

Untersuchungen zum sicheren, beruflichen Umgang mit Arzneimitteln am Beispiel der Antiinfektiva

Heynemann C¹, Roßbach B¹, Krämer I², Heinemann A³, Letzel S¹

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (1)

Apotheke der Universitätsmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (2)

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, Köln (3)

Fragestellung

Bis zu 500 Arzneimittel (Zytostatika nicht berücksichtigt) stehen im Verdacht kanzerogene, mutagene oder reproduktionstoxische (cmr) oder sensibilisierende Eigenschaften zu haben⁽¹⁾, woraus sich folgende Fragestellungen ergeben:

- Welche toxikologischen Informationen lassen sich über Arzneimittel ermitteln, wie sind diese zu bewerten und gegeneinander zu gewichten?
- Lässt sich die mögliche Exposition durch den beruflichen Umgang mit Arzneimitteln näher beschreiben und quantifizieren, welche Tätigkeiten sind besonders kritisch im Hinblick auf die Expositionswahrscheinlichkeit und –intensität?
- Lassen sich für die Praxis Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit der Toxikologie der entsprechenden Substanzen und der Expositionsszenarien der jeweiligen Tätigkeiten als Empfehlung für die betriebliche Prävention entwickeln?

Ziele

Toxikologie als Teilaspekt der Fragestellung:

- Ermittlung sinnvoller und zweckmäßiger Quellen zur Toxikologie von Arzneimitteln und Bereitstellung in verständlicher und leicht anwendbarer Form.
- Bewertung der Zweckdienlichkeit der unterschiedlichen Quellen für die Information über die Gefahrstoffeigenschaften und deren Nutzen für die Gefährdungsbeurteilung.

Methoden

- Auswahl von 93 Arzneistoffen aus der Gruppe der Antiinfektiva (Antibiotika, Antimykotika, Antiviralia und Antiseptika) nach ihrer Verordnungshäufigkeit im ambulanten und im stationären Bereich.
- Zusammentragen von Sicherheitsdatenblättern nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 zu den 93 Arzneistoffen, nach Möglichkeit von einem Hersteller.
- Mit der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008, CLP-Richtlinie „Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures“ oder GHS-Richtlinie wurde das „Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals“ der Vereinten Nationen in europäisches Recht implementiert.
- CMR-Eigenschaften werden nach der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 je nach Evidenz der jeweiligen Eigenschaft in drei Kategorien eingeteilt:
 - Kategorie 1A: Substanzen, die die jeweilige Eigenschaft bekanntermaßen aufweisen und deren Einstufung überwiegend auf Grund von Nachweisen beim Menschen erfolgt ist.
 - Kategorie 1B: Substanzen, die wahrscheinlich die jeweilige Eigenschaft aufweisen und deren Einstufung überwiegend auf Grund von Nachweisen beim Tier erfolgt ist.
 - Kategorie 2: Substanzen, die im Verdacht stehen die jeweilige Eigenschaft aufzuweisen, Grundlage für den Verdacht können Human- oder Tierdaten sein.

Ergebnisse

Von 93 Antiinfektiva sind nach Sicherheitsdatenblättern gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:

- Eine Substanz kanzerogen Kategorie 1B und zwei Substanzen kanzerogen Kategorie 2.

- Eine Substanz kanzerogen Kategorie 2 sowie reproduktionstoxisch Kategorie 2.
- Drei Substanzen reproduktionstoxisch Kategorie 1B und eine Substanz reproduktionstoxisch Kategorie 2.
- 15 Substanzen haut- und atemwegssensibilisierend und sechs Substanzen hautsensibilisierend.
- 46 Substanzen weder kanzerogen, noch mutagen oder noch reproduktionstoxisch oder sensibilisierend.
- 18 Substanzen noch nicht eingestuft.
- Die Einstufung bestimmter Substanzen laut Sicherheitsdatenblättern verschiedener Hersteller ist widersprüchlich. Für Chloramphenicol beispielsweise sind Quellen verfügbar, welche dieses als kanzerogen einstufen, als kanzerogen und reproduktionstoxisch oder als kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch.

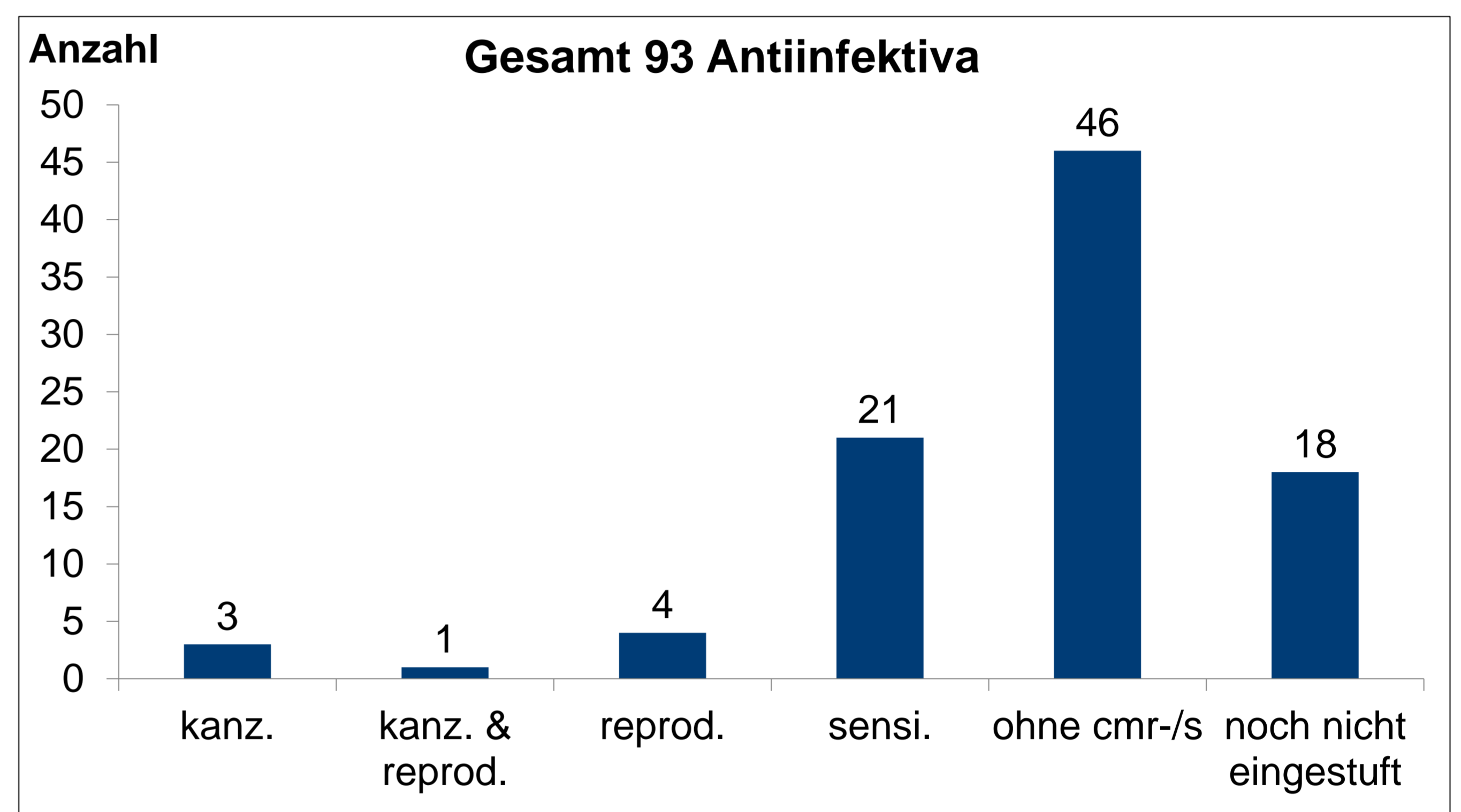


Abbildung 1: Anzahl Antiinfektiva mit entsprechender Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (Kategorie 1B und 2 zusammen dargestellt).

Diskussion/Ausblick

- Ermittlung der toxikologischen Daten ist durch die Ausnahme der Arzneimittel von der Kennzeichnung als Gefahrstoffe nach § 2 Chemikaliengesetz erschwert.
- Die Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 gibt zur Ermittlung der toxikologischen Eigenschaften bestimmte Verfahren vor, schreibt jedoch keine Mindeststandards vor. In der Folge ermitteln verschiedene Hersteller für den gleichen Wirkstoff unterschiedliche Einschätzungen.
- Somit sind zur Bewertung der Toxikologie weitere Daten aus anderen Quellen, wie Fachinformationen, Daten der International Agency for Research on Cancer, Europäisch-öffentliche Bereitstellungsberichte der EMA, Angaben der amerikanischen Datenbanken dailymed und TOXNET, sowie Daten der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe nötig.
- Die Informationslage ist bezüglich des Umfangs der Daten sehr heterogen. Speziell für neuere Substanzen, explizit moderne Antimykotika und Virostatika, lassen sich die Daten nur sehr schwierig ermitteln.
- Nach Sammlung der toxikologischen Daten sollen entsprechend der akuten Toxikologie, Sensibilisierungsmöglichkeit und cmr-Eigenschaften zur vereinfachten Kommunikation gefährlicher Eigenschaften und zur Ableitung spezifischer Schutzmaßnahmen Gruppen in Abhängigkeit dieser Eigenschaften gebildet werden.

Literatur

(1) Hadstein C Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und cmr-Eigenschaften, BGW, Hamburg Fachbezogene Publikationen (2009), Bestellnummer: EP-Akmrs