



IFA

Institut für Arbeitsschutz der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Sitzung 2: Tätigkeiten mit Arzneimitteln

Toxikologische Charakterisierung von Arzneistoffen

Dr. Sabine Werner, 4. Sankt Augustiner Expertentreff „Gefahrstoffe“
02.07.2013

1 Umgang der Beschäftigten im Gesundheitswesen mit Arzneistoffen

- Exposition bei welchen Tätigkeiten?
- Expositions menge/Expositions dauer
- toxikologische Eigenschaften



© alho007-Fotolia.com



© supojppFotolia.com



© monropic-Fotolia.com

2 BESI-Projekt

- Bereitstellung von **s**icherheitsrelevanten **I**nformationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten

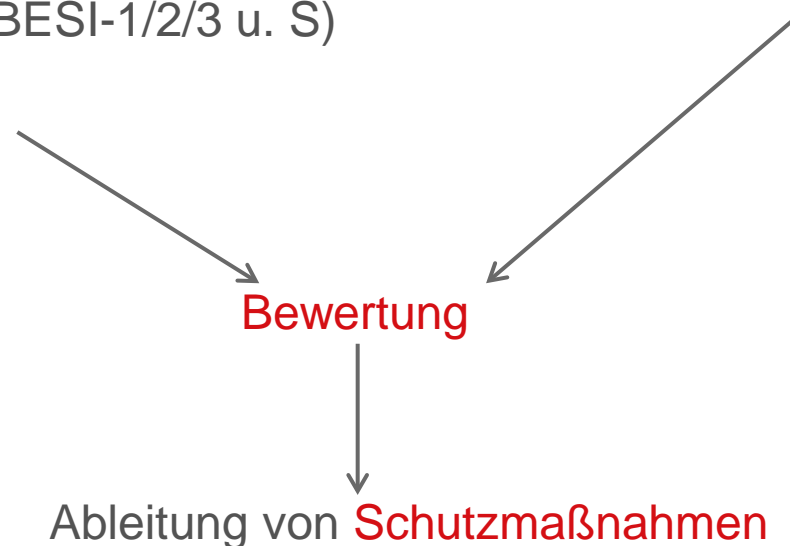
toxikologische **E**igenschaften

tätigkeitsbezogene **E**xposition

Bewertung (Kategorien: BESI-1/2/3 u. S)

Pilotprojekt Antiinfektiva

→ „Wirkstoffdossiers“




3 Datensammlung „Wirkstoffdossiers“:

- Sicherheitsdatenblätter (SDB) des European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)
- SDB Sigma-Aldrich und anderer Firmen
- Fachinformationen des Arzneimittelkompendiums der Schweiz
- Fachinformationen: Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes, Rote Liste
- Datenbank „DailyMed“ der U.S. National Library of Medicine
- Europäische öffentliche Bereitstellungsberichte der European Medicines Agency (EMA)
- Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG)
- Informationen der International Agency for Research on Cancer (IARC)
- Datenbank TOXNET
- Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
- Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie



4 Probleme bei der Datenerfassung

- nicht für jeden Arzneistoff liegt SDB des EDQM vor
- unterschiedliche und zum Teil unvollständige Angaben in SDB verschiedener Hersteller
- unterschiedlich ausführliche Darstellung der Ergebnisse
- Aktualität Pharmakovigilanz (laufende und systematische Überwachung der Sicherheit eines Fertigarzneimittels)
 Veränderung der Fachinformationen

5 Toxikologische Eigenschaften

Schwerpunkte:

- 5.1 Sensibilisierende Eigenschaften
- 5.2 Mutagenität
- 5.3 Kanzerogenität
- 5.4 Reproduktionstoxizität



5.1 Sensibilisierende Eigenschaften

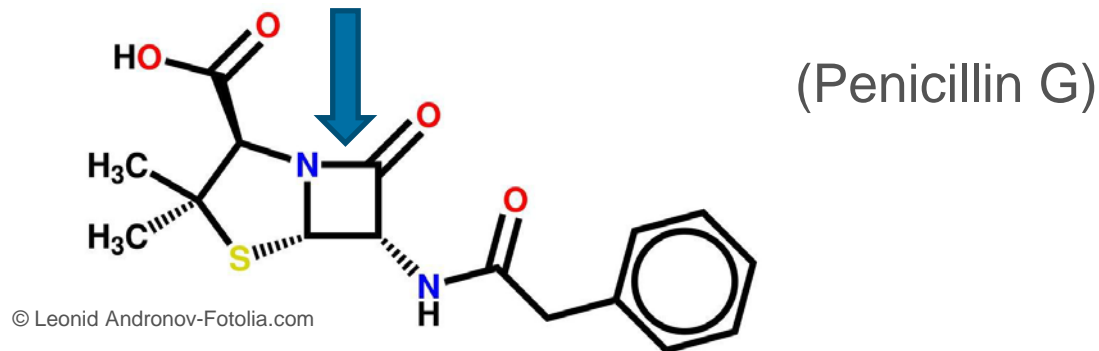
- Definition: allergische Reaktion (Haut, Atemtrakt)
- Testverfahren: z. B. „Meerschweinchentest“ (GPMT), „Local Lymph Node Assay“ (LLNA) an Mäusen
- berücksichtigte Daten: R-(H-)Sätze, positive Tests, Epikutantestreihe der DKG, z. B. „gelegentlich“/„häufig“ (Fachinformationen), Wirkungsmechanismus
- Gewichtung und Probleme:
 - Berücksichtigung der in TRGS 907 gelisteten Arzneistoffe (**Beispiel Tyrothricin**)
 - Zugehörigkeit zu Epikutantestreihe aber keine anderen Hinweise



Ambrosia

5.1 Beispiel Wirkstoffgruppe Penicilline

- R- und H-Sätze: R42/R43; H317/H334
- Wirkungsmechanismus: β -Lactam-Ring:



- Hemmung der Bakterienzellwandsynthese
- kann nach Öffnung eine kovalente Bindung mit körpereigenen Proteinen eingehen und so ein Vollantigen bilden



5.2 Mutagenität

- Definition: DNA-(Erbgut) verändernde Eigenschaft (Keimzellen, Körperzellen)
- Testverfahren: In-vitro-Versuche mit Bakterien und Säugerzellen (z. B. Ames-Test, zytogenetische Untersuchungen an Zellen des chinesischen Hamsters), In-vivo-Versuche (z. B. Mikrokernstest an der Maus)
- berücksichtigte Daten: R-(H-)Sätze, EU-RL-Kategorien (1,2,3), GHS-Kategorien (1A, 1B, 2), positive Testergebnisse, Wirkungsmechanismus



5.2 Mutagenität

Gewichtung und Probleme:

- positive Mutagenitätsbefunde  potenziell krebsauslösend
- negative Mutagenitätsbefunde  es gibt auch nicht genotoxische Kanzerogene

- problematische Bewertung am **Beispiel Brivudin:**

positiver Mutagenitätstest in vitro an humanen Zellen, aber kaum Angaben zur Kanzerogenität:

Fachinformation Menavir®: „Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität zeigen keine spezielle Gefährdung durch die Kurzzeitanwendung beim Menschen.“

SDB Sigma-Aldrich: von der IARC nicht gelistet

5.3 Kanzerogenität

- Definition: krebserzeugend
- Tests nur notwendig für Arzneimittelzulassung:
 - a) wenn Arzneimittel über langen Zeitraum verabreicht wird
 - b) bei positiven Mutagenitätstests
 - c) gehört zu Wirkklasse mit kanzerogenen Eigenschaften
- Testverfahren: üblicherweise an zwei Nagerspezies (Ratten und Mäuse), große Tiergruppen, Test mit drei Dosierungen und Kontrolle, Versuchsdauer ca. 24 Monate (Lebenserwartung der Versuchstiere), Kurzzeitversuche mit transgenen Mausmodellen
- berücksichtigte Daten: R-(H-)Sätze, EU-RL-Kategorien (1,2,3), GHS-Kategorien (1A, 1B, 2), IARC-Kategorien (1, 2A, 2B, 3, 4), positive Tests, Wirkungsmechanismus



5.3 Kanzerogenität

Gewichtung und Probleme:

- Ausbildung von Tumoren kann spezies- und stammspezifisch sein

➡ hohe Spontaninzidenz von Lebertumoren bei der Maus

➡ rattenspezifische Tumore durch Störung des Leberstoffwechsels

- Beurteilung von seltenen Tumoren

Beispiel Octenidin:

Inselzelltumore der Bauchspeicheldrüse bei Ratten (Fachinformation Octenisept®: „Die erhöhte Tumorrage wird mit unspezifischen Sekundäreffekten durch die antimikrobielle Wirkung von Octenidinhydrochlorid in Zusammenhang gebracht.“)

5.4 Reproduktionstoxizität

- Definition: toxisch in Bezug auf Fertilität und Reproduktion (Bedeutung seit Contergan)
- Tests im Hinblick auf: Störung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit (Spermatogenese, Follikelreifung bis zur Implantation), Störung der intrauterinen Entwicklung (während der Organogenese), Störungen der peri- und postnatalen Entwicklung (von der Fetalentwicklung bis zum Ende der Säugeperiode) mit Ratten, Kaninchen, Rhesus- oder Cynomolgus-Affen
- berücksichtigte Daten: Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung in der Schwangerschaft), R-(H-)Sätze, EU-RL-Kategorien (1,2,3), GHS-Kategorien (1A, 1B, 2), FDA-Kategorien (A, B, C, D, X), positive Testergebnisse, Wirkungsmechanismus



© Andrea Danti-Fotolia.com

5.4 Reproduktionstoxizität

Gewichtung und Probleme:

- Berücksichtigung der maternalen Toxizität:
Beeinflussung der Entwicklung der Nachkommen während der Trächtigkeit und im Laufe der frühen postnatalen Stadien durch toxikologische Wirkung bei den Muttertieren
- kaum Erfahrungen/Studien zur Beeinflussung der Fertilität des Menschen und Sensibilisierung des Kindes durch Antiinfektiva

6 Übertragbarkeit auf die Situation der Beschäftigten

- therapeutische Aufnahmepfade entsprechen häufig nicht der Expositionsart der Beschäftigten

Beispiel Imipenem-Cilastatin:

therapeutische intravenöse Verabreichung

 Exposition der Beschäftigten?



© jojje11-Fotolia.com

- therapeutische Anwendung (Antiinfektiva): höhere Dosis je Exposition
- berufliche Exposition: geringere Dosis je Exposition aber eventuell wiederholte Exposition

Zusammenfassung-Fazit

Umfangreiche Datenrecherche nach toxikologischen Eigenschaften (Pilotprojekt mit Antiinfektiva):

- Zeitintensive Recherche der toxikologischen Daten und Einstufung der Stoffe
- Ist das für alle Arzneimittelgruppen so durchführbar?
 - ➔ besser: Selektion der „gefährlichen“ Arzneistoffe nach Expositionsermittlung und Hinweisen aufgrund des Wirkungsmechanismus
- **Verbesserung der Qualität der Herstellerinformationen auch in Bezug auf Arbeitsschutz erforderlich**

Zusammenfassung-Fazit

Toxikologische Eigenschaften:

- **Mehr als 50 %** der bewerteten Antiinfektiva (insgesamt 93) sind **potenziell sensibilisierend** und wurden in die BESI-Kategorie „S“ eingestuft.
 - ➔ Mindestniveau an Schutzmaßnahmen für Arzneimittel (z. B. Handschuhe) erforderlich
- **28 %** der bewerteten Antiinfektiva sind Wirkstoffe mit bekannten **CMR**-Eigenschaften und/oder mit im Sicherheitsdatenblatt ausgewiesenen **giftigen** und **sehr giftigen** Eigenschaften (BESI-1/BESI-1+S).
 - ➔ besonderes Augenmerk auf die Exposition der Beschäftigten und die Schutzmaßnahmen

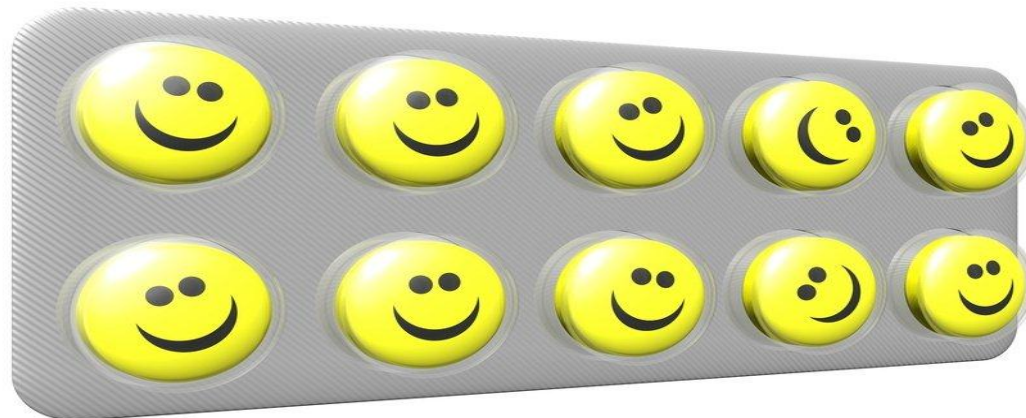
Zusammenfassung-Fazit

Übertragbarkeit auf Situation der Beschäftigten:

bisher nur **qualitative Beurteilung** der toxikologischen Eigenschaften:
Die toxikologischen Daten resultieren in der Regel aus Tierversuchen, bei denen der Stoff meist auf dem gleichen Wege wie später dem Patienten verabreicht wird (z. B. auch intravenös). Bei der Gefährdungsbeurteilung muss daher berücksichtigt werden, welche **tatsächlichen Aufnahmepfade am Arbeitsplatz** auftreten können, um eine Fehleinschätzung des Risikos zu vermeiden.

 **Gefährdungsrisiko ist abhängig von der tatsächlich freigesetzten Wirkstoffmenge und der Expositionsdauer am Arbeitsplatz**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



© blobbotronic-Fotolia.com

Dr. Sabine Werner

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen
Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA)
Fachbereich 1: Informationstechnik –
Risikomanagement
Referat Toxikologie der Arbeitsstoffe
Alte Heerstraße 111
53757 Sankt Augustin

Tel.: 02241/231-2662
E-Mail: Sabine.Werner@dguv.de