehen. Die Akzeptanz eines höheren Risikos für Arzneimittel wird damit begründet, dass der akute sowie langfristige Nutzen für den Patienten aus der Arzneimittelanwendung das höhere Risiko rechtfertigt. Ein wichtiger Grund ist hier auch die komplexe chemische Synthese von Arzneimitteln. Dabei können Prozessverunreinigungen häufig nicht vollständig vermieden werden. Die Forderung nach einer kompletten Vermeidung oder vollständigen Eliminierung solcher Verunreinigungen bei allen Arzneimitteln ist unrealistisch und könnte zu Versorgungsengpässen führen. Eine umfangreiche Quelle für Kanzerogenitätsdaten aus Tierstudien ist die Datenbank für kanzerogene Potenz (Carcinogenic Potency Database – CPDB 2011).¹ In dieser Datenbank sind mehrere Studien für NDMA gelistet. Um eine ausreichend konservative Bestimmung für die täglich akzeptable Aufnahmemenge von NDMA durchzuführen, wird die empfindlichste Krebsart in der empfindlichsten Tierart

für die Bestimmung gewählt. Die CPDB gibt bereits die berechneten TD_{50} -Werte für die beobachteten Krebsarten und Studien aus und berechnet ein gewichtetes Mittel der TD_{50} für die empfindlichste Krebsart. In Tierstudien löst NDMA bei oraler Aufnahme überwiegend Leberkrebs aus, führt aber mit geringerer Empfindlichkeit auch zu Krebs in einer Vielzahl anderer Organe. Für NDMA wurde der TD_{50} -Wert mit $96 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ für Leberkrebs in Laborratten berechnet (Abbildung B). Die lineare Extrapolation bedeutet, eine Gerade von diesem Punkt ($96 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ und 50 % Krebsinzidenz, 50 % = 50.000 von 100.000) im Graphen durch den Nullpunkt zu ziehen. Man kann also auch die TD_{50} einfach durch 50.000 teilen, um die lebenslange Tagesdosis zu berechnen, bei der theoretisch eine von 100.000 Laborratten Leberkrebs bekommt, also $96 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}/50.000 = 1,92 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (Abbildung A). In den toxikologischen Leitlinien für Arzneimittel wird für einen durchschnittlichen erwachsenen Menschen ein Körpergewicht von 50 kg angesetzt. Damit ergibt sich für den Menschen eine NDMA-Tagesdosis von $1,92 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag} \times 50 \text{ kg} = 96 \text{ ng}/\text{Tag}$ bei einer lebenslangen täglichen Aufnahme, um ein Krebsrisiko von 0,001 Prozent nicht zu überschreiten. Diese lebenslange tägliche Aufnahmemenge stellt die in der Toxikologie gebräuchliche akzeptable Aufnahmemenge dar.

Die AI-Werte können so für alle Nitrosamine berechnet werden, für die ausreichende Kanzerogenitätsdaten vorliegen. Von diesen AI-Werten werden die Grenzwerte in ppm („parts per million“ oder „Teilchen in einer Million“) für Nitrosamine in Arzneimitteln berechnet. Wie hoch die Verunreinigung mit einem Nitrosamin für ein bestimmtes Arzneimittel maximal sein darf, lässt sich dann für jedes Arzneimittel aus der maximalen Tagesdosis in ppm berechnen. Bei Valsartan mit einer maximalen Tagesdosis von 320 mg wären das $96 \text{ ng}/320 \text{ mg} = 0,3 \text{ ppm}$.

Im Zuge des europäischen Risikoverfahrens wurden bisher nur wenige Nitrosamine und nur in wenigen Arzneimitteln überhaupt identifiziert. Für die bisher gefundenen Nitrosamine wurden ebenfalls entsprechende AI-Werte auf Basis der toxikologischen Daten bestimmt (Tabelle).

Tabelle: AI-Werte für bisher in Arzneimitteln gefundene Nitrosamine

Nitrosamine	AI*
NDMA, NMBA**	96 ng/Tag
NDEA, NDBA**, DIPNA**, EIPNA**, MeNP**	26,5 ng/Tag

* Diese Werte gelten nicht, wenn mehr als eines dieser Nitrosamine in einer Arzneimittelcharge identifiziert wird.

** Diese AI wurden über die chemischen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Vergleich zu NDEA und NDMA abgeleitet.

NMBA = 4-(methyl)(nitroso)amino)butanoic acid

NDBA = N-nitrosodibutylamine

DIPNA = diisopropyl-N-nitrosoamine

EIPNA = ethylisopropyl-N-nitrosoamine

MeNP = 1-Nitroso-4-Methylpiperazine

Auch wenn die berechneten AI als hinreichend konservativ betrachtet werden können, handelt es sich bei vielen Nitrosaminen um sehr potente mutagene Karzinogene, deren Wirkungen auf den Menschen noch nicht hinreichend erforscht sind. Aus diesem Grunde wurden die pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des europäischen Risikoverfahrens dazu aufgefordert, Maßnahmen zu ergreifen, um die Bildung von Nitrosaminen in der Arzneimittelsynthese oder die Verunreinigung von Arzneimitteln mit Nitrosaminen aus anderen Quellen soweit wie möglich zu vermeiden oder zu begrenzen. Im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes darf die Exposition der Patienten die oben aufgeführten AI nicht überschreiten.

RETROSPEKTIVE BEWERTUNG DES ZUSÄTZLICHEN THEORETISCHEN KREBSRISIKOS NACH ERFOLGTER EINNAHME VON MIT NDMA VERUNREINIGTEM VALSARTAN

Wie oben bereits erwähnt, kann das Krebsrisiko für sehr niedrige tägliche Aufnahmemengen von Nitrosaminen nur theoretisch aus Tierdaten mit Hilfe mathematischer Extrapolationsmodelle bestimmt werden. Die Berechnungen hierzu gelten als konservativ, d. h., man nimmt an, dass das tatsächliche Risiko deutlich niedriger ist. Für Arzneimittel wird die in der Toxikologie gebräuchliche Habersche Regel angewandt. Diese geht von der Hypothese aus, dass Substanzen, die im Körper zu bleibenden Veränderungen wie zum Beispiel Mutationen führen, eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung haben, d. h., steigende Expositionsdauer und Dosis erhöhen das Gesamtrisiko linear. Demnach könnten Arzneimittel mit kurzer Anwendungsdauer theoretisch eine höhere Menge an Nitrosaminen enthalten als solche mit langer Anwendungsdauer, um ein theoretisches zusätzliches Lebenszeitrisko für eine Krebserkrankung von 0,001 Prozent nicht zu überschreiten. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes werden aber in nur kurzzeitig angewendeten Arzneimitteln im Allgemeinen keine höheren Grenzwerte für Nitrosamine erlaubt. Nur in gut begründeten Ausnahmefällen kann hiervon abgewichen werden.

Auch für die retrospektive Berechnung des theoretischen zusätzlichen Krebsrisikos für Patienten, die NDMA-verunreinigtes Valsartan eingenommen haben, kann die Habersche Regel angewandt werden. Für NDMA, das im Wirkstoff Valsartan von Zhejiang Huahai gefunden wurde, liegen umfangreiche Messwerte aus den betroffenen Chargen vor. Das mit NDMA verunreinigte Valsartan war von 2012 bis 2018 auf dem Markt. Zur Risikoberechnung ging man davon aus, dass NDMA vollständig vom Wirkstoff in die fertige Tablette gelangte und unterstellte sehr ungünstige und unwahrscheinliche Expositionen, um ein Unterschätzen des Risikos zu vermeiden. Szenario 1: Ein Patient wurde sechs Jahre mit der höchsten Valsartandosis und der am höchsten mit NDMA kontaminierten Charge behandelt (240,1 ppm), obwohl diese nicht über sechs Jahre verfügbar war. Szenario 2: Ein Patient wurde über sechs Jahre immer mit der höchsten Valsartandosis und Wirkstoffchargen behandelt, die mit dem Mittelwert an NDMA (60,13 ppm) verunreinigt waren. Für diese Szenarien kann man ein theoretisches Risiko wie folgt berechnen:

Szenario 1: Verunreinigung mit NDMA von 240,1 ppm = 0,0002401, Valsartantageshöchstdosis = 320 mg, Einnahmedauer 6 Jahre = 2.190 Tage, 96 ng/Tag * 25.550 Tage entspricht 0,001 % Risiko, Risiko: $(0,0002401 \times 320.000.000 \text{ ng} * 2.190 \text{ Tage}) / (96 \text{ ng} * 25.550 \text{ Tage}) * 0,001 \% = 0,069 \%$

Szenario 2: Verunreinigung mit NDMA 60,13 ppm = 0,00006013, Valsartantageshöchstdosis = 320 mg, Einnahmedauer 6 Jahre = 2.190 Tage, 96 ng/Tag * 25.550 Tage entspricht 0,001 % Risiko, Risiko: $(0,00006013 \times 320.000.000 \text{ ng} * 2.190 \text{ Tage}) / (96 \text{ ng} * 25.550 \text{ Tage}) * 0,001 \% = 0,017 \%$

Die Berechnungen zeigen, dass das konservativ berechnete, theoretische Risiko selbst für den unwahrscheinlichsten und ungünstigsten Fall mit einem zusätzlichen Lebenszeitrisko von 0,069 Prozent (oder 1 : 1.449) sehr klein ist. Das generelle Lebenszeitrisko, an Krebs zu erkranken, liegt in Deutschland bei ca. einem von zwei Menschen und selbst an dem recht seltenen Leberkrebs erkrankt in Deutschland im Laufe des Lebens einer von 88 Männern und eine von 190 Frauen (KID, 2019).⁵ Im Vergleich dazu ist das theoretische zusätzliche Risiko durch NDMA belastetes Valsartan selbst bei den höchstbelasteten Produkten immer noch sehr gering. Trotzdem dürfen solche Zahlen die Zulassungs- und Überwachungsbehörden nicht beruhigen und toxikologische Pufferzonen sind für den Gesundheitsschutz aus gutem Grund sehr groß. Daher wurde von den Behörden europaweit sofort nach dem Bekanntwerden der Nitrosaminverunreinigungen in Valsartan konzertiert gehandelt, um die Exposition der Patienten zu minimieren, ohne die Arzneimittelversorgung zu gefährden. Diese Maßnahmen wurden im ersten Artikel zur Nitrosaminproblematik (Wittstock et al., 2020)⁸ bereits ausführlich beschrieben.

REFERENZEN

1. The Carcinogenic Potency Database (CPDB). Last updated 2011; <https://files.toxplanet.com/cpdb/index.html>
2. EMA: Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders". 27th March 2020, EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 3; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf
3. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nitrosamine impurities in human medicinal products. Assessment report. 25 June 2020, EMA/369136/2020; www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf
4. ICH: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. M7(R1). Current Step 4 version dated 31 March 2017; https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf
5. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 Robert Koch Institut, Berlin, 2019; www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/corrigendum_krebs_in_deutschland_2019.pdf
6. Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule), Fed. Regist. 60, 36582-36596, 1995
7. Peto R et al.: Dose and Time Relationships for Tumor Induction in the Liver and Esophagus of 4080 Inbred Rats by Chronic Ingestion of N-Nitrosodiethylamine or N-Nitrosodimethylamine. *Canc Res.* 1991;51:6452-6469
8. Wittstock M et al.: Umgang mit Arzneimittelrisiken am Beispiel von Nitrosaminen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit.* 2020;1:4-8

RISIKOBERGRENZE BEI MEHR ALS EINEM NITROSAMIN IM ARZNEIMITTEL

Mittlerweile wurden in Einzelfällen auch Spuren mehrerer Nitrosamine in einem Arzneimittel identifiziert. Wie oben beschrieben, wird für den Patientenschutz ein zusätzliches, theoretisches Krebsrisiko von 1 : 100.000 als akzeptabel betrachtet. Diese Risikoobergrenze gilt nach dem Votum des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA auch für die Summe aller Nitrosamine in einem Arzneimittel. Wird mehr als ein Nitrosamin identifiziert, so sind die Grenzwerte für jedes einzelne Nitrosamin so weit zu senken, dass mit der täglichen Aufnahmemenge das theoretische Lebenszeitrisko für Krebs von 1 : 100.000 insgesamt nicht überschritten wird.

RISIKOBERGRENZE BEI UNZUREICHENDEN TIERDATEN ZUM KANZEROGENEN POTENZIAL

Wenn keine ausreichenden Kanzerogenitätsdaten aus Tierstudien verfügbar sind, mit denen eine hinreichend zuverlässige TD_{50} berechnet werden kann, schlägt die Leitlinie ICH M7(R1)⁴ zwei alternative Vorgehen vor. Eine Möglichkeit ist, das von den chemischen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ähnlichste Nitrosamin als Referenz zu nehmen, für das ausreichende Kanzerogenitätsdaten aus Tierversuchen vorhanden sind. Dessen TD_{50} wird dann ersatzweise auch für das Nitrosamin mit unzureichenden Daten angewendet. Die zweite Möglichkeit ist die Ableitung einer klassenspezifischen TD_{50} , wenn für eine ausreichende Zahl an Molekülen derselben Substanzklasse zuverlässige Kanzerogenitätsdaten vorhanden sind. Dies wurde in der ICH M7(R1)⁴ exemplarisch für monofunktionale Alkylchloride angewendet.

Für Nitrosamine hat der CHMP entschieden, alternativ beide Ansätze zu erlauben, und die Arbeitsgruppe für Arzneimittelsicherheit (SWP) beauftragt, einen klassenspezifischen AI-Wert für Nitrosamine zu empfehlen. Die SWP hat hierfür einen Wert von 18 ng/Tag bestimmt, der vom CHMP angenommen wurde (EMA, 2020b).³ Dieser Wert ist sehr konservativ berechnet und liegt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit unterhalb des tatsächlichen AI-Wertes eines jeglichen Nitrosamins. Zulassungsinhaber können für Nitrosamine ohne ausreichende toxikologische Daten diesen AI-Wert anwenden oder einen abweichenden AI-Wert über gut begründete chemische Struktur-Aktivitäts-Beziehungen vorschlagen. Dieser Bewertung muss dann die zuständige Arzneimittelbehörde zustimmen.

FAZIT

Nitrosamine sind potente Karzinogene, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen und sich auch in Arzneimitteln trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht immer komplett vermeiden lassen. Trotzdem ist aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes das oberste Ziel, die Entstehung von Nitrosaminen in der Arzneimittelherstellung oder Verunreinigung von Arzneimitteln mit Nitrosaminen aus anderen Quellen, soweit es technisch möglich ist, zu reduzieren und strikte, risikobasierte Grenzen nicht zu überschreiten. Die Empfehlungen des CHMP in seinem Bewertungsbericht (EMA, 2020b)³ gewährleisten den Patientenschutz und die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in Europa. Den wissenschaftlichen Standards entsprechende, gut durchgeführte Kanzerogenitätsstudien an Versuchstieren erlauben die Ableitung von akzeptablen Aufnahmemengen, die sicherstellen, dass ein zusätzliches Krebsrisiko von 0,001 Prozent nicht überschritten wird. Dieser Anstieg des Lebenszeitriskos ist real nicht messbar, rein theoretisch und konservativ bestimmt und im Vergleich zum gesamten Lebenszeitrisko, an Krebs zu erkranken, von etwa 45 Prozent minimal. Die Forderung nach einer kompletten Vermeidung oder vollständigen Eliminierung solcher Verunreinigungen bei allen Arzneimitteln ist unrealistisch und könnte zu Versorgungsengpässen führen. Selbst eine Überschreitung der theoretisch berechneten AI bedeutet noch keine unmittelbare Gefährdung oder einen signifikanten Anstieg des Krebsrisikos. Die von den europäischen Gesundheitsbehörden getroffenen Maßnahmen stellen eine umfassende Kontrolle und Überwachung der Entstehung und vor allem der Minimierung von Verunreinigungen wie den Nitrosaminen in Arzneimitteln sicher.