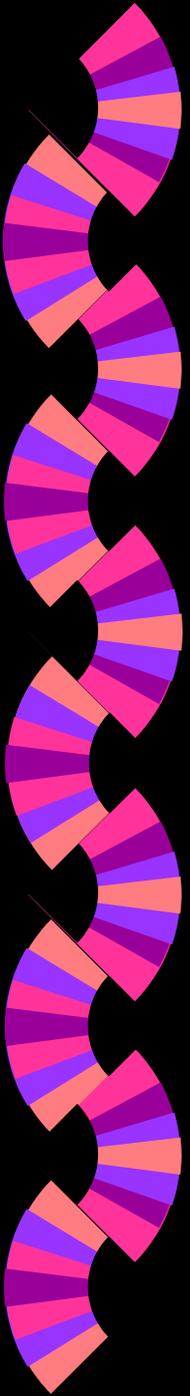


BSE e medicinali

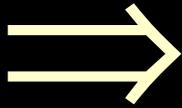
G. M. Zanini

Ordine dei farmacisti del Cantone Ticino

Agno, 10 maggio 2001



***BSE: un problema che
concerne i medicinali?***



medicinali di
«origine» animale!

1. i principi attivi



2. le sostanze ausiliarie

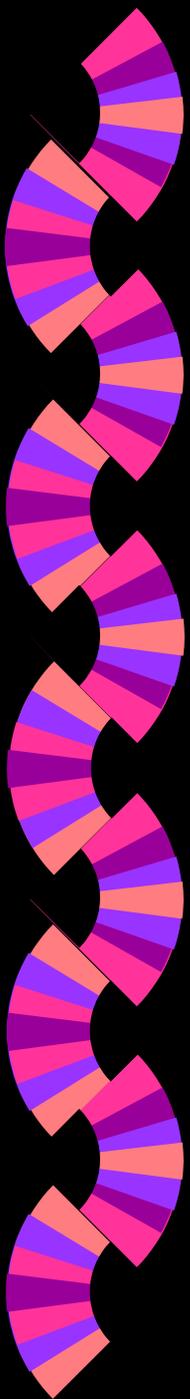


- gelatina
- lattosio
- eparina
- acido stearico
-

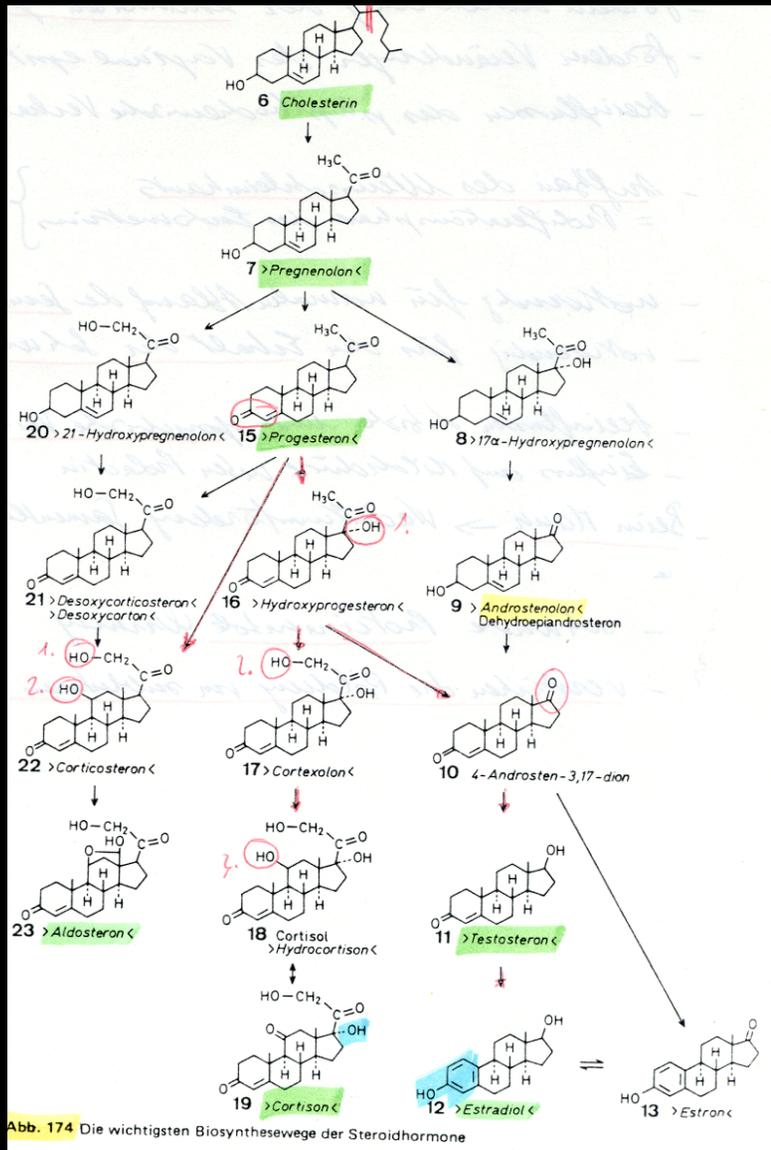
3. *la fabbricazione*



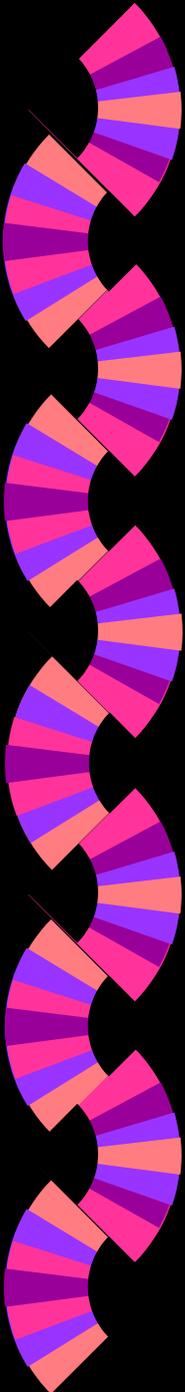
- ▶ vaccini
- ▶ terreni di coltura
- ▶ enzimi
- ▶ test di convalida
- ▶ banche di cellule
- ▶



4. le materie prime

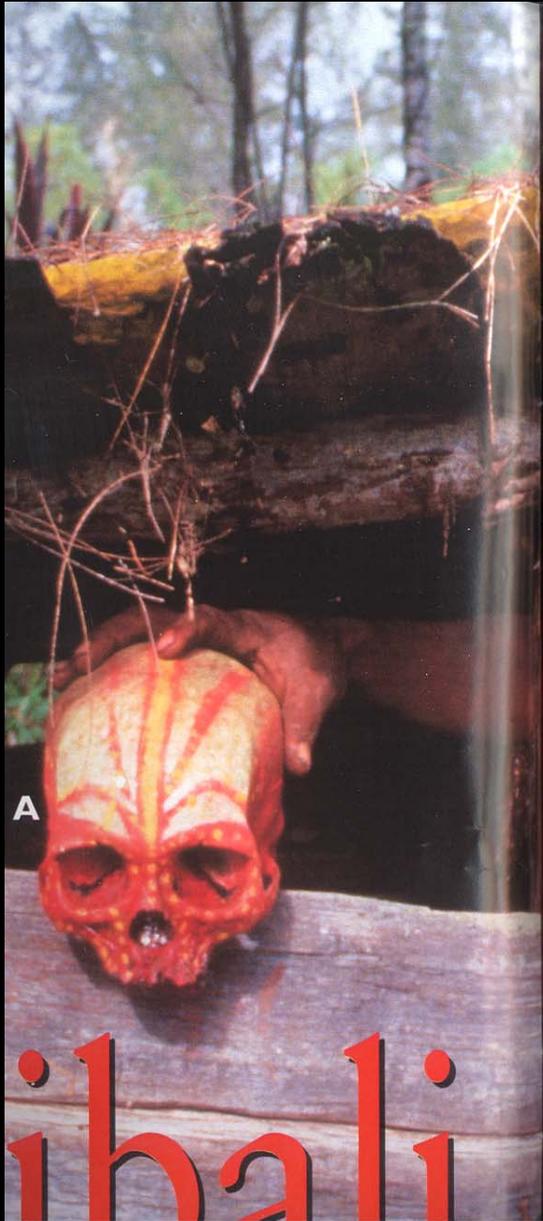
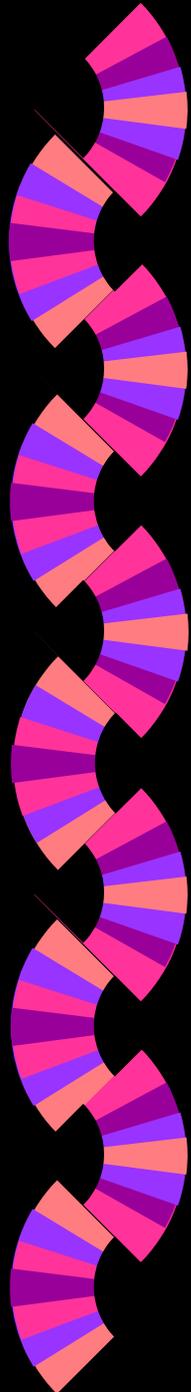


- ▶ cortisonici
- ▶ acidi biliari
- ▶



BSE e medicinali: un problema teorico?

- ▶ trasmissione da animale a uomo:
vedi Vanzetti!
- ▶ trasmissione da animale ad animale:
documentata!
- ▶ trasmissione da uomo a uomo:
documentata!



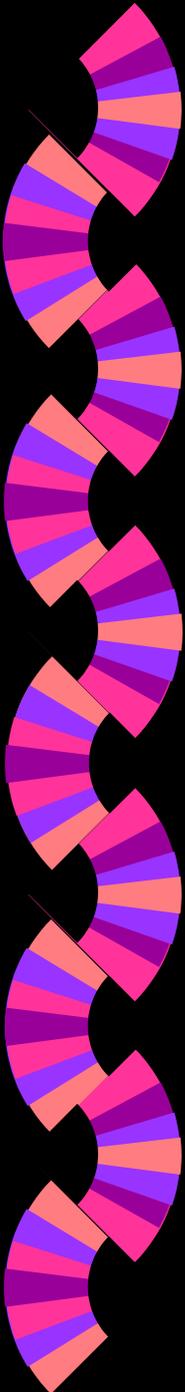
A

ibali



COVER STORI

COME NELL'ETÀ DELLA PIETRA
Un guerriero Asmat mostra un "trofeo" di guerra. Si sospetta che questo popolo di cacciatori di teste dell'Oceania sia cannibale. Gli Asmat sono stati scoperti nel 1956



trasmissione uomo - uomo

- ▶ recipient of human cadaver pituitary hormones, especially human cadaver derived growth hormone (130 cases)
- ▶ Recipients of dura mater (110 cases)
- ▶ persons who have undergone neurosurgery (6 cases)
- ▶ recipients of cornea transplants (3 cases - 1 definite, 1 probable, 1 possible)

WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies

Report of a WHO Consultation

Geneva, Switzerland
23-26 March 1999



1991: decisione BSE UICM

Mitteilungen der IKS

Beschluss der IKS betreffend BSE und Humanarzneimittel

A. Einleitung

Seit 1986 tritt in England die als *Mad Cow Disease* bekannte tödliche Krankheit auf, der Rinderwahnsinn. Die erkrankten Tiere zeigen Symptome einer schweren Nervenerkrankung mit letalem Ausgang. Zurzeit erkranken dort gegen 1000 Tiere pro Monat, weit über 20 000 Rinder sind bereits getötet worden. Die Krankheit geht einher mit Veränderungen im Gehirn, die als schwammartige Durchlöcherungen beschrieben sind. Deshalb heisst die Krankheit *Bovine Spongiforme Enzephalopathie* (BSE).

Die Rinderkrankheit ist mit grösster Wahrscheinlichkeit ursprünglich durch das Verfüttern von zu Futtermitteln verarbeiteten Schlachtabfällen verbreitet worden, die von Schafen stammten, welche an Scrapie erkrankt waren. Diese Schaf- und Ziegenkrankheit tritt in England und in Irland schon seit langem relativ häufig auf und führt bei den erkrankten Tieren zu vergleichbaren Hirnveränderungen wie BSE beim Rind.

Nachdem anfangs November 1990 erstmals ein BSE-Fall in der Schweiz entdeckt wurde und im Januar 1991 der zweite schweizerische BSE-Fall auftrat, ist anzunehmen, dass BSE nicht mehr nur auf Grossbritannien beschränkt ist, sondern sporadisch auch in anderen Ländern, insbesondere in der Schweiz manifest wird. Anfangs März 1991 wurde der erste Fall von BSE aus Frankreich bekannt.

B. Risikobeurteilung

Eine Übertragung der Krankheit auf das Schwein und die Katze konnte experimentell durch die Injektion von krankem Gewebe in gesunde Tiere nachgewiesen werden. Es gibt auch beim Menschen in seltenen Fällen Krankheiten mit ähnlichen Hirnveränderungen (z. B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit). Damit stellt sich die Frage der Übertragbarkeit von BSE auf den Menschen durch Arzneimittel, die Material bovines (Rind) Ursprungs enthalten, bzw. die Frage, ob und wie ein solches (weitgehend theoretisches) Übertragungsrisiko zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ausgeschlossen werden könnte.

Die Erreger spongiformer Enzephalopathien, obwohl bisher noch nicht vollständig charakterisiert, zeichnen sich dadurch aus, dass sie erst nach jahrelangen Inkubationszeiten zum Ausbruch der jeweiligen Krankheit und zum Tod des befallenen Organismus führen.

L'OICM publie la liste des médicaments contenant des extraits bovins

L'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) a publié la liste des près de 190 médicaments vendus en Suisse contenant des extraits bovins. Le risque de transmission à l'homme de la maladie «de la vache folle» par l'intermédiaire de ces substances ne peut être totalement exclu.

L'OICM a subdivisé ces médicaments en quatre groupes à risques. Le premier contient les cinq produits devant être retirés immédiatement du marché. Dans les trois autres groupes, les médicaments sont classés selon le degré de risque; pour chacun, des mesures différentes ont été prises. Pour éviter une insécurité inutile et des réactions trop hâtives chez les patients, la liste contient également les explications nécessaires.

L'information a déjà été distribuée par l'OICM aux pharmaciens et médecins cantonaux. Le public pourra donc aussi se renseigner directement auprès des pharmacies, qui elles-mêmes obtiendront les informations auprès des offices cantonaux concernés. Ces indications seront en outre portées prochainement sur les notices explicatives accompagnant les médicaments.

Le deuxième groupe comprend les médicaments comportant un certain risque en raison de leur méthode (injections) ou lieu d'application (préparations oculaires, blessures de la peau ou muqueuses). Pour ce groupe, le distributeur doit confirmer dans les

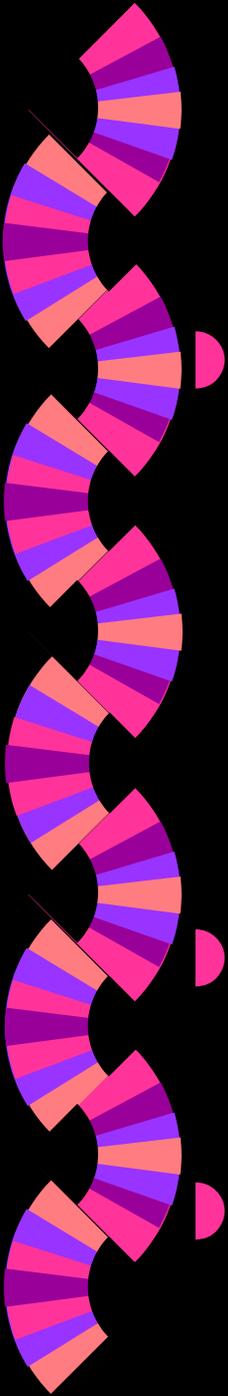
trois mois à l'OICM qu'une série de conditions ont été remplies. Ces conditions permettent d'exclure pratiquement tout risque de contamination, en l'état actuel des connaissances. Si la preuve n'est pas apportée dans les temps, l'OICM transférera ces produits dans la première catégorie.

Dans le troisième groupe sont répertoriés deux différents types de médicaments. D'un côté ceux dont on ne peut renoncer à brève échéance dans les soins médicaux; de l'autre ceux dont les extraits bovins ont été largement transformés ou même éliminés, si bien que tout risque peut être pratiquement exclu.

Dans le dernier groupe, tous les autres médicaments contenant des extraits bovins sont énumérés. Dans ce cas, le risque est aussi minime que lors de la consommation de viande de bovins, écrit l'OICM. A l'avenir, la présence d'extraits bovins devra être mentionnée sur les fiches descriptives des produits.

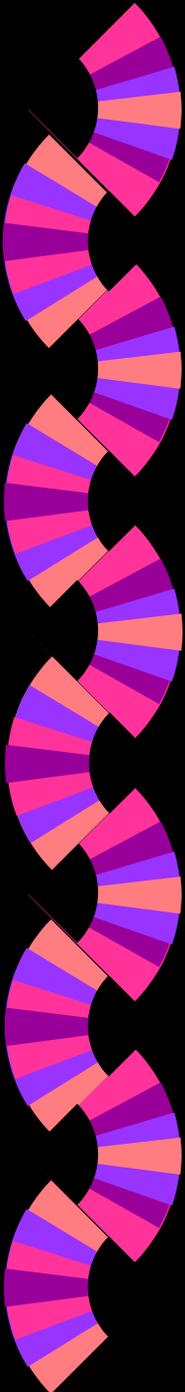
L'OICM recommande aux patientes et patients en cours de traitement de ne pas interrompre ce dernier sans demander au préalable l'avis de son médecin ou du pharmacien. L'OICM précise qu'actuellement la question des risques d'une transmission de l'EBS à l'homme n'est pas encore totalement élucidée. Ce risque peut être estimé selon les connaissances scientifiques actuelles comme très faible; mais la possibilité d'une telle transmission ne peut être totalement exclue.

22 marzo 1991



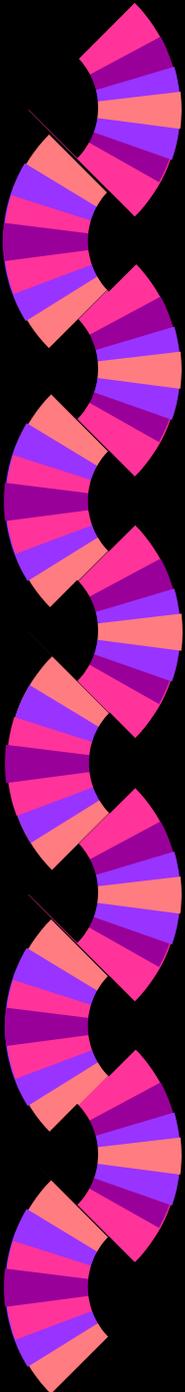
misure immediate - 1/4

- blocco immediato di fabbricazione e vendita dei medicinali con **cervello, midollo spinale, timo, tonsille, milza, tessuto linfatico o intestino** di origine bovina oppure loro estratti
- revoca del blocco solo se si dimostra il rispetto di alcune condizioni
- 7 medicinali, in seguito tutti radiati



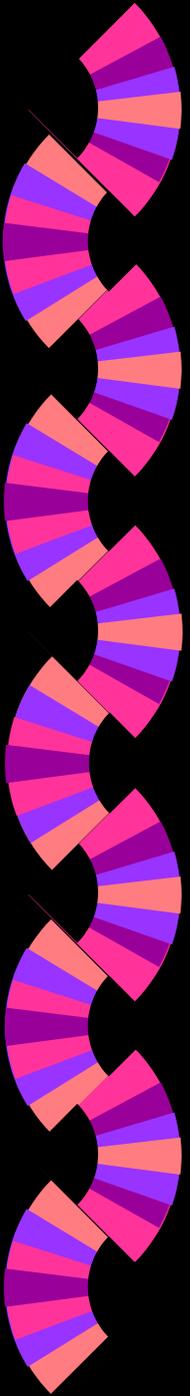
misure immediate - 2/4

- per gli **iniettabili**, gli **oftalmici** e i **prodotti da applicare su pelle ferita e mucose a base di altro materiale bovino**: 3 mesi di tempo per dimostrare il rispetto di alcune condizioni, altrimenti blocco della registrazione
- 40 medicinali, oggi quasi tutti fuori commercio



misure immediate - 3/4

- le misure 1. e 2. non valgono per i medicinali **indispensabili** o quando il materiale bovino è stato ampiamente modificato
- **ev.:** 6 mesi di tempo per dimostrare il rispetto di alcune condizioni, altrimenti blocco della registrazione
- 36 medicinali, tutti ancora in commercio



misure immediate - 4/4

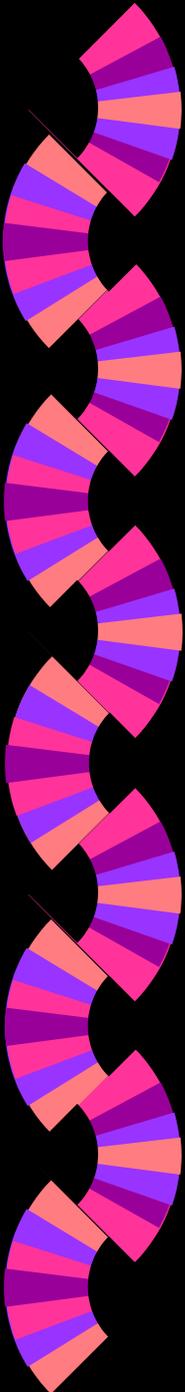
- per tutti gli altri medicinali con materiale bovino: dichiarazione nel Compendio e nell'informazione per il paziente (rischio ritenuto analogo al consumo di carne)
- 77 medicinali



condizioni per utilizzare materiale bovino:

a) organi a rischio elevato

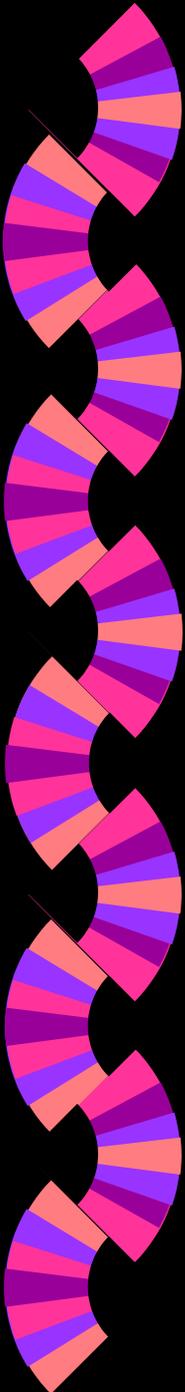
- vitelli di al massimo 6 mesi e provenienti da Paesi e da allevamenti esenti da BSE e non foraggiati con farine animali
- rapporto rischi / benefici favorevole
- garanzia che i prioni sono inattivati dal processo di produzione



condizioni per utilizzare materiale bovino:

b) altri organi per la produzione di parenterali, oftalmici, medicinali per pelle ferita o mucose

- ~~vitelli di al massimo 6 mesi e~~
provenienti da Paesi e da allevamenti esenti da BSE e non foraggiati con farine animali
- ~~rapporto rischi / benefici favorevole~~
- garanzia che i prioni sono inattivati dal processo di produzione



condizioni per utilizzare materiale bovino:

c) altri organi per la produzione di altri medicinali

- vitelli ~~di al massimo 6 mesi e~~
provenienti ~~da Paesi e~~ da allevamenti
esenti da BSE ~~e non foraggiati con~~
~~farine animali~~
- ~~rapporto rischi / benefici favorevole~~
- ~~garanzia che i prioni sono inattivati dal~~
~~processo di produzione~~



valutazione differenziata del rischio

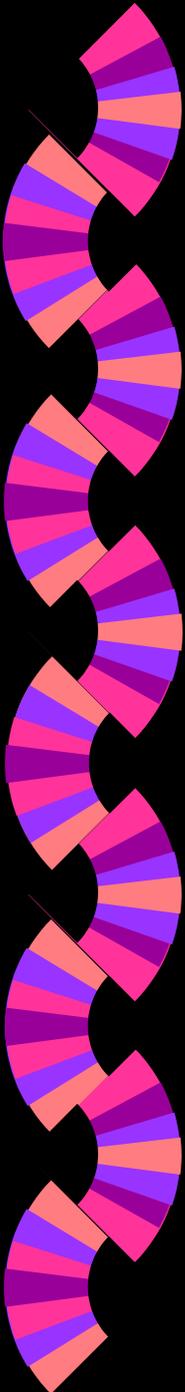
- ▶ organo / tessuto utilizzato
- ▶ via di somministrazione
- ▶ rapporto benefici / rischi
- ▶ origine, età, tenuta e foraggiamento degli animali
- ▶ metodo di fabbricazione, sistema di inattivazione dei prioni



2000: decisione TSE UICM

→ www.uicm.ch

- ▶ abroga decisione 1991
- ▶ entrata in vigore:
 - per le nuove registrazioni 1.7.2000
 - per i prodotti già registrati 1.3.2001
- ▶ armonizzata con Unione Europea
- ▶ anche per medicinali veterinari
- ▶ BSE → TSE



Annexe I

Espèces animales susceptibles d'infection naturelle aux EST:

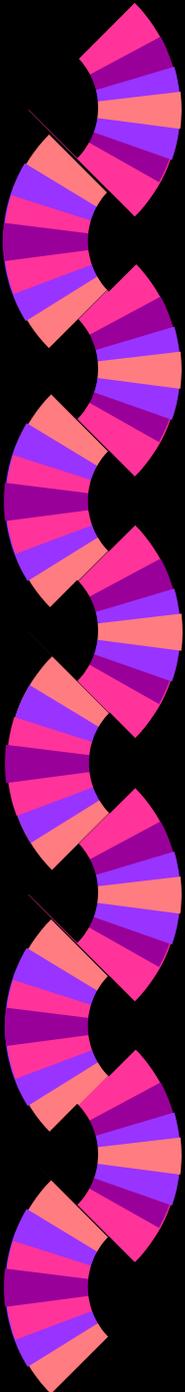
- Bovins
- Ovins
- Mouflons
- Caprins
- Visons
- Félidés:
 - chat domestique
 - puma
 - guépard
 - ocelot
 - tigre
- Ongulés:
 - nyala
 - oryx gemsboks
 - élan d'Afrique
 - grand koudou
 - oryx d'Arabie
 - bison
 - vache de la race Ankolé
- Cervidés:
 - cerf mulot (*Odocoileus hemionus hemionus*)
 - cerf de Virginie (*Odocoileus hemionus virginianus*)
 - Cervidés croisés:
 - wapiti (*Cervus elaphus nelsoni*)
 - cerf sauvage (*Odocoileus hemionus columbanus*)



EUROPEAN
PHARMACOPŌEIA
3rd Edition

2001

SUPPLEMENT



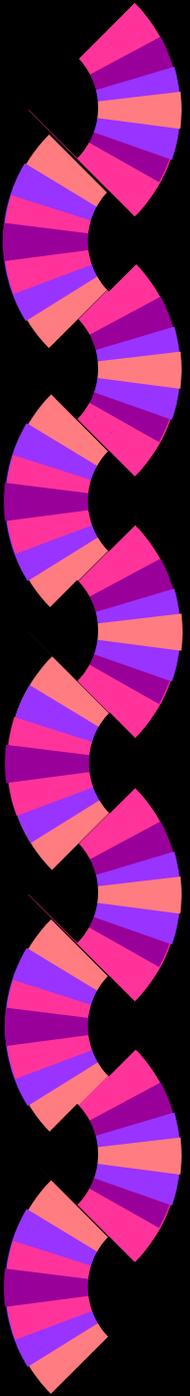
disposizioni della farmacopea

nuova monografia:

**PRODOTTI A RISCHIO DI TRASMISSIONE
DI AGENTI D'ENCEFALOPATIE
SPONGIFORMI ANIMALI**

nuovo capitolo generale:

**2.5.8 RIDUZIONE DEL RISCHIO DI
TRASMISSIONE ATTRAVERSO I
MEDICAMENTI DEGLI AGENTI INFETTIVI
RESPONSABILI DELL'ENCEFALOPATIA
SPONGIFORME ANIMALE**



obbligo di dichiarazione

- specie animale e organo / tessuto
- nell'informazione professionale
- nell'informazione per il paziente
- non per latte, sue componenti e derivati, grasso della lana e derivati, derivati del grasso animale, gelatina non parenterale, materie prime per sintesi. Limitato a componenti!

notifica di qualsiasi sostanza di origine animale

Office intercantonal de contrôle
des médicaments (OICM)
Erlachstrasse 8
3000 Berne 9

Renseignements concernant l'utilisation de substances d'origine animale

1. Préparation et distributeur

Nom et forme galénique de la préparation:

Numéro OICM:

Distributeur:

2. Le médicament contient-il un ou plusieurs principes actifs ou excipients d'origine animale?

nein oui, indiquer de quelles substances il s'agit:

Substance(s):

Type de matériel de départ
(espèce et organe):

Référence (documen-
tation partie II) *:

* Dans la mesure où les conditions des alinéas E.1 à E.3 de la Décision de l'OICM concernant les encéphalopathies spongiformes transmissibles et les médicaments (décision concernant les EST) sont respectées, aucun document spécifique ne doit être joint au dossier d'enregistrement pour les catégories de substances d'origine animale suivantes: lait, composants du lait et dérivés / poils, laine, suint et dérivés / dérivés du suif

3. Des substances d'origine animale sont-elles utilisées durant la fabrication sans qu'elles ne se trouvent dans le médicament prêt à l'emploi? par ex. solutions nutritives pour cultures cellulaires, ligands pour chromatographies d'affinité, ...

nein oui, indiquer de quelles substances il s'agit:

Substance(s):

Type de matériel de départ
(espèce et organe):

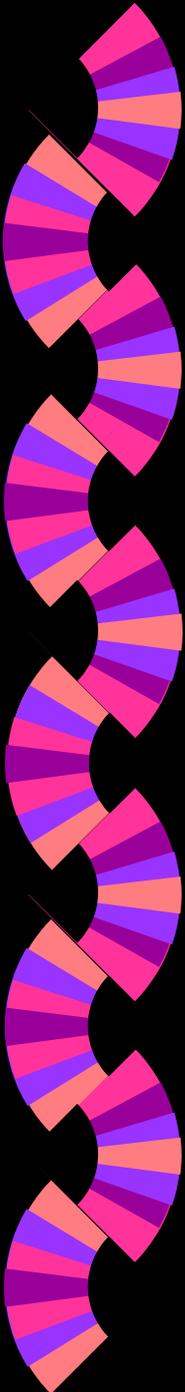
Référence (documen-
tation partie II) *:

* cf. note chiffre 2

La personne soussignée confirme l'exhaustivité et l'exactitude des informations figurant ci-dessus:

Timbre du distributeur: Lieu et date: Signature valable et
nom en caractères d'imprimerie:

- formulario
“renseignements
concernant l'utilisation
de substances
d'origine animale”
- obbligatorio per
tutti i medicinali
- = banca dati

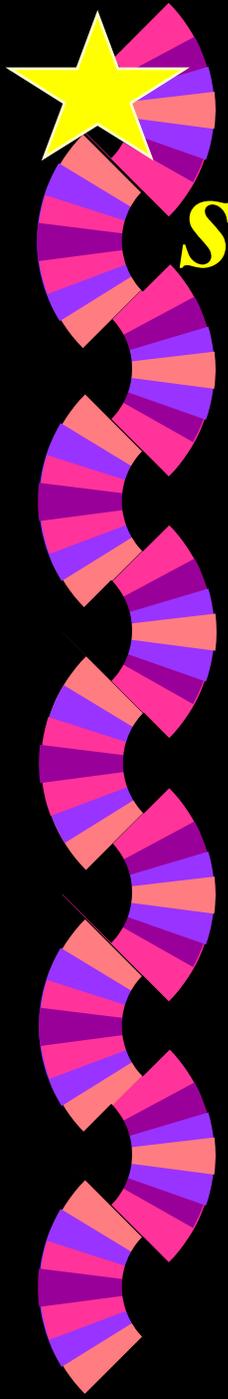


documenti nel dossier di registrazione

- ▶ tipo di materiale animale
- ▶ provenienza geografica (certificato d'origine)
- ▶ processo di fabbricazione
- ▶ valutazione dei rischi

⇒ «Certificate of Suitability»

www.pheur.org



selezione delle materie prime

- 1. Paesi senza BSE con obbligo di notifica e verifica dei casi sospetti
- 2. Paesi con pochi casi di BSE ma con divieto di farine animali, distruzione delle carcasse infette, eliminazione della discendenza, esclusione degli allevamenti colpiti
- secondo classificazione dei tessuti in base al loro titolo infettivo, da animali giovani, evitando contaminazioni crociate

Tableau 5.2.8-1

Titres infectieux relatifs de la tremblante dans les tissus et les liquides corporels de moutons et de chèvres naturellement infectés et présentant une tremblante clinique¹⁾

Catégorie I

Infectiosité élevée

cerveau, moelle épinière, (oeil)

Catégorie II

Infectiosité moyenne

iléon, ganglions lymphatiques, côlon proximal, rate, amygdales, (dure-mère, épiphyse cérébrale, placenta), liquide céphalo-rachidien, hypophyse, glandes surrénales

Catégorie III

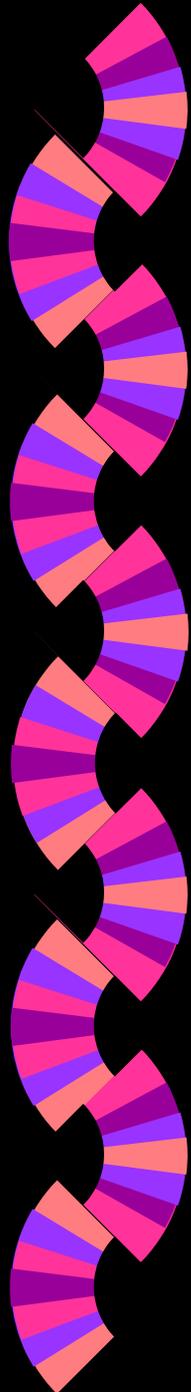
Infectiosité faible

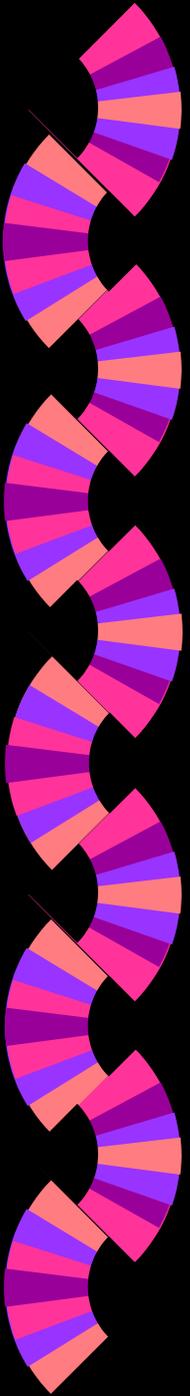
côlon distal, muqueuse nasale, nerfs périphériques, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, thymus

Catégorie IV

Infectiosité indétectable²⁾

caillot sanguin, fèces, coeur, reins, glandes mammaires, lait, ovaires, salive, glandes salivaires, vésicules séminales, sérum, muscles squelettiques, testicules, thyroïde, utérus, tissu foetal, (bile, os³⁾, tissu cartilagineux, tissu conjonctif, poils, peau, urine)



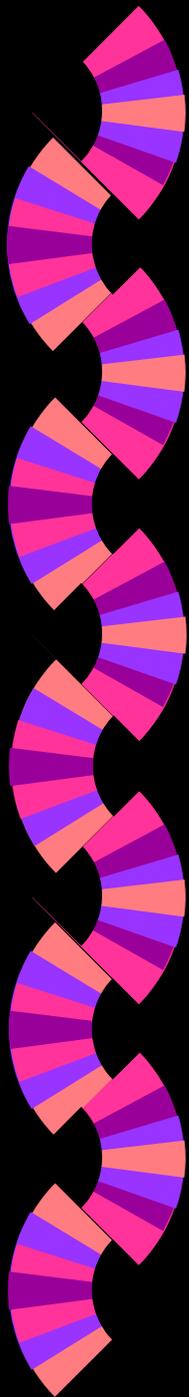


processi di produzione

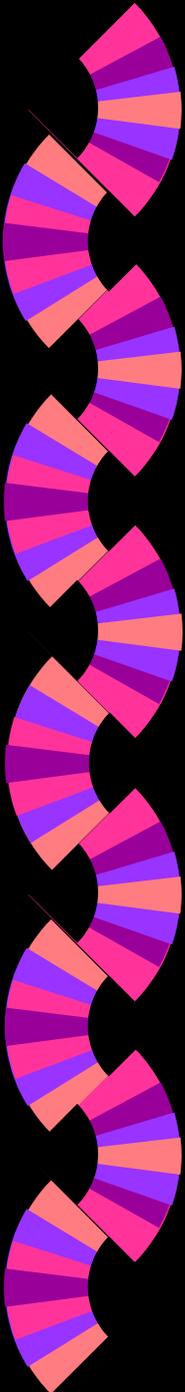
- gli studi di convalida delle operazioni di inattivazione / eliminazione sono difficili da fare e da interpretare: non sono richiesti, salvo se vengono rivendicati
- i prioni sono estremamente resistenti alla maggioranza dei trattamenti chimici o fisici adatti a inattivare i virus convenzionali!!!

Table 8 Ineffective or sub-optimal disinfectants

Chemical disinfectants	Gaseous disinfectants	Physical processes
<p><u>Ineffective</u>¹⁷ alcohol ammonia β-propiolactone formalin hydrochloric acid hydrogen peroxide peracetic acid phenolics sodium dodecyl sulfate (SDS) (5%)</p>	<p><u>Ineffective</u> ethylene oxide formaldehyde</p>	<p><u>Ineffective</u> boiling dry heat (<300°C) ionising, UV or microwave radiation</p>
<p><u>Variably or partially effective</u> chlorine dioxide glutaraldehyde guanidinium thiocyanate (4 M) iodophores sodium dichloro-isocyanurate sodium metaperiodate urea (6 M)</p>		<p><u>Variably or partially effective</u> autoclaving at 121°C for 15 minutes boiling in 3% sodium dodecyl sulfate (SDS)</p>



esempio: gelatina



● da ossi bovini:

- origine geografica;
- eliminare cranio, midollo spinale, vertebre;
- idrolisi alcalina.

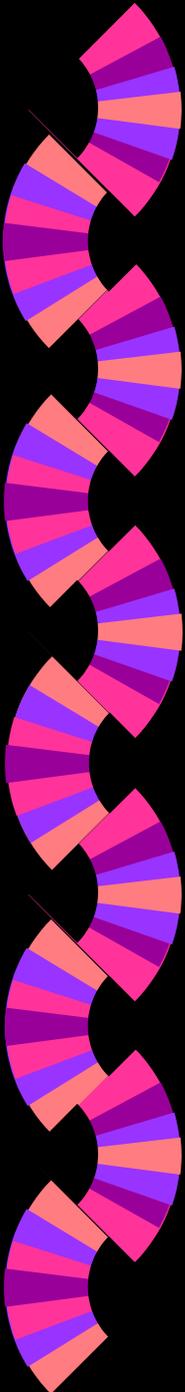
Combinazione delle varie misure a dipendenza del rischio !

● da maiale:

nessun problema di TSE

● da pelle bovina:

evitare contaminazione crociata



Posologia (dose e durata del trattamento)

Via di somministrazione

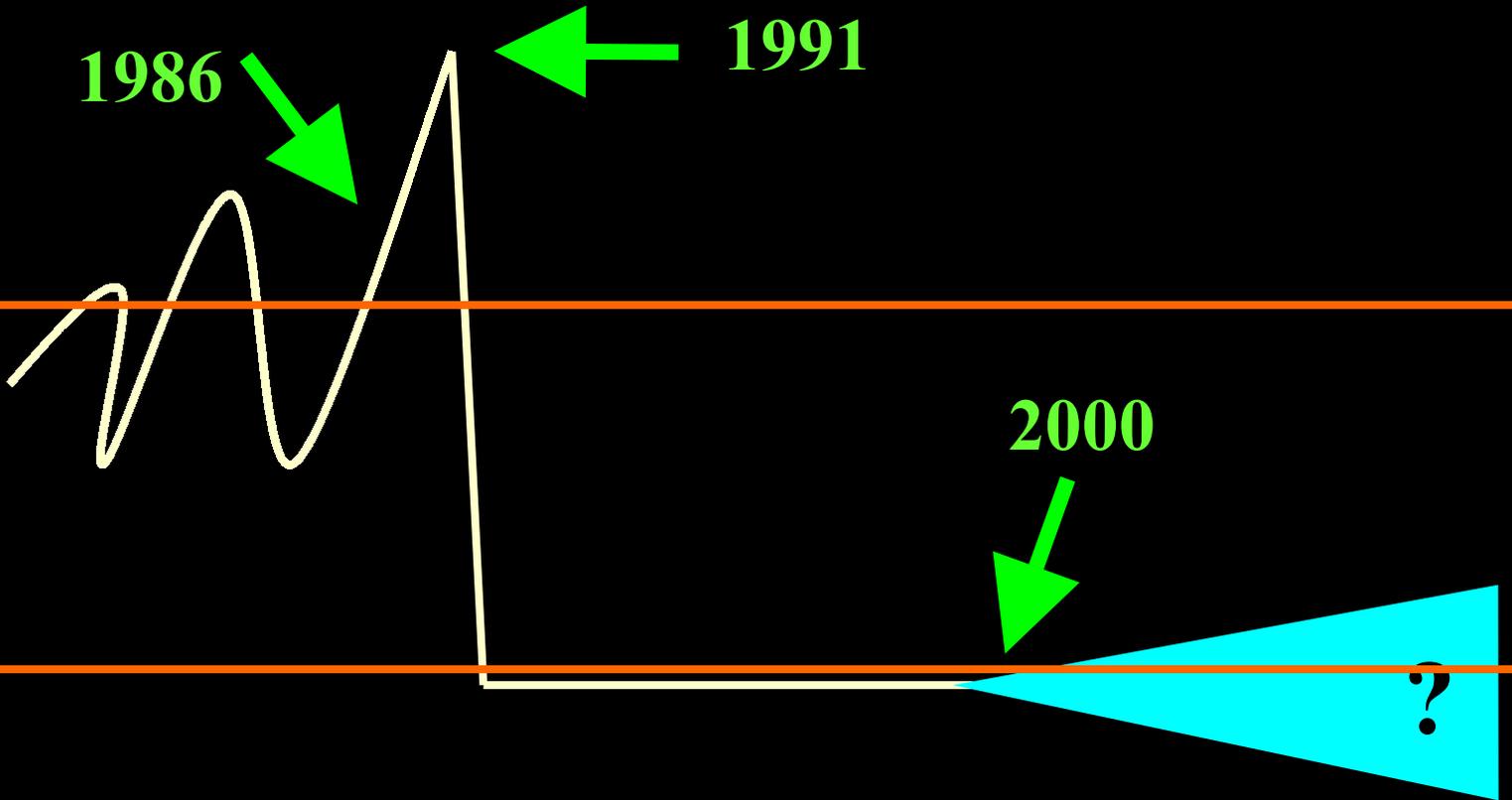
Processi di produzione

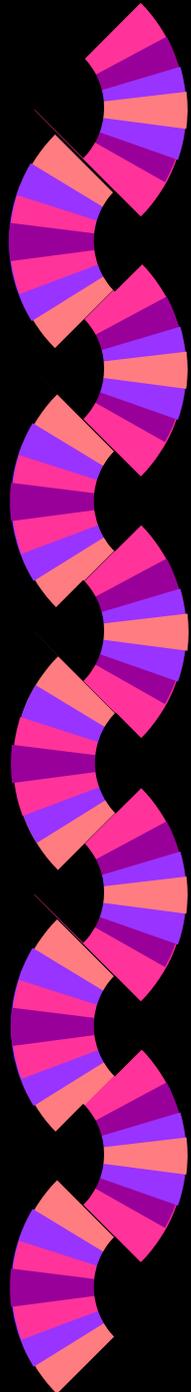
Tessuto utilizzato e quantità

Origine degli animali

**Decisione circa l'accettabilità del
medicamento (ditta + autorità)**

valutazione del rischio



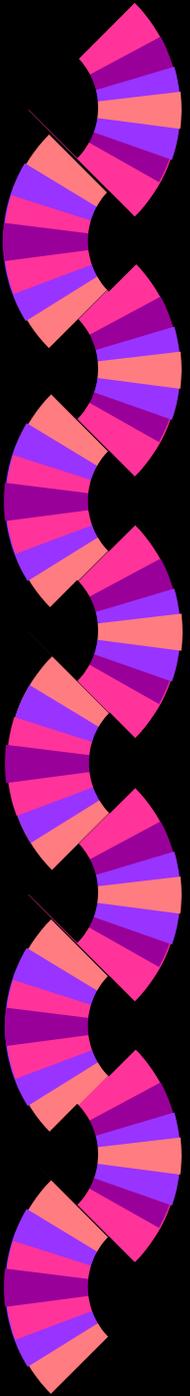


GMZ / 12.4.2001

PS 1: medicamentos esteri



CH - EU 10 : 0



PS 2: specialità della casa e preparazioni magistrali

- la decisione TSE dell'UICM si applica a tutti i medicinali sottoposti ad obbligo di registrazione o di notifica
 - le disposizioni della Farmacopea si applicano a tutti i medicinali
- ⇒ in pratica eccezioni solo per l'obbligo di dichiarazione

PS 3: sangue

- Houston et al., Transmission of BSE by Blood transfusion in Sheep. *Lancet* 356: 999 (2000)
- eliminazione sistematica dei leucociti da ogni donazione (da settembre 1999)
- derivati stabili: non utilizzare plasma da donatori che hanno soggiornato per più di 6 mesi in GB 1980 - 1996 (da gennaio 2001)



PS 4: dispositivi medici

- direttiva UE in preparazione, prevista per giugno/luglio 2001
 - analisi del rischio obbligatoria
 - da 1.2002 (nuovi MD) / 7.2002
- oggi solo norma generica: “impedire la trasmissione di malattie”
- grande ritardo da colmare
- primi interventi in Svizzera inizio 2001



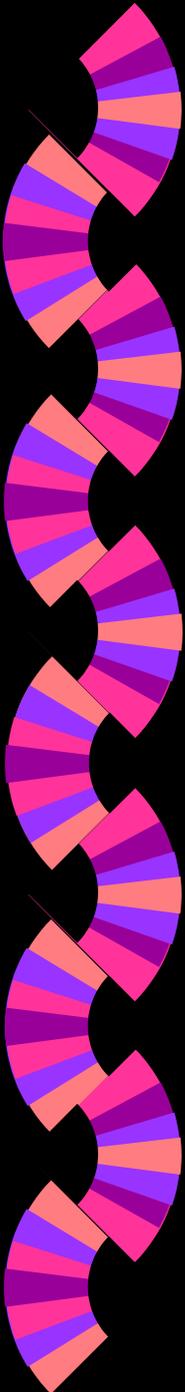
PS 5: farine animali *“ad uso umano”*

- ▶ Power-Drink per centri Fitness e Body-Building
- ▶ ricavati da scarti di macellazione (ossi, tendini, sangue)
oppure dal latte
- ▶ norme? controlli? sicurezza?

PS 6: cosmetici

Viele Kosmetika enthalten verschiedenste Bestandteile tierischen Ursprungs. Das Risiko Prionenerkrankungen des Tieres (v.a. BSE) auf den Menschen zu übertragen ist sehr schwer abzuschätzen. Bei den Herstellern ist ein allgemeiner Trend zum Verzicht auf Bestandteile mit Huftier-Herkunft festzustellen. Da aber für Kosmetika keine amtliche Zulassung brauchen, ist es schwierig diesen Trend zu quantifizieren oder Kontrollen durchzuführen. Im Anhang 3 der VO über kosmetische Mittel (SR 817.042.1) sind die Anforderungen an die Rohstoffe tierischen Ursprungs, sowie die verbotenen tierischen Materialien detailliert geregelt.





Tessuti e fluidi (a)

- del cranio, incluso il cervello, gli occhi, le tonsille nonché il midollo spinale:
- di manzi di oltre 12 mesi,
- di pecore e capre con più di 12 mesi o di cui un incisivo permanente ha perforato le gengive, nonché i loro derivati

Tessuti e fluidi (b)

- della milza di pecore e capre nonché i loro derivati. I prodotti del sego possono essere utilizzati solamente a condizione che per la loro fabbricazione siano stati applicati i seguenti metodi e che gli stessi siano stati certificati con esattezza dal fabbricante:

interesterificazione o idrolisi a una temperatura di 200°C, 40 bar (40 000 hPa) durante 20 minuti (glicerina, acidi grassi, estere di acido grasso);

saponificazione a 12 mol NaOH (glicerina e sapone): processo discontinuo a 95°C per 3 ore o processo continuo a 140°C, 2 bar (2'000 hPa) per 8 minuti o a condizioni equivalenti.

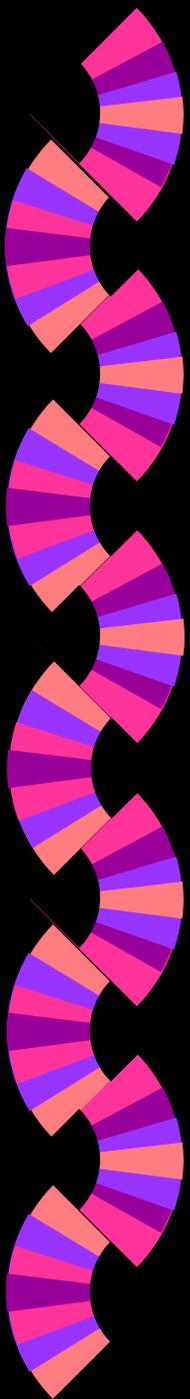


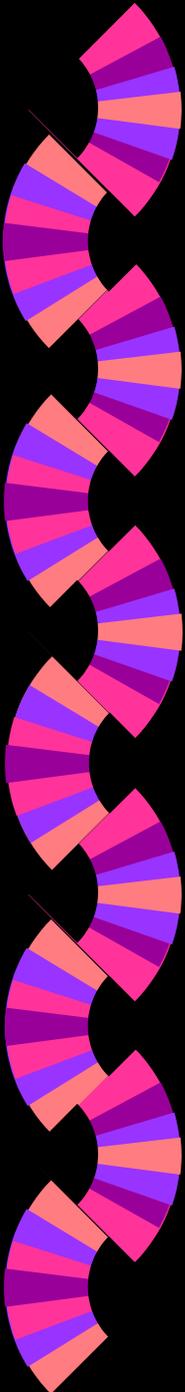
Table 1 Human TSEs

Human TSE	First Reported
Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) ¹	
Sporadic (85-90%)	1921
Familial (5-10%)	1924
Iatrogenic (<5%)	1974
Variant (vCJD)	1996
Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome (GSS)	1936
Kuru	1957
Fatal Insomnia	
Familial	1986
Sporadic	1999



riferimenti bibliografici

- ◆ Bollettino UFSP 4/2000
(monografia)
- ◆ Bollettino UFSP 2/2001
(capitolo generale, versione
modificata 1.1.2001)



obblighi per il produttore

- adottare tutte le misure possibili per ridurre il rischio di trasmissione
- adattare costantemente le misure all'evoluzione delle conoscenze
- garantire il rispetto delle esigenze di legge (UICM e Ph. Eur.)
- introdurre modifiche solo dopo approvazione UICM (principi attivi)