BGW forschung

Projekt: Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten – BESI

Erster Teilbericht – Kurzfassung: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva

FÜR EIN GESUNDES BERUFSLEBEN

BGW
Berufsgenossenschaft
für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege

Projekt:

Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten – B E S I

Kurzfassung des ersten Teilberichts:
Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva

Verantwortlich für den Text:

Dr. rer. nat. André Heinemann (Projektleitung)

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
Abteilung Grundlagen der Prävention und Rehabilitation
Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, Köln

Der vorliegende Text basiert auf einer Langfassung, die in Zusammenarbeit mit den nachfolgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der folgenden am Projekt beteiligten Institute entstanden ist:

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA)
Alte Heerstraße 111
53757 Sankt Augustin
Text: Dr. rer. nat. Sabine Werner, Dr. rer. nat. Eberhard Nies, Dr. rer. nat. Angela Möller †

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Mainz (ASU)
Obere Zahlbacher Straße 67
55131 Mainz
Text: Christoph Heynemann

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Text: Stephanie Padberg

Stand: 15.04.14

Inhalt Seite

1. Einleitung 5

2. Intrinsische Eigenschaften und BESI-Kategorien 6

3. Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos 8

4. Ermittlung toxikologischer Daten 12

5. Kategorisierung der Wirkstoffe 13

6. Ergebnis der Wirkstoff-Einstufung 15

7. Konsequenzen und Schlussfolgerungen für die Betriebe 19

Anhang: Leitsubstanzen – Begründungen für die Einstufung 21

1. Einleitung

Mehrere Millionen Menschen arbeiten regelmäßig in Deutschland in Krankenhäusern, Arztpraxen, Pflegeeinrichtungen, Apotheken und anderen gesundheitsdienstlichen Einrichtungen mit Arzneistoffen. Bei Tätigkeiten im Pflegebereich, wie zum Beispiel bei der Vorbereitung und Verabreichung von Infusionslösungen, beim Einreiben mit Dermatika oder beim Zerkleinern von Tabletten kann es zur Exposition der Beschäftigten gegenüber den eingesetzten Arzneistoffen kommen. In der betrieblichen Praxis ist die Beantwortung der Frage, welchen gesundheitlichen Risiken die Beschäftigten beim Umgang mit Arzneistoffen möglicherweise ausgesetzt sind, jedoch häufig nur unzureichend möglich, da Informationen über die Eigenschaften der verwendeten Arzneistoffe und zur Exposition in den meisten Fällen fehlen.

Das Ziel des von der BGW finanzierten Forschungsvorhabens „*Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)*“ ist es, ein allgemein anwendbares Informations- und Bewertungsverfahren für gesundheitsschädliche Arzneistoffe aufzubauen und anhand bestimmter Leitsubstanzen zu erproben.

An dem Projekt sind folgende Institute maßgeblich beteiligt:
- Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) in Sankt Augustin,
- Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Mainz
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin

Im projektbegleitenden Arbeitskreis sind außerdem die folgenden Einrichtungen vertreten:
- Bundesapothekerkammer, Berlin
- Bundesverband Evang. Arbeitnehmerorganisationen e.V., München
- Sächsischer Apothekerverband e.V., Leipzig
- Universitätsklinikum Düsseldorf, Betriebsärztlicher Dienst, Düsseldorf
- Kliniken der Stadt Köln gGmbh, Köln
- ver.di Bundesverwaltung, Berlin
- Deutsche Krankenhausgesellschaft DKG e.V., Berlin
- Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin, Universität Mainz
- Deutsche Krankenhausgesellschaft DKG e.V., Berlin
- Diözesan-Caritasverband für das Erzbistum Köln e.V., Köln
- Deutscher Berufsverband für Pflegekräfte (DBfK), Berlin
- Apotheke des Klinikums der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
- Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), St. Augustin
- Diakonie Michaelshoven, Köln

Die Projektleitung obliegt Herrn Dr. André Heinemann, Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie der BGW, Köln.

Um die für Gefährdungsbeurteilungen erforderlichen sicherheitsrelevanten Informationen zu den Arzneistoffen zu ermitteln, werden zunächst die toxikologischen Eigenschaften und die tätigkeitsbezogenen Expositionen gegenüber Arzneistoffen getrennt voneinander bewertet. Anschließend werden anhand eines kategorisierenden Systems praxisgerechte Empfehlungen für *Schutzmaßnahmen* abgeleitet.

Der erste Teilbericht zum Projekt BESI beschreibt und bewertet in sog. „Wirkstoff-Dossiers“ für 93 Leitsubstanzen aus der Gruppe der Antiinfektiva deren toxikologische Eigenschaften. Das Ergebnis der Bewertung befindet sich zusammen mit einer kurzen Begründung am Anfang der jeweiligen Wirkstoff-Dossiers. Jeder Wirkstoff wurde dazu von einem Expertenteam anhand von im Projekt festgelegten Kriterien eingestuft. Die Ergebnisse können als erste Hilfestellung zur Gefährdungsbeurteilung genutzt werden. Der Teilbericht hat einen Umfang von insgesamt 265 Seiten.

Die vorliegende Kurzfassung des ersten Teilberichtes zum Projekt BESI beinhaltet eine Beschreibung der BESI-Kategorien zur Einstufung der Antiinfekitva-Leitsubstanzen, das jeweilige Einstufungsergebnis mit Begründung (s. Anhang) sowie Hinweise und Konsequenzen für die Betriebe. Durch den Verzicht auf die Darstellung der Wirkstoff-Dossiers hat diese Kurzfassung einen Umfang von 27 Seiten.

2. Intrinsische Eigenschaften und BESI-Kategorien

Die Zuordnung der 93 Leitsubstanzen zu den BESI-Kategorien erfolgte primär aufgrund sensibilisierender, kanzerogener, mutagener oder reproduktionstoxischer (cmr) Eigenschaften. Falls diese Eigenschaften nicht zutrafen, wurden die Substanzen auf Basis akuter Toxizität oder anderer schädlicher Eigenschaften (z.B. ätzend oder reizend) den Kategorien zugeordnet. Spezifische Zielorgan-Toxizitäten (STOT – Specific Target Organ Toxicity) wurden bis auf weiteres aufgrund der schlechten Datenlage nicht berücksichtigt.

Die Kategorisierung der Substanzen erfolgte (mit Ausnahme der sensibilisierenden Eigenschaften) nicht im Sinne einer „worst-case"- Betrachtung, d.h. eine einmalige Nennung eines R-Satzes oder auch der „FDA Pregnancy Categories" führte nicht unmittelbar zu einer Einstufung, viel mehr wurde die Einstufung erst nach einer Plausibilitätsprüfung der recherchierten Daten vorgenommen. Angaben aus Sicherheitsdatenblättern haben für das Projekt einen orientierenden Charakter; der Hauptfokus liegt auf den toxikologischen Informationen in den Wirkstoff-Dossiers.

Dort, wo es möglich war, wurden Wirkstoffgruppen einer gemeinsamen Kategorie zugeführt, um dadurch die spätere Umsetzung der Ergebnisse in den Betrieben zu erleichtern.

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht der im Projekt untersuchten Hauptgruppen und Gruppen von Arzniemittelwirkstoffen:

Tab. 1: Unterteilung der Wirkstoffe in Hauptgruppen und Gruppen

Hauptgruppe	Gruppe
Antibiotika	Penicilline
	Cephalosporine
	Atypische ß-Lactame
	Tetracycline
	Makrolide und Clindamycin
	Sulfonamid-Kombination
	Fluorchinolone
	Aminoglykoside
	Polypeptide
	Andere
Antimykotika	Azole (Imidazol- und Triazol-Derivate)
	Polyen-Antimykotika
	Echinocandine
	Andere
Virustatika	Antimetabolite
	Neuraminidase-Hemmer
	Andere
	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
	HIV-Protease-Hemmer
	HIV-Integrase-Hemmer
Antiseptika	Antiseptika

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht der im Projekt festgelegten Einstufungskriterien. Die Kriterien berücksichtigen insbesondere die von sensibilisierenden, kanzerogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen (cmr) Stoffen ausgehenden Gefahren:

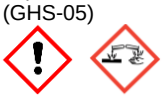
Kategorie S: sensibilisierende Stoffe, z. B. haut- und/oder atemwegssensibil. (S, Sh, Sa, Sah)

Kategorie 1: sehr giftge oder giftige Stoffe sowie Substanzen mit bekannten cmr-Eigenschaften

Kategorie 2: Stoffe mit Verdacht auf cmr-Eigenschaften

Kategorie 3: gesundheitsschädliche Stoffe ohne cmr-Eigenschaften, Stoffe mit reizenden oder ätzenden Eigenschaften und Stoffe, für die keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorlagen.

Tab. 2: Kriterien zur Einstufung von Arzneimittelwirkstoffen

Kategorie	**Systeme zur Einstufung und Kennzeichnung**		**weitere Kriterien**
	Gefahrstoff-verordnung	Global Harmonisiertes System (GHS)	
S, Sh, Sa, Sah Sensibilisierende Stoffe (z. B. haut- und/oder atemwegssensi-bilisierend)	R 42, R 43	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08) und/oder „Ausrufe-zeichen“ (GHS-07) Signalwort „Gefahr“ oder „Achtung“ H334, H317	Hinweise aus med. Fach-literatur/Fachinformationen auf hohes allergenes bzw. photoallergenes Potenzial („gelegentlich“, „häufig“), Führung einer Substanz in den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) und Wirkstoffgruppen in der TRGS 907
1 sehr giftige oder giftige Stoffe sowie Substanzen mit be-kannten cmr-Eigen-schaften	Gefahrensymbol “T+“ oder „T“ R 23, R 24, R 25 R 26, R 27, R 28 R 45 R 46 R 49 R 60* R 61	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08) und/oder „Totenkopf mit gekreuzten Knochen“ (GHS-06) Signalwort „Gefahr“ H300, H310, H330 H301, H311, H331 H350, H350i H340 H360*,H360F*, H360D*, H360DF*, H360Fd*, H360Df	kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch: GHS: 1A, 1B EU_RL: 1, 2 IARC: 1, 2A FDA: X, D, C*
2 Stoffe mit Verdacht auf cmr-Eigen-schaften	Gefahrensymbol “Xn” R 40* R 62* R 63*	Symbol „Gesundheits-gefahr“ (GHS-08)“ Signalwort „Gefahr“ H351* H341 H361*, H361f*, H361d*, H361fd*	kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch: GHS: 2 EU_RL: 3* IARC: 2B FDA: C*
3 Gesundheitsschädliche Stoffe ohne cmr-Eigen-schaften, einschließl. reizende oder ätzende Substanzen und Stoffe, für die keine ausrei-chenden Verdachts-momente für eine höhere Einstufung vorliegen	Gefahrensymbol “Xn” , “Xi”, “C” R 20, R 21 R 22 R 41 R 36, R 38, R 37 R 35 R 34	Symbol „Ausrufezeichen“ (GHS-07) und/oder „Ätzwirkung“ (GHS-05)  Signalwort „Achtung“ oder „Gefahr“ H302, H312, H332 H318 H319, H315, H335 H314	nicht fruchtschädigend: FDA: A, B, C*

* Prüfung weiterer Daten erforderlich; keine Einstufung nach „worst case“-Prinzip

3. Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos

Viele Daten zur Reproduktionstoxizität bezogen sich zunächst auf Erkenntnisse aus Versuchen an Tieren. Häufig lassen sich diese aber nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Um das reproduktionstoxische Risiko mit Blick auf die Einstufung in die BESI-Kategorien besser beurteilen zu können, wurde daher das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin um eine zusätzliche Beurteilung bzw. Stellungnahme gebeten. Das Zentrum verfügt über sehr gute Kenntnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die in therapeutischen Dosen bei Müttern in der Schwangerschaft und der Stillzeit verabreicht worden sind:

Unabhängig von einer Arzneistoff-Exposition weisen etwa 3% aller Kinder bei der Geburt eine Fehlbildung auf und etwa 15% aller diagnostizierten Schwangerschaften enden als Spontanabort. Diese Angaben gelten als sogenanntes Basisrisiko, welches für alle Schwangeren gleich ist. Nur in den wenigsten Fällen ist der Spontanabort oder die Fehlbildung durch die Exposition mit einem Arzneistoff verursacht. Neben Fehlbildungen und Spontanaborten können Arzneistoffe auch fetotoxisch wirken oder pharmakologische Effekte bei Neugeborenen verursachen. Auch die Fertilität kann durch eine Arzneistoff-Exposition beeinträchtigt werden.

Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit dem Risiko einer beruflichen Exposition von Arzneistoffen in der Schwangerschaft beschäftigen.

In der Beurteilung des reproduktionstoxischen Risikos ist das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie von einer therapeutischen Anwendung ausgegangen, bei der es sich naturgemäß um eine kurzfristigere Exposition mit höheren Dosen handelt als bei beruflicher Exposition.

Lagen im Einzelfall wissenschaftliche Daten zur beruflichen Anwendung vor, wurde hierauf im Text explizit eingegangen. Auf Anwendungsfehler im Rahmen eines beruflichen Umgangs und damit höheren Expositionsdosen (z.B. versehentliche Ingestion) wird nicht näher eingegangen.

Theoretisch erscheint ein Risiko bei beruflicher Exposition geringer zu sein, als bei therapeutischer Dosierung. Das bedeutet, dass ein Wirkstoff, der in therapeutischer Anwendung nicht suspekt ist, auch bei beruflicher Exposition in der Regel als unverdächtig angesehen werden kann. Möglicherweise könnte es bei einer chronischen Exposition mit Wirkstoffen mit hierzu prädisponierender Pharmakokinetik durch die Akkumulation zu einer höheren Belastung während einer Schwangerschaft kommen als bei einer kurzfristigen Anwendung in therapeutischer Dosis. Dies ist bei Einhaltung von Arbeitsschutzmaßnahmen nicht zu erwarten und wurde bisher auch zu keinem Wirkstoff aus der Gruppe der Antiinfektiva berichtet.

Die Beurteilung des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie bezieht sich weitestgehend auf die Erfahrung beim Menschen. Humandaten sind bezüglich Schwangerschaft wesentlich relevanter, da die Ergebnisse aus Tierversuchen aufgrund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind.

Es gibt mehrere Klassifikationssysteme zur Risikobewertung von Arzneistoffen in der Schwangerschaft:

- In der Roten Liste des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. wird eine Einstufung in 11 mit „Gr“ (Gravidität) bezeichnete Risikokategorien verwendet:

Tab. 3: Risikokategorien nach der Roten Liste

Kategorie	Beschreibung
Gr 1	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 2	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.
Gr 3	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine

	embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.
Gr 4	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 5	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.
Gr 6	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.
Gr 7	Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1.Trimenon).
Gr 8	Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen (2. und 3. Trimenon).
Gr 9	Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen beim Menschen.
Gr 10	Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.
Gr 11	Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.

Quelle: www.wikipedia.de, 14.02.2014

- In den USA hat die FDA (Food and Drug Administration) eine Einteilung in fünf verschiedene Kategorien gewählt:

Tab. 4: Schwangerschaftskategorien der FDA

Pregnancy Category	Definition
A	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters)
B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits

Quelle: www.wikipedia.org, 14.02.2014

Diese Risikoklassifizierungen und kurz gefasste Informationen auf Packungsbeilagen und in den Fachinformationen sind jedoch häufig irreführend. Teilweise sind die Einstufungen der Arzneistoffe zu allgemein, ungenau oder beruhen auf nicht mehr aktuellen Daten. Außerdem fehlt eine Quantifizierung des Sicherheitsbeleges, da ein relevantes Risiko erst mit einer ausreichend großen Menge an dokumentierten Schwangerschaften ausgeschlossen werden kann. Bei den Formulierungen von Produktinformationen kommen zusätzlich haftungsrechtliche Gründe zum Tragen. Der teilweise unbefriedigende Kenntnisstand, Schwierigkeiten mit der Interpretation von epidemiologischen Studien sowie undurchschaubare Kriterien bei der Klassifizierung von Medikamenten in der Schwangerschaft begünstigen eine Fehleinschätzung des Arzneimittelrisikos. Der Hinweis „kontraindiziert“ kann in einem Fall als eine ernst zu nehmende Warnung vor einem reproduktionstoxischen Risiko und im anderen Fall lediglich als nicht ausreichend vorliegende Erfahrung angesehen werden. Dieses Problem wird auch in anderen Ländern erörtert, z.B. im

Zusammenhang mit der FDA-Klassifizierung in den USA (Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob and Stahl. Birth Defects Res A 2003; 67: 207–208.)

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie hat die in diesem Bericht beschriebenen 93 Antiinfektiva-Leitsubstanzen anhand der Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung in der Schwangerschaft für das Projekt BESI in drei Klassen unterteilt, die bei der Einstufung der Substanzen in die BESI-Kategorien (s. Tab. 2) berücksichtigt wurden:

3 = Kein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko

2 = Widersprüchliche Ergebnisse oder unzureichende Datenlage

1 = Erwiesenes embryo- oder fetotoxisches Risiko

Hinsichtlich des Einflusses der Gruppe der Antiinfektiva auf die Fruchtbarkeit, die Sensibilisierung des Kindes, die Schwangerschaft und die Stillzeit kann allgemein folgendes festgehalten werden:

Bei den meisten Antiinfektiva wurde im Tierversuch keine wesentliche Beeinflussung der weiblichen oder männlichen Fruchtbarkeit nachgewiesen. Beim Menschen gibt es kaum relevante Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Auch Studien zum Risiko bei einer paternalen Therapie zum Zeitpunkt der Zeugung liegen nur zu sehr wenigen Arzneistoffen vor. In den Beurteilungen der Stoffgruppen bzw. der Wirkstoffe wird nur dann auf die Fertilität eingegangen, wenn es dokumentierte Erfahrungen gibt oder Hinweise bzw. Diskussionen zu einem eventuellen Risiko vorliegen.
Die bisherigen Daten zur Schwangerschaft und Stillzeit erlauben keine differenzierte Beurteilung darüber, ob ein relevantes Risiko für eine Sensibilisierung des ungeborenen Kindes nach intrauteriner Exposition bzw. des Säuglings über die Muttermilch besteht. Theoretisch ist ein Risiko bei stark sensibilisierenden Substanzen wie z.B. Penicillinen und Cephalosporinen denkbar. Bei den Beurteilungen der Wirkstoffe wird auf diese Thematik nicht weiter eingegangen.

Bei den einzelnen Antiinfektiva wird hinsichtlich des Erfahrungsumfangs und des Risikos bei Schwangerschaften wie folgt unterschieden:

<u>Erfahrungsumfang beim Menschen</u>
- Keine nennenswerten Erfahrungen: unter 5 systematisch ausgewertete Schwangerschaften
- Geringer Erfahrungsumfang: 5 bis 50 systematisch ausgewertete Schwangerschaften
- Mittlerer Erfahrungsumfang: 50 bis 300 systematisch ausgewertete Schwangerschaften
- Hoher Erfahrungsumfang: über 300 systematisch ausgewertete Schwangerschaften

<u>Risikoeinschätzung</u>
a) Risikoumfang:
- Kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko
- Verdacht/Hinweis auf Risiko (z.B. kontroverse Studienergebnisse, unklare Signale)
- Erwiesenes Risiko

b) Risiko für Entwicklungsstörungen beim Menschen:
Bei Verdacht oder erwiesenem Risiko wird im Detail auf die Art des Risikos eingegangen:
- Teratogenität (Fehlbildungsrisiko)
- Abortrisiko
- Fetotoxizität (2./3. Trimenon)
- Neonatale Toxizität

Im Einzelfall kann es durch Antibiotika während der Stillzeit beim Säugling zu einer Beeinflussung der Darmflora mit Soor, dünnerer Stuhlkonsistenz oder selten auch zu Durchfall kommen. Diese Symptome sind klinisch kaum relevant und bedürfen in der Regel keiner Einschränkung des Stillens. Da sie bei jeglicher Antibiotikatherapie denkbar sind, wird darauf im Einzelfall nicht eingegangen. Weitere mögliche Risiken durch Antiinfektiva in der Stillzeit sind die Entwicklung resistenter Keime sowie eine Beeinflussung bakteriologischer Untersuchungen, falls diese beim Säugling notwendig sein sollte. Um eine mögliche Exposition des gestillten Kindes über die Muttermilch einzuschätzen, sind folgende pharmakokinetischen Angaben sinnvoll:

- Die relative Dosis ist der prozentuale Anteil der gewichtsbezogenen Tagesdosis der Mutter, den ein voll gestillter Säugling pro kg Körpergewicht in 24 Stunden mit der Milch aufnimmt.

- Der prozentuale Anteil einer empfohlenen therapeutischen Säuglingsdosis, den das Kind über die Muttermilch erhalten kann.

- Der M/P-Quotient gibt Aufschluss über das Maß der Anreicherung oder Verdünnung eines Medikaments in der Muttermilch gegenüber dem mütterlichen Plasma. Rechnerisch ist er der Quotient aus den Konzentrationen des Medikaments in Muttermilch und mütterlichem Plasma.
- Der M/P-Quotient eignet sich nicht zum Vergleich von Arzneimittelrisiken. Niedrige Werte (<1) sprechen zwar gegen eine Anreicherung in der Muttermilch, dennoch können bei hohen mütterlichen Plasmawerten in der Milch Konzentrationen erreicht werden, die den Säugling gefährden. Auf der anderen Seite kann man von hohen M/P-Quotienten nicht unbedingt auf relevante oder gar toxische Arzneimittelmengen in der Milch schließen, z.B. dann nicht, wenn die Konzentration im mütterlichen Serum aufgrund eines arzneitypischen, hohen Verteilungsvolumens sehr gering ist. In einem solchen Fall führt selbst ein M/P-Quotient von 8, der auf eine starke Anreicherung in der Milch gegenüber dem mütterlichen Plasma hindeutet, nur zu geringen Arzneikonzentrationen in der Milch und demzufolge zu einer geringen relativen Dosis für den Säugling.

- Die orale Bioverfügbarkeit ist für die potenzielle Aufnahme durch den gestillten Säugling informativ. Eine enteral kaum resorbierbare Substanz wird auch über die Milch vom Säugling nur schlecht aufgenommen. Allerdings ist zu bedenken, dass die Darmwand des Neugeborenen permeabel für manche größere Moleküle ist, die beim älteren Säugling oder Erwachsenen nicht oder nur in geringerem Maße aufgenommen werden.

4. Ermittlung toxikologischer Daten

Die Datenrecherche erfolgte schwerpunktmäßig im Zeitraum September 2010 bis Dezember 2012. Bei der Ermittlung der Informationen für die 93 Arzneimittel durch das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) wurden primär die folgenden Quellen berücksichtigt:

- Sicherheitsdatenblätter des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM) (http://crs.edqm.eu/).

- Insbesondere wenn keine EDQM-Sicherheitsdatenblätter ermittelt werden konnten oder zum Abgleich der Angaben wurde nach weiteren Sicherheitsdatenblättern von Herstellern recherchiert. Als vergleichsweise ergiebig erwiesen sich hierbei Sicherheitsdatenblätter der Firma Sigma-Aldrich (http://www.sigmaaldrich.com/germany.html).

- Fachinformationen der Fertigarzneimittel, die die Substanz enthalten. Für relativ viele Substanzen liegen Fachinformationen des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® vor. Recherchiert wurde durch Eingabe des Wirkstoffnamens in die Datenbank (http://www.kompendium.ch/Search.aspx).

- Viele Fachinformationen können auch im Arzneimittel-Informationssystem des Portals für Arzneimittelinformationen des Bundes (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) oder der Roten Liste (http://www.rote-liste.de/Online) abgerufen werden. Die in den Wirkstoff-Dossiers erwähnten Handelsnamen wurden aus den Datenbanken entnommen.

- Kompakte Angaben zu kanzerogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen Eigenschaften eines Stoffes sind häufig in der Datenbank „Dailymed“ (http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm) der U.S. National Library of Medicine zu finden. Sie enthält FDA-konforme Beipackzettel von Medikamentenherstellern. Meist haben mehrere Hersteller zu einem Wirkstoff „Drug package label“ eingestellt, die sich im Inhalt nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Auf den Beipackzetteln sind Angaben zu FDA-Schwangerschafts-kategorien (siehe Tabelle 4) und zu cmr-Eigenschaften z.B. im Kapitel „Nonclinical Toxicology“ zu finden.

- Zudem wurde auf der Website der European Medicines Agency (EMA) recherchiert. Europäische öffentliche Bereitstellungsberichte der EMA (European Public Assessment Report, EPAR) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) liegen aber nur für wenige Stoffe vor.

- Falls die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) eine Substanz in Epikutantestreihen führt, wurde dies als Hinweis auf kontaktallergene Eigenschaften gewertet. (http://dkg.ivdk.org/).

- Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen, die in der TRGS 907 (Verzeichnis sensibilisierender Stoffe und von Tätigkeiten mit sensibilisierenden Stoffen, November 2011) als sensibilisierend benannt werden, wurden mit der darin enthaltenen Einstufung (Sa, Sah, Sh) übernommen.

- Informationen der International Agency for Research on Cancer (IARC) (http://www.iarc.fr/).

- Insbesondere in den Fällen, in denen aus o.g. Datenbanken keine ausreichenden toxikologischen Informationen ermittelt werden konnten, wurden weitere Recherchen durchgeführt, z. B. in der Datenbank TOXNET. (http://toxnet.nlm.nih.gov/)

- Informationen über die Wirkungsmechanismen, die zur Charakterisierung der toxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe beitragen, werden dem jeweiligen Wirkstoffgruppen-Kapitel vorangestellt und wurden dem Buch „Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“ (Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 2012) entnommen.

Die recherchierten Daten und aufgeführten Arzneimittel (inkl. Generika) erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie entsprechen dem Stand des Wissens zum Erhebungszeitpunkt (s. oben). Die Kategorisierung der Stoffe basiert auf Sekundärquellen; eine Auswertung von Originalliteratur oder Studienreports konnte im Rahmen des Projektes nicht geleistet werden.

5. Kategorisierung der Wirkstoffe

Um die Sichtung und Bewertung der Substanzen möglichst systematisch und nachvollziehbar in einem überschaubaren Zeitraum durchführen zu können, wurde folgende Vorgehensweise gewählt:

1. Filtern der relevanten Inhalte:
Unabhängig voneinander kennzeichneten zwei Experten mit Kenntnissen zur Pharmakologie und Toxikologie von Arzneiwirkstoffen (Christoph Heynemann, Apotheker; Dr. André Heinemann, Chemiker) zunächst die für eine Bewertung der kanzerogenen, mutagenen, reproduktionstoxischen und sensibilisierenden Eigenschaften relevanten Angaben in den beiden Dokumenten des Institutes für Arbeitsschutz der DGUV und des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie farblich (gelb: Kanzerogenität, grün: Mutagenität, orange/rosa: Reproduktionstoxizität und blau: Sensibilisierung).

2. Individuelle Einstufung durch Experten:
In einer Tabelle trugen die unter 1. genannten Experten anschließend – zunächst jeder für sich – ihre Bewertung der jeweiligen Eigenschaft in eine Tabelle ein. Der „Grad“ der Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität wurde dazu wie folgt festgelegt: 1=hoch, 2=mittel, 3=klein/nicht vorhanden. Dabei wurden Substanzen, für die keine Untersuchungen bzw. Prüfungen auf Kanzerogenität, Mutagenität oder Reproduktionstoxizität vorlagen als unverdächtig betrachtet, d.h. Einstufung als „3“.
Grundsätzlich diente die in Kapitel 2 abgebildete Tabelle 2 „Kriterien zur Einstufung von Arzneimittelwirkstoffen“ als Basis zur Einstufung, die jedoch insgesamt - wie bereits beschrieben - nicht im Sinne einer „worst-case“-Betrachtung erfolgte. Falls von den Kriterien in der Tabelle abgewichen wurde, wurde dies entsprechend begründet. Bei der Reproduktionstoxizität wurden zusätzlich die Angaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie berücksichtigt. Die Bewertung der Reproduktionstoxizität gestaltete sich besonders schwierig, da für viele Substanzen entweder widersprüchliche Ergebnisse oder nur unzureichende Daten vorlagen. Berichte über eventuelle fetotoxische Eigenschaften, die aus erheblicher maternaler Toxizität resultierten wurden von den beiden Experten nicht zwingend als Indiz auf Reproduktionstoxizität eingeschätzt. Des weiteren werden bei Tierversuchen meist die für die Applikation am Patienten relevanten Aufnahmewege benutzt; Ergebnisse zur Reproduktionstoxizität, die auf einer intravenösen Wirkstoffgabe basieren, werden daher nur bedingt als Indiz auf eine reproduktionstoxische Gefährdung des Pflegepersonals angesehen.

Ein Stoff wurde als „sensibilisierend“ betrachtet, wenn er den Einstufungskriterien der Tabelle 2 in Kapitel 2 entsprach. Formulierungen wie *„…kann allergische Reaktionen verursachen…*“ oder *„…kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen…*“ ohne weitere Spezifikationen bzw. Angabe der entsprechenden H- und R-Sätze wurden nicht berücksichtigt, wohl aber spezifische Aussagen, wie „*schwerwiegende und gelegentlich fatale hypersensible Reaktionen (anaphylaktische Schocks)*“ bei Norfloxacin oder „*gelegentlich auftretend (0,1-1%) werden allergische Reaktionen, wie Pruritis, Rash, Urtikaria, Eosinophilie beschrieben*“ bei Moxifloxacin. Auf diese Weise wurde jede Substanz zunächst in die BESI-Kategorien „S“, „1“, „2“ und „3“ klassifiziert.

Mit Blick auf die später im Projekt zu formulierenden Schutzmaßnahmen wurden die sensibilisierenden Substanzen nachträglich von einer Expertin im IFA (Dr. Sabine Werner, Biologin) weiter unterteilt (z.B. in haut- und/oder atemwegssensibilisierend – „Sa“, „Sah“, „Sh“); bei einigen Substanzen war eine Spezifizierung ncht möglich, so dass es bei der Einstufung in „S“ blieb. Falls Aussagen in den Sicherheitsdatenblättern und den toxikologischen Angaben nicht konsistent waren, wurde nach dem „worst case“-Prinzip vorgegangen und die höhere Bewertung verwendet. Dabei wurden auch einmalige Nennungen von R42/43 oder H334 bzw. H317 in den Sicherheitsdatenblättern berücksichtigt. Die Angaben zur Sensibilisierung in der TRGS 907 wurden prinzipiell als verbindlich betrachtet und für die Einstufung verwendet.

Die Ergebnisse der Einzelbewertung sind in Tabelle 5 „Einstufung der Leitsubstanzen“ aufgeführt. Nach Möglichkeit wurden anschließend Substanzen aus einer Gruppe (z. B. Penicilline) einer gemeinsamen BESI-Kategorie zugeordnet (siehe Tabelle 6 „Einstufung der Wirkstoffgruppen/-kombination“).

3. Zusammenführung der Ergebnisse der beiden Experten:
Anschließend wurden die 93 Wirkstoff-Dossiers noch einmal gemeinsam von den beiden Experten durchgeschaut und nach Möglichkeit einer gemeinsamen Einstufung zugeführt. Bis auf wenige

Ausnahmen konnte ein Konsens gefunden werden. Um den Entscheidungsprozess nachvollziehbar zu gestalten, trugen die Experten 1. ihre ursprüngliche Bewertung, 2. das abgestimmte Ergebnis und 3. die Vorab-Bewertung durch das IFA (Dr. Möller) in eine Tabelle ein. Offene Punkte, die noch einer Klärung bedurften sowie Fragen an das IFA (Dr. Möller, Dr. Nies, Dr. Werner) und das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Frau Padberg) wurden dokumentiert und den Einrichtungen zur Abstimmung bzw. Klärung zugeleitet.

4. Abstimmung mit dem IFA – Institut für Arbeitsschutz der DGUV:
Die mit dem IFA abgestimmte Bewertung wurde ebenfalls in die Tabelle eingetragen und dem projektbegleitenden Arbeitskreis zur Abstimmung vorgelegt.

5. Veröffentlichung der Ergebnisse:
Die Projektergebnisse werden allen Interessierten zur Verfügung gestellt; den Anfang macht der erste Teilbericht, der hier in Kurzform vorliegt. Weitere Publikationen sind in wissenschaftlichen Journalen, Zeitschriften und Medien der BGW vorgesehen.

6. Ergebnis der Wirkstoff-Einstufung

Die in Kapitel 5 beschriebene Vorgehensweise zur Einstufung der Wirkstoffe wurde anhand von 93 Antiinfektiva-Leitsubstanzen erfolgreich umgesetzt. Im Ergebnis verteilen sich die Wirkstoffe wie folgt:

Tab. 5: Einstufung der Leitsubstanzen

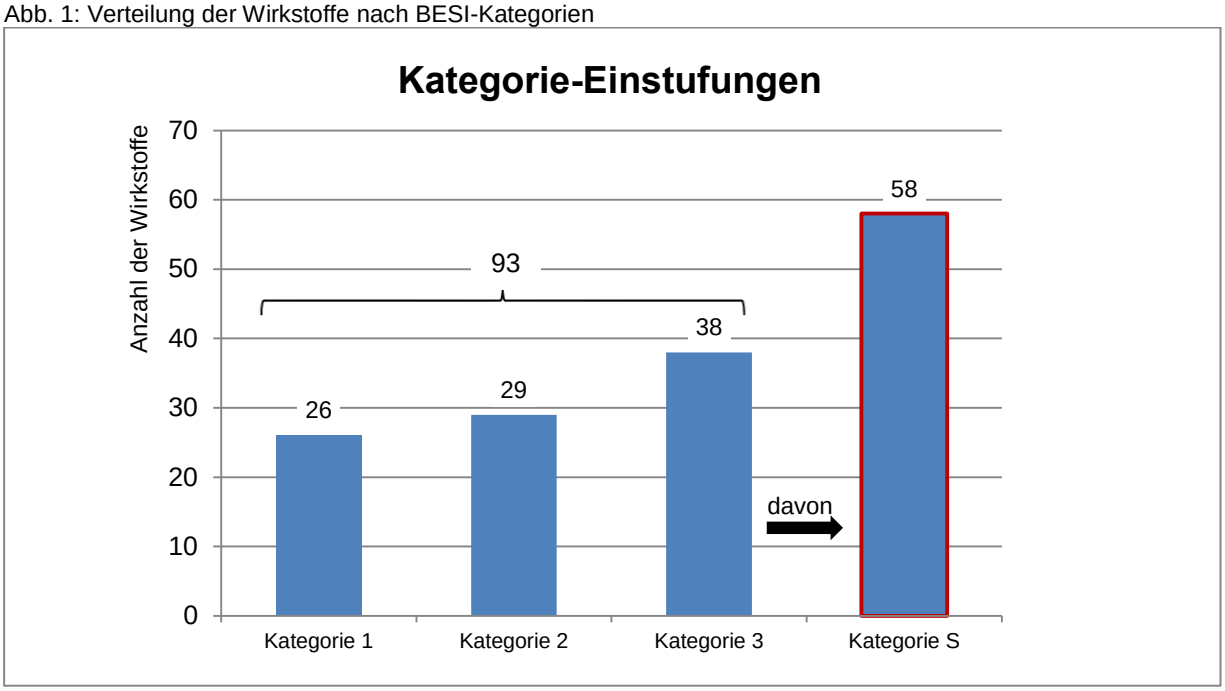
Kategorie	Wirkstoff (alphabetisch)		
S, Sh, Sa, und Sah	Amoxicillin (Sah) Ampicillin (Sah) Azithromycin (Sah) Bacitracin (Sah) Benzylpenicillin (Sah) Cefaclor (Sah) Cefadroxil (Sah) Cefazolin (Sah) Cefixim (Sah) Cefotaxim (Sah) Cefpodoxim (Sah) Ceftazidim (Sah) Ceftriaxon (Sah) Cefuroxim (Sah) Ciclopirox (Sah) Chloramphenicol (Sh) Ciprofloxacin (Sh) Clarithromycin (Sah) Clindamycin (Sh) Clotrimazol (Sh)	Colistimethat (Sah) Doxycyclin (Sah) Emtricitabin (S) Ertapenem (S) Erythromycin (Sah) Fosfomycin (Sah) Framycetin (Sh) Fusidinsäure (Sh) Gentamicin (Sh) Imipenem (Sah) Kanamycin (Sh) Levofloxacin (Sah) Meropenem (Sa) Miconazol (Sh) Minocyclin (Sah) Moxifloxacin (S) Neomycin (-sulfat) (Sh) Nitrofural (Nitrofurazon) (Sh) Norfloxacin (S)	Nystatin (Sh) Ofloxacin (S) Oseltamivir (Sh) Oxytetracyclin (Sah) Pentamidin (Sh) Phenoxymethylpenicillin (Sah) Piperacillin (Sah) Polyhexanid (Sh) Polymyxin B (Sah) Povidon-Jod (Sh) Ribavirin (Sh) Roxithromycin (Sah) Sulfamethoxazol (Sah) Sultamicillin (Sah) Tetracyclin (Sah) Tigecyclin (Sah) Tobramycin (Sh) Trimethoprim (S) Tyrothricin (Sah) *58 Wirkstoffe*
1	Chloramphenicol Cidofovir Doxycyclin Efavirenz Famciclovir Fluconazol Framycetin Ganciclovir Gentamicin	Imiquimod Kanamycin Metronidazol Micafungin Minocyclin Neomycin (-sulfat) Nitrofural (Nitrofurazon) Nitroxolin Oxytetracyclin	Podophyllotoxin (Podofilox) Polyhexanid Povidon-Jod Ribavirin Tetracyclin Tigecyclin Tobramycin Voriconazol *26 Wirkstoffe*
2	Anidulafungin Atazanavir Brivudin Caspofungin Ciprofloxacin Colistimethat Emtricitabin Ethacridinlactat Foscarnet Imipenem	Itraconazol Lamivudin Levofloxacin Zidovudin Linezolid Lopinavir Miconazol Moxifloxacin Nevirapin Norfloxacin	Octenidin Ofloxacin Pentamidin Raltegravir Rifampicin Ritonavir Tenofovir(-disoproxilfumarat) Trimethoprim Sulfamethoxazol *29 Wirkstoffe*
3	Aciclovir Amoxicillin Amphotericin B Ampicillin Azithromycin Bacitracin Benzylpenicillin Cefaclor Cefadroxil Cefazolin Cefixim Cefotaxim Cefpodoxim	Ceftazidim Ceftriaxon Cefuroxim Ciclopirox Clarithromycin Clindamycin Clotrimazol Daptomycin Econazol Ertapenem Erythromycin Fosfomycin Fusidinsäure	Meropenem Mupirocin Nystatin Oseltamivir Phenoxymethylpenicillin Piperacillin Polymyxin B Roxithromycin Sultamicillin Tyrothricin Valaciclovir Zanamivir *38 Wirkstoffe*

Sa: atemwegssensibilisierend, Sh: hautsensibilisierend, Sah: atemwegs- und hautsensibilisierend

Die sensibilisierenden Stoffe wurden im Projekt auch einer der drei übrigen BESI-Kategorien („1“, „2“ und „3“) zugeordnet. So wird z.B. Amoxicillin sowohl in der Kategorie S, Sh, Sa, Sah als auch in der Kategorie 3 aufgelistet.

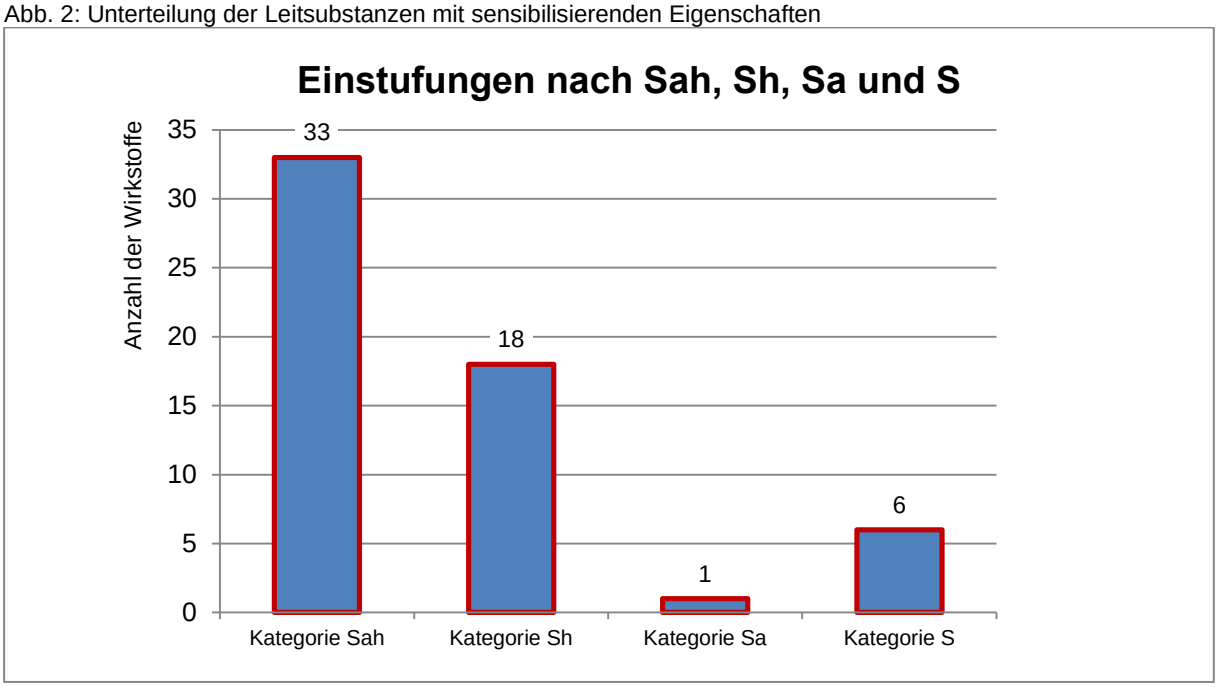
Die folgende Abbildung 1 stellt die Verteilung der Wirkstoffe auf die verschiedenen BESI-Kategorien grafisch dar:

Abb. 1: Verteilung der Wirkstoffe nach BESI-Kategorien



Die Grafik zeigt, dass erstaunlich viele der untersuchten Antiinfektiva-Leitsubstanzen sensibilisierend am Menschen wirken können, nämlich 58 von insgesamt 93 betrachteten Substanzen. Die weitere Unterteilung dieser 58 Substanzen nach der Art ihrer sensibilisierenden Wirkung, also z.B. in atemwegs- und hautsensibilisierende Eigenschaften führt zu folgendem Ergebnis (siehe Abbildung 2):

Abb. 2: Unterteilung der Leitsubstanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften



Demnach wirkt der überwiegende Teil der sensibilisierenden Antiinfektiva-Leitsubstanzen, nämlich 33 Substanzen sowohl atemwegs- als auch hautsensibilisierend (Sah); eine weitere Substanz ist ausschließlich atemwegssensibilisierend (Sa). Bei der späteren Festlegung der Schutzmaßnahmen

muss auf diese insgesamt 34 Wirkstoffe ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Für sechs Leitsubstanzen war eine Spezifizierung der sensibilisierenden Eigenschaften nicht möglich (in Abbildung 2 als „Kategorie S“ bezeichnet). Hier kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sie möglicherweise auch atemwegssensibilisierend wirken können.

Dass eine Sensibilisierung durch den beruflichen Umgang mit bestimmten Antiinfektiva tatsächlich in Einrichtungen des Gesundheitsdienstes grundsätzlich möglich ist, zeigen verschiedene Berichte u.a. aus der pharmazeutischen Industrie (1) aber auch aus Einrichtungen, wie Krankenhäusern (s. Literatur: 2 bis 9).

Auf Basis der eingestuften Wirkstoffe wurden –- soweit es plausibel erschien (z. B. aufgrund des Wirkungsmechanismus) – zusätzlich die Wirkstoffgruppen (einschließlich der Sulfonamid-Kombination) einer Einstufung in die Kategorien „S“ (bzw. Sah, Sa, Sh) sowie „1“, „2“ und „3“ zugeführt (Tab. 6). Die in der TRGS 907 (Verzeichnis sensibilisierender Stoffe und von Tätigkeiten mit sensibilisierenden Stoffen, Stand: November 2011) bereits enthaltene Einstufung verschiedener Antibiotika bezüglich der sensibilisierenden Eigenschaften (Aminoglykoside: Sh, ß-Lactam-Antibiotika: Sah, Makrolide: Sah, Peptidantibiotika: Sah und Tetracycline: Sah) wurde dabei im Zweifelsfall als maßgeblich betrachtet:

Tab. 6: Einstufung der Wirkstoffgruppen/-kombination

Wirkstoffgruppe/-kombination	Einstufungen
Penicilline	3, Sah*
Cephalosporine	3, Sah*
Tetracycline	1, Sah*
Makrolide	3, Sah*
Sulfonamid-Kombination	2, S/Sah
Fluorchinolone	2, S
Aminoglykoside	1, Sh*
HIV-Protease-Hemmer	2

* Sah, Sh: Gruppeneinstufung erfolgte gemäß TRGS 907

Die Leitsubstanzen aus der Gruppe der Polypeptide (Bacitracin, Colistimethat, Polymyxin B und Tyrothricin) können nur hinsichtlich ihrer sensibilisierenden Eigenschaften aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907 zusammengefasst werden. Alle vier Substanzen können demnach atemwegs- und hautsensibilisierend (Sah) wirken. Eine Einstufung in eine gemeinsame Kategorie (1, 2 oder 3) war jedoch nicht möglich.

Die Zusammenfassung in Wirkstoffgruppen soll dazu beitragen, dass die aus der Einstufung resultierenden Schutzmaßnahmen leichter in den Betrieben umgesetzt werden können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Einstufung auf Basis der ausgewählten 93 Leitsubstanzen erfolgte. Es sollte daher nicht der Eindruck entstehen, dass z.B. alle Penicilline ausnahmslos den Kategorien „3“ und „Sah“ zuzuordnen sind – Ausnahmen sind auch hier möglich.

Die folgenden Wirkstoffgruppen konnten leider nicht zusammenfassend eingestuft werden, da dies ansonsten zu einer nicht akzeptablen Über- bzw. Unterbewertung einzelner Stoffe geführt hätte:

atypische ß-Lactame, Polypeptide, Azole, Polyen-Antimykotika, Echinocandine, Antimetabolite, Neuraminidase-Hemmer, Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), HIV-Integrase-Hemmer und Antiseptika.

Literatur:

(1) Sastre, J. et al.: Occupational asthma induced by cephalosporins. Eur Respir J 1999; 13:1189-1191
(2) Cetinkaya, F. et al.: Penicillin sensitivity among hospital nurses without a history of penicillin allergy. J Adv Nurs 2007; 58(2): 126-9
(3) Choi, I.S. et al. Beta-Lactam Antibiotic Sensitization and its relationship to allergic diseases in tertiary hospital nurses. Allergy Asthma Immunol. Res. 2010; 2(2): 114-122
(4) Conde-Salazar, L. et al.: Occupational allergic contact urticaria from amoxicillin. Contact Dermatitis 2001; 48:109

(5) Filipe, P. et al.: Occupational allergic contact dermatitis from cephalosprins. Contact Dermatitis 1996; 34: 226
(6) Foti, C. et al.: Occupational contact allergy to cephalosporins. Contact Dermatitis 1997;36: 104-119
(7) Gielen, K.; Gossens, A.: Occupational allergic contact dermatitits from drugs in healthcare workers. Contact Dermatitis 2001; 45:273-279
(8) Shimizu, S et al.: Cefotiam-induced contact urticarial syndrome: An occupational condition in Japanes nurses. Dermatology 1996; 192: 174-176
(9) Sukarovska, B.G. et al.: Allergic Contact Dermatitis to Antibacterial Agents. Acta Dermatovenerologica Croatica 2009, 17 (1): 70-76

7. Konsequenzen und Schlussfolgerungen für die Betriebe

Obwohl das Projekt BESI noch nicht abgeschlossen ist und als nächstes die Betrachtung der Exposition bei verschiedenen Tätigkeiten mit Arzneimitteln im Vordergund stehen wird, lassen sich bereits jetzt wichtige Schlüsse aus den bisherigen Erkenntnissen ziehen:

1. Verbesserung der Herstellerinformationen zum Arbeitsschutz notwendig
   Die für eine Gefährdungsbeurteilung notwendigen Informationen können für viele Arzneimittelwirkstoffe nur mit einem sehr guten pharmazeutischen und toxikologischen Fachwissen recherchiert und ausgewertet werden. Dabei fällt auf, dass Angaben der Arzneimittelhersteller zum Arbeitsschutz häufig entweder fehlen oder lückenhaft sind. So sind Angaben darüber, ob und wie schnell ein Arzneimittelwirkstoff oral, dermal oder inhalativ bei der Ausübung einer bestimmten Tätigkeit (z. B. Mörsern einer Tablette) von den Beschäftigten aufgenommen werden kann und welche Schutzmaßnahmen notwendig sind i.d.R. nicht vorhanden. Hieraus ergibt sich die an die Arzneimittelhersteller zu richtende Forderung, für eine bessere Information der Beschäftigten in Apotheken, Krankenhäusern, Arztpraxen, Pflegeeinrichtungen und anderen gesundheitsdientlichen Einrichtungen zu sorgen, um diese in die Lage zu versetzen, selbständig Gefährdungsbeurteilungen durchführen zu können. Solche Informationen und Hinweise könnten von den Herstellern beispielsweise in sog. „exposure scenarios“, den Betrieben zur Verfügung gestellt werden. Voraussetzung hierfür ist eine stärkere Einbindung der Hersteller in das Thema Gefährdungsbeurteilung.

2. Pragmatische Lösungen zur Identifikation kritischer Wirkstoffe
   Vor dem Hintergrund, dass die den Betrieben vorliegenden Informationen über die toxikologischen Eigenschaften und die Aufnahmepfade für Arzneimittel für eine Gefährdungsbeurteilung oft nicht ausreichen, stellt sich die Frage, wie diese mit den ihnen zur Verfügung stehenden finanziellen und personellen Möglichkeiten der Pflicht zur Erstellung einer Gefährdungsbeurteilung nachkommen sollen. Sicherlich ist eine Recherche der Informationen mit wissenschaftlicher Unterstützung durch zwei Fachinstitute, wie im Projekt BESI, in einem normalen Betrieb nicht möglich. Vielmehr ist hier eine pragmatische Vorgehensweise notwendig, die darauf abzielt, die besonders kritischen Substanzen zu erfassen. Im Projekt BESI sind dies vor allem die Wirkstoffe der BESI-Kategorie „1“ (Substanzen mit bekannten krebserzeugenden, mutagenen, reproduktionstoxischen Eigenschaften sowie Substanzen, die als sehr giftig oder giftig im Sicherheitsdatenblatt eingestuft sind) und Substanzen der BESI-Kategorie „S“ (Substanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften). Es wird daher notwendig sein, ein Konzept für die Betriebe zu erstellen, dass sie in die Lage versetzt, einfach und schnell, geeignete Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Aktuell bietet die von der BGW erstellte Liste der „Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und cmr-Eigenschaften“ (Bestellnummer: EP-Akmrs) eine allgemeine Hilfestellung zur Identifikation von besonders kritischen Substanzen. Des Weiteren liefert die vom National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) der USA zusammengestellte „List of Antineoplastic and Other Drugs in Healthcare Settings“ aktuelle Informationen zu Arzneimitteln. Bei den Wirkstoffen handelt es sich zwar um Substanzen, die überwiegend auf dem amerikanischen Markt eingesetzt werden, jedoch werden viele dieser Stoffe auch in Deutschland verwendet.

3. Ableitung von Schutzmaßnahmen
   Bei der Zuordnung der Wirkstoffe zu den einzelnen Kategorien werden ausschließlich die toxikologisch relevanten Stoffdaten betrachtet. Sie basieren jedoch häufig auf Untersuchungen an Tieren, bei denen die Aufnahmepfade und die verabreichten Mengen i.d.R. nicht vergleichbar mit der Situation an Arbeitsplätzen sind. Für die Gefährdungsbeurteilung ist aber auch wichtig, wie der Wirkstoff eingesetzt wird (z. B. als Infusion, als Spray, als Salbe). Die dabei zu erwartende Expositionshöhe stellt hier eine wichtige Größe dar. Dies wird im zweiten Teil des Projektes BESI näher untersucht.

   Schon jetzt kann aber gesagt werden, dass bei Tätigkeiten mit Stoffen der BESI-Kategorien „1“ und „S“ (hier insbesondere bei den atemwegssensibilisierenden Substanzen – „Sa“ und „Sah“) ein besonderes Augenmerk auf die Vermeidung der Belastung der Beschäftigten durch Arzneimittelstäube und entsprechende Schutzmaßnahmen gelegt werden muss.

Danksagung

Der Dank der BGW gilt den Mitgliedern des projektbegleitenden Arbeitskreises für die kompetente Zusammenarbeit und die vielen konstruktiven Diskussionen:

Peggy Ahl	Bundesapothekerkammer, Berlin
Brunhild Bald	Bundesverband Evang. Arbeitnehmerorganisationen e.V., München
Dr. Ulrich Bethge	Sächsischer Apothekerverband e.V., Leipzig
Dr. Jutta Christoph	Universitätsklinikum Düsseldorf, Betriebsärztlicher Dienst, Düsseldorf
Roland Contzen	Präventionsdienste der BGW, Köln
Hendrik Dalhaus	Kliniken der Stadt Köln gGmbh, Köln
Enriquetta Fobbe	ver.di Bundesverwaltung, Berlin
Meike Eckhardt	Deutsche Krankenhausgesellschaft DKG e.V., Berlin
PD Dr. Udo Eickmann	Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, BGW, Köln
Dr. Claudia Hadtstein	Apothekerin, Moers
Dr. Gabriele Halsen	Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, BGW, Köln
Dr. André Heinemann	Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, BGW, Köln
Christoph Heynemann	Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin, Universität Mainz
Dr. Iris Juditzki	Deutsche Krankenhausgesellschaft DKG e.V., Berlin
Dr. Heidemarie Kelleter	Diözesan-Caritasverband für das Erzbistum Köln e.V., Köln
Johanna Knüppel	Deutscher Berufsverband für Pflegekräfte (DBfK), Berlin
Prof. Dr. Irene Krämer	Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
Prof. Dr. Stephan Letzel	Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin, Universität Mainz
Dr. Angela Möller †	Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), St. Augustin
Dr. Eberhard Nies	Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), St. Augustin
Stephanie Padberg	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Dr. Bernd Roßbach	Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin, Universität Mainz
Claudia Vetter	Bundeapothekerkammer, Berlin
Dr. Sabine Werner	Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), St. Augustin
E. Wergen	Diakonie Michaelshoven, Köln

Der Arbeitskreis wird auch die nächsten Projektschritte zur Untersuchung und Bewertung der Expositionen bei Tätigkeiten mit Arzneistoffen begleiten. Hierzu wird ebenfalls ein Teilbericht erstellt.

Anhang Leitsubstanzen – Begründungen für die Einstufung

HAUPTGRUPPE: ANTIBIOTIKA		
Wirkstoff	**Kategorie**	**Begründung für die Einstufung**
GRUPPE: Penicilline	**3** **Sah**	**Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Penicilline sind für ihre sensibilisierende Wirkung seit Jahren bekannt und werden in TRGS 907 mit „Sah“ eingestuft.**
Amoxicillin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. “Sah”: siehe Gruppeneinstufung “Penicilline”
Ampicillin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Zwar wird Ampicillin nach einem SDB des EDQM mit R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) eingestuft, doch findet sich im nachfolgenden Wirkstoff-Dossier hierzu keine ausreichende Bestätigung. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Penicilline“
Benzylpenicillin (Penicillin G)	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Penicilline“
Phenoxymethylpenicillin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Die Angaben im Wirkstoff-Dossier zu den Ergebnissen der Mutagenitätstests (vermutlich In-vitro-Tests) werden als nicht ausreichend betrachtet. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Penicilline“
Piperacillin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Penicilline“
Sultamicillin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Penicilline“
GRUPPE: Cephalosporine	**3** **Sah**	**Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Cephalosporine sind für ihre sensibilisierende Wirkung seit Jahren bekannt und in TRGS 907 mit „Sah“ bewertet worden.**
Cefaclor	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Zwar wird Cefaclor nach einem SDB des EDQM mit R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft, doch wird die Substanz durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie mit 3 (kein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko) eingestuft. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung “Cephalosporine“
Cefadroxil	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Cefazolin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Cefixim	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Cefotaxim	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Cefpodoxim	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Ceftazidim	3	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere

	Sah	Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Ceftriaxon	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
Cefuroxim	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung „Cephalosporine“.
GRUPPE: Atypische ß-Lactame	**---** **---**	**Keine Gruppeneinstufung möglich, siehe Einzelsubstanzen**
Ertapenem	3 S	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Aufgrund der Strukturähnlichkeit mit den Penicillinen und der allgemeinen Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen (3%) wird Ertrapenem außerdem mit „S“ bewertet. Eine weitere Spezifizierung in „Sa“, „Sh“ oder „Sah“ ist nicht möglich.
Imipenem	2 Sah	Imipenem wird wegen der Wirkung und Applikationsart bei Cynomolgusaffen in „2“ eingestuft. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie unterstützt diese Einstufung aufgrund der suspekten Tierversuche und der unzureichenden Datenlage aus reproduktionstoxikologischer Sicht. „Sah“: wegen R42/43 im SDB des EDQM.
Meropenem	3 Sa	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sa“: aufgrund der Einstufung mit R42 im SDB der Oxoid Ltd.
GRUPPE: Tetracycline	**1** **Sah**	**Alle Tetracycline werden aufgrund der onkogenen Wirkungen in Ratten (Oxytetracyclin: adrenale und hypophysäre Tumoren und Minocyclin: Tumoren der Schilddrüse) und reproduktionstoxischer Eigenschaften (Reproduktionstoxizität in Tierversuchen: Tetracycline gehen mit Calciumionen stabile Chelatverbindungen ein, die sich ab dem fünften Schwangerschaftsmonat bei der Mineralisierung von Zahnanlagen und Knochen anlagern können, was zu irreversiblen Veränderungen der Zähne führen kann) als „1“ eingestuft. Die Tetracycline werden insgesamt mit „Sah“ bewertet, weil sie potenziell allgemein allergische oder photoallergische Reaktionen verursachen können und die TRGS 907 die Gruppe mit „Sah“ einstuft.**
Doxycyclin	1 Sah	s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. Doxycyclin verursacht zwar keine photoallergischen Reaktionen, jedoch wurden gelegentlich allergische Reaktionen (bis zum anaphylaktischen Schock) in Fachinformationen beschrieben: „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907.
Minocyclin	1 Sah	s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppenbewertung in der TRGS 907.
Oxytetracyclin	1 Sah	s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907. Oxytetracyclin wird in der Epikutantestreihe der DKG geführt
Tetracyclin	1 Sah	s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907.
Tigecyclin	1 Sah	s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907.
GRUPPE: Makrolide und Clindamycin	**3** **Sah**	**Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppenbewertung in der TRGS 907.**
Azithromycin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: R42/43 nach Sicherheitsdatenblatt des EDQM und Einstufung nach TRGS 907
Clarithromycin	3	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Clarithromycin wird auf „3“ gesetzt, da die reproduktionstoxikologischen Eigenschaften vom

	Sah	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie mit 3 (kein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko) bewertet worden sind. „Sah“ wegen Gruppeneinstufung gemäß TRGS 907
Clindamycin	3 Sh	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Zwar wird Clindamycin nach einem SDB des EDQM mit R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft, doch gibt es in den Wirkstoff-Dossiers keine weiteren Hinweise. „Sh“: R43 nach SDB des EDQM für Clindamycinhydrochlorid.
Erythromycin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Zwar wird Erythromycin nach einem SDB des EDQM mit R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft, doch gibt es in den Wirkstoff-Dossiers keine ausreichenden weiteren Hinweise. Erythromycin wird durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie mit 3 (kein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko) eingestuft. FDA: Pregnancy Group B. „Sah“: R42/43 im SDB des EDQM und Einstufung gemäß TRGS 907.
Roxithromycin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Bezüglich möglicher reproduktionstoxischer Eigenschaften sind die Angaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie ausschlaggebend. „Sah“: R42/43 im SDB der Fa. Pfizer und Einstufung gemäß TRGS 907
GRUPPE: Sulfonamid-Kombination	**2** **S/Sah**	**Keine Gruppenbewertung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften möglich, Einzelheiten siehe jeweils unter Sulfamethoxazol und Trimethoprim.**
Sulfamethoxazol	2 Sah	begrenzte Aussagekraft zu den kanzerogenen Eigenschaften (Einstufung in IARC-Gruppe 3). „Sah“: R42/43 im SDB des EDQM bzw. H317 im SDB der Fa. Sigma Aldrich. Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG (topische Antibiotika: Sulfanilamide)
Trimethoprim	2 S	Reproduktionstoxische Eigenschaften (Teratogenität bei Ratten, Gesamtzunahme des Fetenverlusts bei Kaninchen) führten zur Einstufung. „S“: wegen Betonung der Schwere der allergischen Effekte im SDB des EDQM
GRUPPE: Fluorchinolone	**2** **S**	**Alle Fluorchinolone werden wegen des Wirkungsmechanismus in „2“ eingestuft (Hemmwirkung auf die Topoisomerase II von bakteriellen Keimen, Knorpelschäden bei jungen Hunden). „S“: Fluorchinolone können phototoxische/photoallergische Reaktionen hervorrufen. Es sind aber auch andere allergische Reaktionen möglich.**
Ciprofloxacin	2 Sh	siehe Gruppeneinstufung „Fluorchinolone“. „Sh“: wegen photosensibilisierenden Eigenschaften
Levofloxacin	2 Sah	siehe Gruppeneinstufung. „Sah“: Levofloxacin wird im SDB der Fa. Sigma Aldrich mit R42/43 (Sensibilisierung durch Einatmen möglich / Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und nach CLP mit H317 und H334 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen / Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen) eingestuft
Moxifloxacin	2 S	siehe Gruppeneinteilung. „S“: bei Moxifloxacin werden gelegentliche allergische Reaktionen (0,1 - 1 %), beschrieben: Dabei wird neben Hautreaktionen (wie Pruritus, Rash, Urtikaria) auch Eosinophilie beobachtet.
Norfloxacin	2 S	siehe Gruppeneinteilung. „S“: im SDB der Fa. Merck wird vor schwerwiegenden und gelegentlich fatalen hypersensiblen Reaktionen (anaphylaktische Schocks) gewarnt
Ofloxacin	2 S	siehe Gruppeneinteilung „Fluorchinolone“
GRUPPE: Polypeptide	**---**	**Eine Einstufung in eine gemeinsame Kategorie (1, 2**

	Sah	**oder 3) war nicht möglich. „Sah“: Einstufung gemäß TRGS 907.**
Bacitracin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppenbewertung „Polypeptide“. Bacitracin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe (topische Antibioika) der DKG.
Colistimethat	2 Sah	Colistimethat wird wegen der reproduktionstoxischen Eigenschaften in „2“ eingestuft (verzögerte Knochenbildung bei Embryonen, erhöhte Resorptionsraten bei Ratten). „Sah“: siehe Gruppenbewertung „Polypeptide“.
Polymyxin B	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden „Sah“: siehe Gruppenbewertung „Polypeptide“. Polymycin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
Tyrothricin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppenbewertung „Polypeptide“.
GRUPPE: Aminoglykoside	**1** **Sh**	**Alle Aminoglykoside werden wegen des Wirkungsmechanismus in „1“ eingestuft (Störung der Proteinsynthese durch Ablesefehler an der Messenger-RNA, bei höheren Konzentrationen Synthese falscher Eiweiße, Nephro- und Ototoxizität). „Sh“: Einstufung gemäß TRGS 907; außer Tobramycin sind außerdem alle der hier bewerteten Aminoglykoside Bestandteil einer DKG-Epikutantestreihe. Tobramycin ist strukturell eng verwandt mit Kanamycin**
Framycetin	1 Sh	„1“ s. Gruppeneinstufung. „Sh“: Obwohl Framycetin im SDB der Fa. Boehringer mit R42/43 bzw. H334 u. H317 eingestuft worden ist, orientiert sich die Bewertung an der höher gewichteten TRGS 907. Framycetin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
Gentamicin	1 Sh	„1“ s. Gruppeneinstufung. „Sh“: Obwohl Gentamicin im SDB der Fa. Sigma-Aldrich mit H334 u. H317 eingestuft worden ist, orientiert sich die Bewertung an der höher gewichteten TRGS 907. Gentamicin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
Kanamycin	1 Sh	„1“ und „Sh“ s. Gruppeneinstufung. Kanamycin ist Bestandteil der Epikutantestreihe der DKG für Ophthalmika.
Neomycin (-sulfat)	1 Sh	„1“ s. Gruppeneinstufung. „Sh“: Obwohl Neomycinsulfat im SDB des EDQM mit R42/43 bzw. H334 u. H317 eingestuft worden ist, orientiert sich die Bewertung an der höher gewichteten TRGS 907. Neomycinsulfat ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
Tobramycin	1 Sh	„1“ und „Sh“ s. Gruppeneinstufung.
GRUPPE: Andere Antibiotika		
Chloramphenicol	1 Sh	Einstufung von Chloramphenicol mit T; kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften. „Sh“: Chloramphenicol ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
Daptomycin	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.
Fosfomycin	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Kennzeichnung von Fosfomycin trometamol (CAS-Nr. 78964-85-9) im SDB des EDQM mit R42/43.
Fusidinsäure	3 Sh	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG
Linezolid	2 -	Im „Drug package label“ für Zyvox-Tabletten (Fa. Cardinal Health) wird bei männlichen Ratten nicht aber bei Rüden über eine veränderte Spermatogenese und damit verbundene reversible Fertilitätseffekte berichtet

Metronidazol	1 -	T und R45/Kanzerogenitätskategorie 2 (nach EU_RL) im SDB des EDQM; mutagenes, kanzerogenes Potenzial aufgrund des Wirkungsmechanismus
Mupirocin	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden
Nitroxolin (auch antimykotisch)	1 -	aufgrund der beschriebenen hohen Toxizität (T-Einstufung)
Pentamidin	2 Sh	Einstufung in „2“ wegen R63 im SDB des EDQM. Hinweise auf Embryoletalität bei Ratten. „Sh“: Einstufung in R43 nach SDB des EDQM und R43 und H317 nach SDB der Fa. Sigma-Aldrich.
Rifampicin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (u.a. Teratogenität bei Ratten) sowie R63/R64 im SDB des EDQM.

HAUPTGRUPPE: ANTIMYKOTIKA		
Wirkstoff	**Kategorie**	**Begründung für die Einstufung**
GRUPPE: Azole (Imidazol- und Triazolderivate)	**---** (s. rechts) **---** (s. rechts)	**Die Azole können aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften keiner gemeinsamen Gruppeneinstufung zugeführt werden.**
Clotrimazol	3 Sh	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: wegen der Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG.
Econazol	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.
Fluconazol	1 -	Einstufung in „1“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (spezifisches Fehlbildungsmuster, Gaumenspalten, Ossifikationsstörungen), außerdem Kennzeichnung als T, R61 und R64 im SDB des EDQM.
Itraconazol	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund der im Tierversuch aufgetretenen Verdachtsmomente und der unsicheren Risikosituation bei Schwangeren. Angaben zur Kanzerogenität deuten auf eine Einstufung in die Stufe K2 nach CLP-Verordnung hin.
Miconazol	2 Sh	Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (Embryo- und Fetotoxizität: z.B. fetale Resorptionen, verlängerte Tragezeiten und Dystokie). „Sh“: wegen H-317 im SDB der Fa. Sigma Aldrich
Voriconazol	1 -	Einstufung mit T und R61 sowie R25. Nicht mit „S“ eingestuft. Es können photosensitive Reaktionen im Sinne von phototoxischen Reaktionen bei Therapie mit Voriconazol auftreten.
GRUPPE: Polyen-Antimykotika	**3** **---** (s. rechts)	**Beide Leitsubstanzen sind als „3“ eingestuft; eine gemeinsame Einstufung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist nicht möglich.**
Amphotericin B	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.
Nystatin	3 Sh	keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden, allerdings dünne Datenlage. „Sh“: wegen der Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG
GRUPPE: Echinocandine	**---** (s. rechts) **---** (s. rechts)	**Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist eine gemeinsame Bewertung nicht möglich.**

Anidulafungin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (Rattenversuche führten zu skelettalen Änderungen, welche aber nicht dosisabhängig waren, keine nennenswerten Erfahrungen beim Menschen)
Caspofungin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund des Nachweises von reproduktionstoxischen Wirkungen im Tierversuch.
Micafungin	1 -	Micafungin wurde wegen der bei männlichen Ratten beobachteten testikulären Schäden (Nebenhoden, Nebenhodengang, Spermienzahl etc.) insgesamt als „1“ eingestuft. Tierversuche begründen Verdacht auf kanzerogene Wirkung.
GRUPPE: Andere Antimykotika		
Ciclopirox	3 Sah	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: wegen R42/43 in SDB des EDQM

HAUPTGRUPPE: VIRUSTATIKA		
Wirkstoff	**Kategorie**	**Begründung für die Einstufung**
GRUPPE: Antimetabolite	**---** (s. rechts) **---** (s. rechts)	**Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist eine Einstufung der Antimetabolite in eine gemeinsame Kategorie nicht möglich. Siehe Einzelsubstanzen.**
Aciclovir	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden
Brivudin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund der in vitro beobachteten genotoxischen Effekte. Außerdem suspekte Tierversuche und unzureichende Datenlage aus reproduktionstoxikologischer Sicht. Mögliche Effekte durch gleichzeitige Gabe von 5-FU werden nicht berücksichtigt.
Cidofovir	1 -	Einstufung nach CLP-Verordnung H301; Kennzeichnung mit „T“; Hinweise auf cmr-Eigenschaften (mammäre Adenokarzinome und Zymbal`sche Drüsenkarzinome bei Ratten, klastogen in Mutagenitätsstudien, Hinweise auf erhöhtes Fehlbildungsrisiko in Tierversuchen)
Famciclovir	1 -	Einstufung in „1“ aufgrund der Fertilitätsbeeinträchtigungen bei Männchen mehrerer Versuchtierarten.
Foscarnet	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund von Hinweisen auf mögliches mutagenes (EU_RL: Cat. 3) und reproduktionstoxisches Potenzial (EU_RL: Cat. 3) im SDB des EDQM.
Ganciclovir	1 -	Kennzeichnung mit „T“ im SDB des EDQM. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ganciclovir mutagen, karzinogen, teratogen, embryotoxisch sowie aspermatogen ist (d.h. es beeinflusst die männliche Fertilität). Weiterhin beeinträchtigt die Verbindung die weibliche Fertilität.
Ribavirin	1 Sh	In-vitro-Studien zur Genotoxizität begründen den Verdacht, dass Ribavirin eine genotoxische Aktivität ausübt. Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein deutliches teratogenes und/oder embryotoxisches Potenzial bereits bei Dosen, die einem Zwanzigstel der für den Menschen empfohlenen Dosis entsprachen. „Sh“: wegen R 43 in SDB des EDQM.
Valaciclovir	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Ein positiv gemeldeter Maus-Mikronukleustest kann wegen Fehlens weiterer Angaben nicht bewertet werden.
GRUPPE: Neuraminidase-Hemmer	**3** **---** (s. rechts)	**Beide Wirkstoffe sind in „3“ eingestuft. Eine gemeinsame Einstufung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist nicht möglich.**

Oseltamivir	3 Sh	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: aufgrund eines hautsensibilisierenden Potenzials in einem „Maximierungstest“ bei Meerschweinchen (EPAR Produktinformation) und R43 im SDB der Fa. Hoffmann-La Roche AG.
Zanamivir	3 -	Keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.
GRUPPE: Andere Virustatika		
Imiquimod	1 -	Einstufung im SDB der Fa. Sigma-Aldrich mit T und R25; außerdem H300 nach CLP-Verordnung
Podophyllotoxin (Podofilox)	1 -	Kennzeichnung nach CLP-Verordnung mit H301 und H310; nicht ganz ausgeräumter Verdacht auf mutagene/reproduktionstoxische Eigenschaften (Spindelgift, Hemmung des Mikrotubuliapparates), mangelnde Erfahrung beim Menschen.
GRUPPE: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):	**2** **---** (s. rechts)	**Alle NRTI sind in „2“ eingestuft. Hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist keine gemeinsame Einstufung möglich.**
Emtricitabin	2 S	Einstufung in „2“ aufgrund des Wirkungsmechanismus der NRTI und der daraus potenziell resultierenden Hemmung mitochondrialer Polymerasen, die eine mitochondrialer Dysfunktion verursachen kann (kann beispielsweise Blutbildschäden, Myopathien und periphere Neuropathien hervorrufen). Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. S: wegen des häufigen (≥1/100, <1/10) Auftretens von allergischen Reaktionen nach Fachinformation EMTRIVA und EPAR Produktinformation.
Lamivudin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (Gefahr für Anämien, Neutropenien aufgrund mitochondrialer Dysfunktion).
Zidovudin	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund des spezifischen Kanzerogenitätsmechanismus (Vaginalepithelkarzinom bei Ratten), der Einstufung durch das IARC, der Kennzeichnung mit R40 und H351, der Aktivität in verschiedenen Genotoxizitätstests, mögliche reproduktionstoxische Effekte sowie R62
Tenofovir(-disoproxilfumarat)	2 -	Einstufung in „2“, weil in Tierversuchen renale Auffälligkeiten und Knochentoxizität beobachtet worden sind
GRUPPE: Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	**---** (s. rechts) **---** (s. rechts)	**Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist eine gemeinsame Einstufung nicht möglich.**
Efavirenz	1 -	Einstufung in „1“ aufgrund von „T“, R61, FDA D und im Text beschriebener intrauteriner ZNS-Fehlbildungen.
Nevirapin	2 -	Einstufung in „2“, da anhand der vorliegenden Daten nicht zu erkennen ist, ob der Wirkstoff als Tumorpromotor wirken kann. Im Tierversuch war er positiv; eine Kanzerogenität für den Menschen kann daher nicht ausgeschlossen werden. Fertilitätsminderung bei Versuchstieren.
GRUPPE: HIV-Protease-Hemmer	**2** **-**	**Die HIV-Protease-Hemmer (Lopinavir, Ritonavir, Atazanavir) wurden wegen ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften in „2“ eingestuft. Anhand der vorliegenden Daten ist außerdem nicht zu erkennen, ob diese Wirkstoffe als Tumorpromotoren wirken können. Im Tierversuch waren sie positiv; eine Kanzerogenität für den Menschen kann daher nicht ausgeschlossen werden**
Lopinavir	2 -	siehe Gruppenbewertung “HIV-Protease-Hemmer”
Ritonavir	2 -	siehe Gruppenbewertung “HIV-Protease-Hemmer”
Atazanavir	2	siehe Gruppenbewertung “HIV-Protease-Hemmer”

	-	
GRUPPE: **HIV-Integrase-Hemmer:**	**---** (s. rechts) **---** (s. rechts)	**Aus der Gruppe der HIV-Integrase-Hemmer wurde nur Raltegravir einer Bewertung unterzogen, daher ist eine Gruppenbewertung nicht möglich.**
Raltegravir	2 -	Einstufung in „2“ aufgrund nicht auszuschließender reproduktionstoxischer Eigenschaften (z. T. überzählige Rippen bei Ratten); Raltegravir ist außerdem erst seit 2008 auf dem Markt, deshalb vorsichtigere Beurteilung

HAUPTGRUPPE: ANTISEPTIKA		
Wirkstoff	**Kategorie**	**Begründung für die Einstufung**
Ethacridinlactat	2 -	Einstufung in „2“, weil In-vitro-Untersuchungen an Prokaryonten mit positivem Ergebnis und Strukturverwandtschaft zu anderen DNA-interkalierenden Acridinen den Verdacht auf ausgeprägte Mutagenität begründen**.**
Nitrofural (Nitrofurazon)	1 Sh	Einstufung in „1“, wegen kanzerogener, mutagener und reproduktionstoxischer Eigenschaften im Tierversuch. „Sh“: wegen H317 im SDB der Fa. Sigma Aldrich nach CLP-Verordnung, allergische Kontaktdermatitis bei 1% der behandelten Patienten.
Octenidin	2 -	Nach Bewertung der der Fachinformation für Octenisept (Fa. Schülke & Mayr, Stand: 10/2013) zugrunde liegenden toxikologischen Gutachten durch das IFA konnten letzte Zweifel daran, dass die im Tierexperiment gefundene, erhöhte Rate von Inselzelltumoren im Pankreas von weiblichen Ratten substanzbedingt ist, nicht ausgeräumt werden.
Polyhexanid	1 Sh	Kennzeichnung mit „T^{+}“. Reproduktionstoxische Eigenschaften im Tierversuch, erhöhte Inzidenz gutartiger und bösartiger vaskulärer Tumoren in Ratten und Mäusen. „Sh“: wegen H317 nach CLP-Verordnung in einem SDB der Fa. Fagron.
Povidon-Jod	1 Sh	Klare Hinweise auf Risiken des menschlichen Fetus bei längerdauernder (>1 Woche) Anwendung jodhaltiger Präparate nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon. Povidon-Jod wird als Polyvidon-Jod in der DKG-Epikutantestreihe für Desinfektionsmittel geführt.