

Vorläufige Stellungnahme der AMK zum toxikologischen Risiko der NDMA-Verunreinigung in Valsartan-haltigen Arzneimitteln

*Dieter Schrenk, André Said und Martin Schulz, Kaiserlauten/Berlin,
für die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)*

Der kürzlich vorgenommene Rückruf Valsartan-haltiger Arzneimittel erfolgte aufgrund einer möglichen Verunreinigung mit Dimethyl-N-nitrosamin (NDMA), die vermutlich auf ein geändertes Syntheseverfahren von Valsartan bei dem chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. basiert. Lange war nicht bekannt ob, und wenn ja, in welcher Menge NDMA tatsächlich in den betroffenen Fertigarzneimitteln enthalten ist. Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) e.V. lieferte hierzu nun erstmals konkrete Zahlen aus einigen stichprobenhaften Untersuchungen Valsartan-haltiger Fertigarzneimittel (1). Basierend auf den gefundenen Werten hat die AMK eine vorläufige Stellungnahme zum toxikologischen Risiko für betroffene Patienten vorgenommen.

NDMA ist ein potentes chemisches Kanzerogen aus der Stoffklasse der N-Nitrosamine. In mehreren tierexperimentellen Studien, u. a. an Ratten, Mäusen, Hamstern, Meerschweinchen und Kaninchen erwies sich NDMA sowohl nach inhalativer als auch nach oraler, subkutaner, intramuskulärer und intraperitonealer Gabe als krebserzeugend in der Leber, Niere, Lunge und den Blutgefäßen (1,2). Eine Langzeitbehandlung an Ratten mit (niedrigen) Konzentrationen, führte zur Induktion von Lebertumoren; eine kurzfristige Exposition hoher Dosierungen vor allem zu Nierentumoren (1,3).

NDMA kann durch Cytochrom P4502E1 (CYP2E1) entweder denitrosiert oder α -hydroxyliert werden. Das α -Hydroxy-NDMA kann dann weiter zu Formaldehyd und Monomethyl-N-nitrosamin verstoffwechselt werden, aus welchem über ein Diazohydroxid-Intermediat das stark alkylierende Methyldiazonium-Kation ($\text{CH}_3\text{N}^+\equiv\text{N}$) gebildet wird. Dieser Metabolit ist aufgrund von DNA-Adduktbildung für die Gentoxizität von NDMA verantwortlich (1,2).

Unter Anwendung der im ZL entwickelten Methodik wurden NDMA-Gehalte zwischen 3,7 und 22,0 $\mu\text{g}/\text{Tablette}$ für die untersuchten Stichproben derjenigen Arzneimittel gefunden, die ihren Wirkstoff vom chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. bezogen haben. In Produkten, die nicht vom Rückruf betroffen waren, konnte NDMA nicht nachgewiesen werden (1).

Bei potenten, gentoxischen Kanzerogenen wie im Falle einiger N-Nitrosamine ist nicht zweifelsfrei von einer unwirksamen Schwellendosis auszugehen. So können bereits kleinste Mengen krebsauslösend wirken, allerdings in einem dosisgemäß geringen Ausmaß. Daher wird für solche Stoffe keine maximale, duldbare tägliche Aufnahme (TDI; tolerable daily intake) abgeleitet. Vielmehr wird häufig versucht, die Exposition soweit wie möglich zu minimieren und das ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“) anzuwenden (4).

Das ZL vergleicht in seiner Stellungnahme den NDMA-Gehalt in gepökeltem Fleisch und Bier, um die ermittelten NDMA-Werte in den Valsartan-Fertigarzneimitteln einzuschätzen (1). Für gepökelte Produkte konnte durch diverse Maßnahmen der NDMA-Gehalt auf 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ reduziert werden (5). Für Bier existiert ein technischer Richtwert von 0,5 und für Malz von 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, die gemäß einer vor kurzem durchgeführten Untersuchung nicht überschritten wurden (6).

In der europäischen EPIC-EURGAST Studie (7) wurde die tägliche NDMA-Belastung mit der Nahrung auf 0,19 – 0,34 µg für den Erwachsenen entsprechend ca. 3 – 6 ng/kg KG und Tag für einen Erwachsenen mit 60 kg Körpergewicht (KG) abgeschätzt. Zwischen der Höhe der Belastung und der Magenkrebsinzidenz war kein Zusammenhang erkennbar. Allerdings war nach Einschätzung der Autoren das abgeschätzte Ausmaß der endogenen Bildung von N-Nitrosoverbindungen (aus Nitrat, Nitrit und Aminen) mit ca. 20 – 90 µg/Tag wesentlich höher und korrelierte auch mit dem Magenkrebsrisiko.

Im Tierversuch verursachte NDMA, das mit dem Trinkwasser verabreicht wurde, Lebertumoren an Ratten. Diese traten ab einer Dosis von 109 µg/kg Körpergewicht (KG) und Tag auf (8,9). Aus den tierexperimentellen Daten wurden folgende toxikologische Deskriptoren abgeleitet: Der T₂₅-Wert (Tumoren bei 25 % der Tiere) wurde auf 150 µg/kg KG und Tag abgeschätzt. Berechnungen zum BMDL₁₀ – Wert (untere Vertrauensgrenze der Dosis, die bei 10 % der Tiere Tumoren auslöst) lagen bei 62 – 81 µg/kg KG und Tag (10). Damit lässt sich, z. B. an Hand der Daten aus (7), ein Margin of Exposure (MoE; Verhältnis zwischen dem toxikologischen Deskriptor und der relevanten Human-Dosis) von (min.) 62 µg/kg KG und Tag : (max.) 6 ng/kg KG und Tag ≈ 10.000 berechnen. Dieser MoE (Übersicht in [11]) kann noch als ‚may be of low concern‘ eingestuft werden (12).

Im Vergleich hierzu kann durch die Einnahme einer kontaminierten Tablette aus den vorliegenden Untersuchungsmustern eine tägliche Belastung von bis zu 22 µg NDMA, d. h. von ca. 370 ng/kg KG und Tag erfolgen. Daraus würde sich ein MoE von (min.) 62 µg/kg KG und Tag : (max.) 370 ng/kg KG und Tag ≈ 170 berechnen lassen. Ein derart geringer MoE muss als besorgniserregend eingestuft werden und macht Maßnahmen zur Verhinderung einer weiteren Exposition dringend erforderlich.

Die Exposition erhöht und der MoE verringert sich bei Einnahme von täglich 2 Tabletten, wie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion empfohlen.

Fazit

Das ZL konnte in acht von 16 stichprobenartig ausgewählten Valsartan-haltigen Produkten das kanzerogene NDMA in einer Menge von 3,7 bis 22,0 µg/Tablette nachweisen. Anhand der Abschätzung der maximalen täglichen Belastung lässt sich ein MoE von etwa 170 berechnen, der als besorgniserregend einzustufen ist. Im Sinne der Patientensicherheit ist eine weitere Exposition unbedingt zu verhindern.

Für die AMK:

Prof. Dr. Dr. Dieter Schrenk, Lebensmittelchemie und Toxikologie, Technische Universität Kaiserslautern (Mitglied der AMK).

Dr. André Said, Prof. Dr. Martin Schulz, Leiter der Geschäftsstelle bzw. Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), 10117 Berlin.

Literatur

1. Abdel-Tawab M, Gröner R, Kopp T, Meins J, Wübert J. Valsartan. ZL findet NMDA in Tabletten. Pharm Ztg. 2018;163(30):2072–2074.
2. World Health Organization (WHO). N-Nitrosodimethylamine. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 38 World Health Organization. Geneva, 2002. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad38.pdf> (letzter Zugriff 27.07.2018).
3. IARC, International Agency for Research on Cancer, 1978 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 17. Some N-Nitroso Compounds. WHO. Geneva, 1978. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono17.pdf> (letzter Zugriff 26.07.2018).
4. BfR, Stellungnahme Nr. 005/2012 des BfR vom 17. Januar 2011. Spielzeug aus Natur- und Synthetikgummi für Kinder unter drei Jahren: Freisetzung von N-Nitrosaminen sollte so gering wie möglich sein. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/spielzeug-aus-natur-und-synthetikgummi-fuer-kinder-unter-drei-jahren-freisetzung-von-n-nitrosaminen-sollte-so-gering-wie-moeglich-sein.pdf> (letzter Zugriff 27.07.2018)
5. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Nitrosamine in Speck – Untersuchungsergebnisse 2015. https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/warengruppen/wc_07_fleischerzeugnisse/ue_2_015_speck.htm (letzter Zugriff 27.07.2018).
6. Schneiderbanger H et al. N-Nitrosodimethylamin in Malz: Blick auf Gerstensorten und Anbaugebiete. http://www.blg-weihenstephan.de/fileadmin/pdf/Upload_Publikationen/Schneiderbanger/Brauwelt_NDMA_201711.pdf. Brauwelt 2017; Nr. 49:1446-1450 (letzter Zugriff 26.07.2018).
7. Jakszyn P et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis 2006;27:1497–1501.
8. Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study. Cancer Res. 1991;51:6415–6451.
9. Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. 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. Cancer Res. 1991;51:6452–6469.
10. O'Brien J, Renwick AG, Constable A, Dybing E, Muller DJG, Schlatter J, Slob W, Tueting W, van Benthem J, Williams GM, Wolfreys A. Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. Food Chem Toxicol. 2006;44:1613–1635.
11. Dybing E, O'Brien J, Renwick AG, Sanner T. Risk assessment of dietary exposures to compounds that are genotoxic and carcinogenic – an overview. Toxicol Lett. 2008;180:110–117.
12. EFSA. 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. 2005; 282:1–31.