BGW forschung

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

Erster Teilbericht – 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

Erster Teilbericht (Langfassung):

Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva

Bericht zum Projekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten - BESI“

Teil I: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva

Stand: 7. Mai 2014

Autoren:

Dr. rer. nat. Angela Möller † (Institut für Arbeitsschutz der DGUV - IFA)

Stephanie Padberg (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie)

Dr. rer. nat. André Heinemann (BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege - BGW)

unter Mirkwirkung von:

Dr. rer. sec. Claudia Hadtstein, Moers

Christoph Heynemann (Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz)

Dr. rer. nat. Eberhard Nies (Institut für Arbeitsschutz der DGUV - IFA)

Dr. rer. nat. Sabine Werner (Institut für Arbeitsschutz der DGUV - IFA)

Ein Markenzeichen (z. B. ein Name für ein Arzneimittel) kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Inhalt

1.	Einleitung	7
2.	Intrinsische Eigenschaften - Festlegung der BESI-Kategorien	7
3.	Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie	9
4.	Ermittlung toxikologischer Daten	13
5.	Vorgehensweise zur Kategorisierung der Wirkstoffe	14
6.	Ergebnis der Wirkstoff-Einstufung	16
7.	Konsequenzen und Schlussfolgerungen für die Betriebe	20
8.	Toxikologische Wirkstoffdossiers für Leitsubstanzen aus der Gruppe der Antiinfektiva	22
8.1	Antibiotika	22
8.1.1.	Penicilline	22
8.1.1.1	Amoxicillin (CAS-Nr. 61336-70-7)	23
8.1.1.2	Ampicillin (CAS-Nr. 69-53-4)	26
8.1.1.3	Benzylpenicillin (CAS-Nr. 69-57-8)	28
8.1.1.4	Phenoxymethylpenicillin (CAS-Nr. 132-98-9) (Penicillin V)	30
8.1.1.5	Piperacillin (CAS-Nr. 66258-76-2)	31
8.1.1.6	Sultamicillin (CAS-Nr. 76497-13-7)	33
8.1.2.	Cephalosporine	35
8.1.2.1.	Cefaclor (CAS-Nr. 53994-73-3)	36
8.1.2.2.	Cefadroxil (CAS-Nr. 66592-87-8)	38
8.1.2.3.	Cefazolin (CAS-Nr. 25953-19-9)	39
8.1.2.4.	Cefixim (CAS-Nr. 79350-37-1)	41
8.1.2.5.	Cefotaxim (CAS-Nr. 64485-93-4)	43
8.1.2.6.	Cefpodoxim (CAS-Nr. 87239-81-4)	45
8.1.2.7.	Ceftazidim (CAS-Nr. 78439-06-2)	46
8.1.2.8.	Ceftriaxon (CAS-Nr. 104376-79-6)	48
8.1.2.9.	Cefuroxim (CAS-Nr. 56238-63-2)	50
8.1.3.	Atypische ß-Lactame	52
8.1.3.1	Ertapenem (CAS- Nr.: 153832-46-3)	53
8.1.3.2	Imipenem (CAS-Nr. 64221-86-9)	54
8.1.3.3	Meropenem (CAS-Nr. 119478-56-7)	58
8.1.4.	Tetracycline	60
8.1.4.1	Doxycyclin (CAS-Nr. 24390-14-5)	61
8.1.4.2	Minocyclin (CAS-Nr. 13614-98-7)	65
8.1.4.3	Oxytetracyclin (CAS-Nr. 79-57-2)	67
8.1.4.4	Tetracyclin (CAS-Nr. 64-75-5)	70
8.1.4.5	Tigecyclin (CAS-Nr. 220620-09-7)	72
8.1.5.	Makrolide und Clindamycin	74
8.1.5.1	Azithromycin (CAS-Nr. 83905-01-5)	75
8.1.5.2	Clarithromycin (CAS-Nr. 81103-11-9)	77

8.1.5.3	Clindamycin (CAS-Nr. 18323-44-9)	80
8.1.5.4	Erythromycin (CAS-Nr. 114-07-8)	83
8.1.5.5	Roxithromycin (CAS-Nr. 80214-83-1)	86
8.1.6.	Sulfonamid-Kombination (Sufamethoxazol-Trimethoprim)	88
8.1.6.1	Sulfamethoxazol (CAS-Nr. 723-46-6)	90
8.1.6.2	Trimethoprim (CAS-Nr. 738-70-5)	92
8.1.7.	Fluorchinolone	94
8.1.7.1	Ciprofloxacin (CAS-Nr. 85721-33-1)	96
8.1.7.2	Levofloxacin (CAS-Nr. 100986-85-4)	100
8.1.7.3	Moxifloxacin (CAS-Nr. 186826-86-8)	102
8.1.7.4	Norfloxacin (CAS-Nr. 70458-96-7)	104
8.1.7.5	Ofloxacin (CAS-Nr. 82419-36-1)	106
8.1.8.	Aminoglykoside	109
8.1.8.1	Framycetin (CAS-Nr. 4146-30-9)	110
8.1.8.2	Gentamicin (CAS-Nr. 1405-41-0)	112
8.1.8.3	Kanamycin (CAS-Nr. 25389-94-0)	114
8.1.8.4	Neomycin (-sulfat) (CAS-Nr. 1405-10-3)	117
8.1.8.5	Tobramycin (CAS-Nr. 32986-56-4)	119
8.1.9.	Polypeptide	121
8.1.9.1	Bacitracin (CAS-Nr. 1405-87-4)	121
8.1.9.2	Colistimethat (CAS-Nr. 8068-28-8) Colistimethat-Natrium / Colistin	124
8.1.9.3	Polymyxin B (CAS-Nr. 1405-20-5)	127
8.1.9.4	Tyrothricin (CAS-Nr. 1404-88-2)	129
8.1.10.	Andere	131
8.1.10.1.	Chloramphenicol (CAS-Nr. 56-75-7)	131
8.1.10.2.	Daptomycin (CAS-Nr. 103060-53-3)	134
8.1.10.3.	Fosfomycin (CAS-Nr. 23155-02-4)	136
8.1.10.4.	Fusidinsäure (CAS-Nr. 6990-06-3)	139
8.1.10.5.	Linezolid (CAS-Nr. 165800-03-3)	142
8.1.10.6.	Metronidazol (CAS-Nr. 443-48-1)	144
8.1.10.7.	Mupirocin (CAS-Nr. 73346-79-9)	147
8.1.10.8.	Nitroxolin (CAS-Nr. 4008-48-4)	149
8.1.10.9.	Pentamidin (CAS-Nr. 140-64-7)	151
8.1.10.10.	Rifampicin (Rifampin) (CAS-Nr. 13292-46-1)	154
8.2	Antimykotika	156
8.2.1	Azole (Imidazol- und Triazol-Derivate)	156
8.2.1.1	Clotrimazol (CAS-Nr. 23593-75-1)	157
8.2.1.2	Econazol (CAS-Nr. 27220-47-9)	159
8.2.1.3	Fluconazol (CAS-Nr. 86386-73-4)	162
8.2.1.4	Itraconazol (CAS-Nr. 84625-61-6)	165
8.2.1.5	Miconazol (CAS-Nr. 22916-47-8)	167
8.2.1.6	Voriconazol (CAS-Nr. 137234-62-9)	169
8.2.2	Polyen-Antimykotika	172
8.2.2.1	Amphotericin B (CAS-Nr. 1397-89-3)	172

8.2.2.2	Nystatin (CAS-Nr. 1400-61-9)	175
8.2.3	Echinocandine	177
8.2.3.1	Anidulafungin (CAS-Nr. 166663-25-8)	177
8.2.3.2	Caspofungin (CAS-Nr. 162808-62-0)	179
8.2.3.3	Micafungin (CAS-Nr. 235114-32-6)	181
8.2.4	Andere	183
8.2.4.1	Ciclopirox (CAS-Nr. 29342-05-0)	174
8.3	Virustatika	186
8.3.1	Antimetabolite	186
8.3.1.1	Aciclovir (CAS-Nr. 59277-89-3)	186
8.3.1.2	Brivudin (CAS-Nr. 69304-47-8)	189
8.3.1.3	Cidofovir (CAS-Nr. 113852-37-2)	192
8.3.1.4	Famciclovir (CAS-Nr. 104227-87-4)	194
8.3.1.5	Foscarnet (CAS-Nr. 63585-09-1)	197
8.3.1.6	Ganciclovir (CAS-Nr. 82410-32-0)	200
8.3.1.7	Ribavirin (CAS-Nr. 36791-04-5)	203
8.3.1.8	Valaciclovir (CAS-Nr. 124832-27-5)	206
8.3.2	Neuraminidase-Hemmer	208
8.3.2.1	Oseltamivir (CAS-Nr. 196618-13-0)	209
8.3.2.2	Zanamivir (CAS-Nr. 139110-80-8)	212
8.3.3	Andere	214
8.3.3.1	Imiquimod (CAS-Nr. 99011-02-6)	214
8.3.3.2	Podophyllotoxin (CAS-Nr. 518-28-5)	217
8.3.4	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	219
8.3.4.1	Emtricitabin (CAS-Nr.: 143491-57-0)	221
8.3.4.2	Lamivudin (CAS-Nr.: 134678-17-4)	223
8.3.4.3	Zidovudin (CAS-Nr.: 30516-87-1)	226
8.3.4.4	Tenofovir (-disoproxilfumarat) (CAS-Nr.: 202138-50-9)	230
8.3.5	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	233
8.3.5.1	Efavirenz (CAS-Nr.: 154598-52-4)	234
8.3.5.2	Nevirapin (CAS-Nr.: 129618-40-2)	237
8.3.6	HIV-Protease-Hemmer	241
8.3.6.1	Lopinavir (CAS-Nr.: 192725-17-0)	241
8.3.6.2	Ritonavir (CAS-Nr.: 155213-67-5)	244
8.3.6.3	Atazanavir (CAS-Nr.: 198904-31-3)	247
8.3.7	HIV-Integrase-Hemmer	250
8.3.7.1	Raltegravir (CAS-Nr.: 518048-05-0)	250
8.4	Antiseptika	252
8.4.1	Ethacridinlactat (CAS-Nr. 1837-57-6)	252
8.4.2	Nitrofural (Nitrofurazon) (CAS-Nr. 59-87-0)	254
8.4.3	Octenidin (CAS-Nr. 70775-75-6)	257
8.4.4	Polyhexanid (CAS-Nr. 27083-27-8)	259
8.4.5	Povidon-Jod (CAS-Nr. 9003-39-8)	261
9.	Stichwortverzeichnis der Wirkstoffe	265

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 Forschungsvorhabens „*Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)"* der BGW 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:
- das Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), Sankt Augustin,
- das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Mainz,
- das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin.

Die Projektleitung obliegt Herrn Dr. André Heinemann, BGW, Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Grundlagen der Prävention und Rehabilitation (GPR) im Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie (FB GuT), 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.

Im vorliegenden Teilbericht des Projektes BESI werden in sog. „Wirkstoff-Dossiers" für 93 Leitsubstanzen aus der Gruppe der Antiinfektiva deren toxikologische Eigenschaften beschrieben und bewertet. 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 näher festgelegten Kriterien eingestuft bzw. kategorisiert.

Die Ergebnisse können als Hilfestellung zur Gefährdungsbeurteilung genutzt werden.

2. Intrinsische Eigenschaften - Festlegung der BESI-Kategorien

Die Zuordnung der einzelnen Substanzen 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.

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht der im Projekt festgelegten Einstufungskriterien:

Tab. 1: 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 atemwegssensibilisierend)	R 42, R 43	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08) und/oder „Ausrufezeichen“ (GHS-07) Signalwort „Gefahr“ oder „Achtung“ H334, H317	Hinweise aus med. Fachliteratur/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 bekannten cmr-Eigenschaften	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	<u>kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch:</u> GHS: 1A, 1B EU_RL: 1, 2 IARC: 1, 2A FDA: X, D *(C*)*
2 Stoffe mit Verdacht auf cmr-Eigenschaften	Gefahrensymbol “Xn“ R 40* R 62* R 63*	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08)“ Signalwort „Gefahr“ H351* H341 H361*, H361f*, H361d*, H361fd*	<u>kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch:</u> GHS: 2 EU_RL: 3* IARC: 2B FDA: C*
3 Gesundheitsschädliche Stoffe ohne cmr-Eigenschaften, einschließl. reizende oder ätzende Substanzen und Stoffe, für die keine ausreichenden Verdachtsmomente 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	<u>nicht fruchtschädigend:</u> FDA: A, B, C*

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

Die Kriterien für die Einstufung in die Kategorien berücksichtigen vor allem 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

Dort, wo es möglich war, wurden Wirkstoffgruppen einer gemeinsamen Kategorie zugeführt, um dadurch die spätere Umsetzung der Ergebnisse im Betrieb zu erleichtern. Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht der Hauptgruppen und Gruppen:

Tab. 2: 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

3. Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

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 reproduktionstoxikologische 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. 1) 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 folgenden 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 (s. Kap. 8).

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:

Erfahrungsumfang beim Menschen
- 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

Risikoeinschätzung

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 sollten. 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 Dossiers beispielhaft 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-Schwangerschaftskategorien (siehe Tabelle 4) und zu cmr-Eigenschaften z.B. im Kap. „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“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellsch. 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. Vorgehensweise zur 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 in Schritt 1 genannten Experten anschließend – zunächst jeder für sich – ihre Bewertung der jeweiligen Eigenschaft 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 1 *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 1 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)*“ (Bsp.: Norfloxacin) oder „*gelegentlich auftretend (0,1-1%) werden allergische Reaktionen, wie Pruritis, Rash, Urtikaria, Eosinophilie beschrieben*“ (Bsp: Moxifloxacin).

Auf diese Weise wurde jede Substanz in die BESI-Kategorien „S“, „1“, „2“ und „3“ klassifiziert. Bei den sensibilisierenden Substanzen wurde mit Blick auf die Schutzmaßnahmen nachträglich von einer Expertin im IFA (Dr. Sabine Werner) eine Unterteilung in atemwegs- und hautsensibilisierende Stoffe vorgenommen (Ergebnisse s. Tabelle 5). 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.

Nach Möglichkeit wurden danach Substanzen aus einer Gruppe (z. B. Penicilline) einer gemeinsamen BESI-Kategorie zugeordnet (Ergebnisse s. Tabelle 6).

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 Pharmako-vigilanz- 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 vorliegende Teilbericht. Weitere Publikationen sind in wissenschaftlichen Journalen, Zeitschriften und Medien der BGW vorgesehen.

6. Ergebnis der Wirkstoff-Einstufung

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

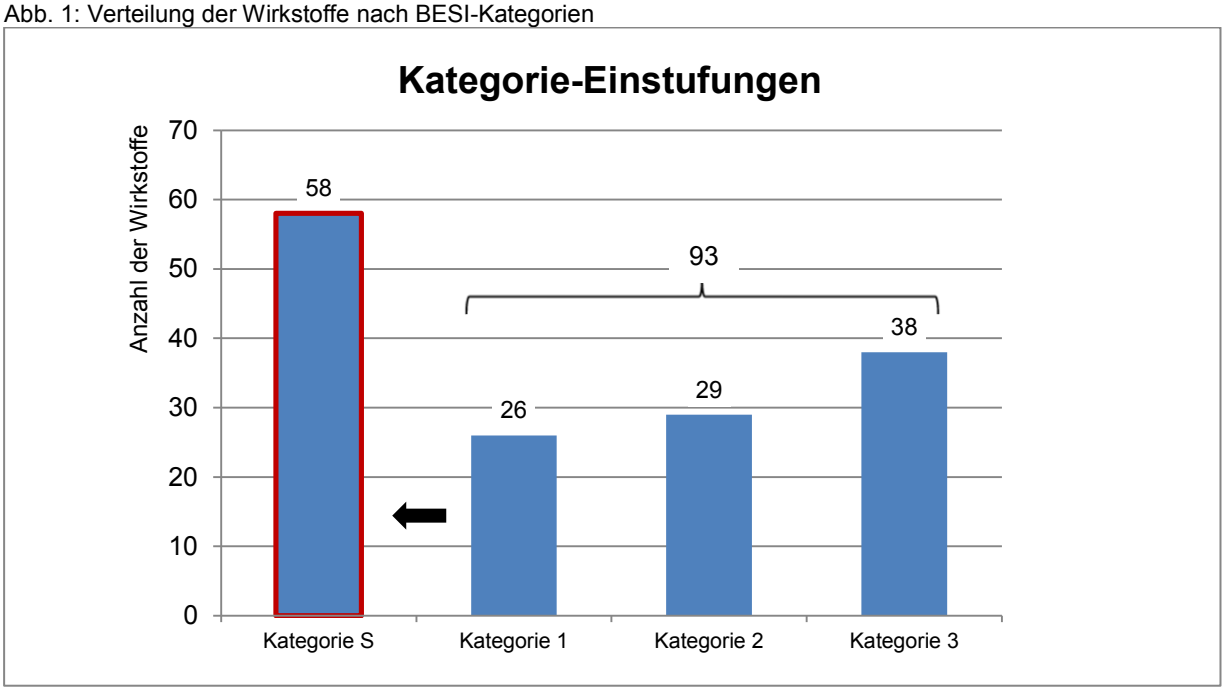
Tab. 5: Einstufung der Leitsubstanzen

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

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

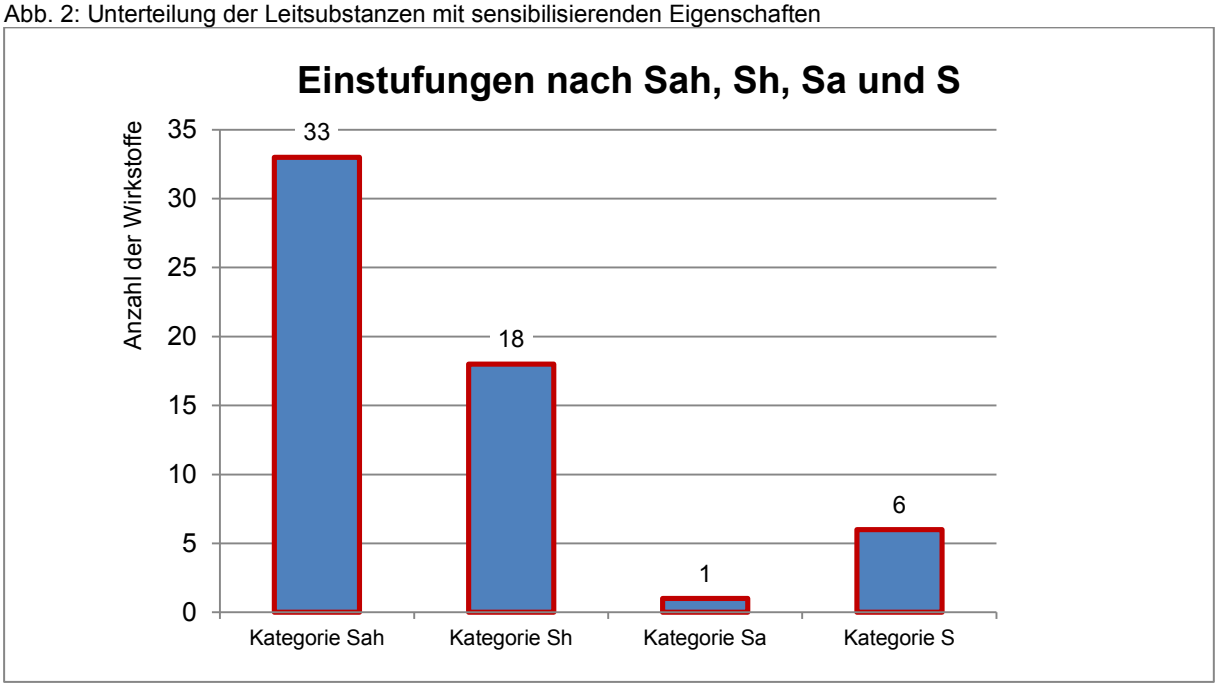
Die sensibilisierenden Stoffe wurden im Projekt auch einer der drei übrigen BESI-Kategorien („1“, „2“ und „3“) zugeordnet. Die folgende Abbildung stellt die Verteilung der Wirkstoffe auf die verschiedenen BESI-Kategorien grafisch dar:

Abb. 1: Verteilung der Wirkstoffe nach BESI-Kategorien



Die Grafik zeigt, dass erstaunlich viele der untersuchten Antiinfektiva-Leitsubstanzen sensibilisierend wirken können, nämlich 58 von insgesamt 93 betrachteten Substanzen. Die weitere Unterteilung dieser 58 Substanzen nach der Art ihrer sensibilisierenden Wirkung, also in atwemwegs- und haut-sensibilisierende Eigenschaften führt zu folgendem Ergebnis (Abb. 2):

Abb. 2: Unterteilung der Leitsubstanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften



Demnach wirkt der überwiegende Teil der sensibilisierenden Antiinfektiva-Leitsubstanzen (33 Stoffe) 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 (im Diagramm 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 gemeinsame Einstufung in eine der Kategorien „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 – Abweichungen 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, Neuramidase-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 IS 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 BG 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 Untersuchungen und Beobachtungen 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 können. 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 zunächst darauf abzielt, die besonders kritischen Substanzen zu erfassen. Im Projekt BESI sind dies vor allem die Wirkstoffe der BESI-Kategorien „1“ (Substanzen mit bekannten krebserzeugenden, mutagenen, reproduktionstoxischen Eigenschaften sowie Substanzen, die als sehr giftig oder giftig im Sicherheitsdatenblatt eingestuft sind) und Substanzen der BESI-Kategorien „S“ (Substanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften). Es wird daher notwendig sein, ein Konzept für die Betriebe zu erstellen, das 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* (z. B. als Infusion, als Spray, als Salbe) und in welchen Mengen der Wirkstoff eingesetzt wird. 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 gelegt werden muss.

Danksagung

Die BGW bedankt sich bei 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	Adler-Apotheke, Alpen
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- u. Beratungszentrum für Embryonaltoxikol., Berlin
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.

8. Toxikologische Wirkstoffdossiers für Leitsubstanzen aus der Gruppe der Antiinfektiva

8.1 Antibiotika

8.1.1. Penicilline

Wirkungsmechanismus (5):
Hemmung der Bakterienzellwandsynthese → Penicilline gehören zur Substanzgruppe der ß-Lactam-Antibiotika, zu denen auch die Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame zählen. Der Wirkungsmechanismus der ß-Lactam-Antibiotika beruht auf der Hemmung der Transpeptidase und damit des letzten Schritts der Peptidoglykan-Synthese. Da eukaryontische Zellen keine Transpeptidasen bilden, beeinflussen ß-Lactam-Antibiotika den Stoffwechsel höherer Organismen nicht, so dass die Toxizität dieser Substanzgruppe als sehr gering angesehen werden kann (5). Vorwiegend verantwortlich für die bei ß-Lactam-Antibiotika auftretenden allergischen Reaktionen ist der ß-Lactam-Ring, der unter Öffnung in Form einer Umamidierungsreaktion eine kovalente Bindung des Antibiotikums mit körpereigenen Proteinen eingehen und so ein Vollantigen bilden kann. Die allergischen Reaktionen können in unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere je nach Art der individuellen Disposition, der Applikation oder des verwendeten Penicillins vorkommen.

Die Bewertung der Penicilline anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis für die Gruppe der Penicilline:

Penicilline	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Penicilline sind für ihre sensibilisierende Wirkung seit Jahren bekannt und werden in der TRGS 907 ebenfalls mit „Sah“ eingestuft
	Kategorie Sah	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Penicilline passieren die Plazenta und gehen auf den Fetus über. Sie lassen sich in relevanten, teilweise therapeutisch wirksamen Konzentrationen in der Amnionflüssigkeit nachweisen.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Zahlreiche Studien mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften fanden keine Hinweise auf ein embryo- oder fetotoxisches Risiko nach einer Penicillin-Exposition (z.B. 1-3).
Falls bei der Schwangeren eine schwere anaphylaktische Reaktion nach Penicillin-Exposition auftritt, kann diese auch die plazentare Versorgung des Kindes beeinträchtigen. Penicilline gelten seit langem als Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft und werden regelmäßig in allen Stadien der Schwangerschaft angewendet.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Bei einer mütterlichen Penicillin-Therapie erhält ein voll gestillter Säugling deutlich unter 1% einer therapeutischen Säuglingsdosis (4).
Penicilline gehören zu den Antibiotika der Wahl in der Stillzeit. Der geringe Übergang zum gestillten Kind macht nennenswerte Symptome unwahrscheinlich. Penicilline werden seit Jahrzehnten in der Neonatologie eingesetzt und sind in der Regel gut verträglich für den Säugling.

Quellen:

(1) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009; 23(1): 18-28.

(2) Dencker BB, Larsen H, Jensen ES et al. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 196-201.

(3) Czeizel AE [A], Rockenbauer M, Olsen J et al. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based hungarian case-control study. Archives Gynecol Obstet 2000; 263: 178-181.

(4) Bennett PN (ed.). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

(5) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.740-744.

8.1.1.1 Amoxicillin (CAS-Nr. 61336-70-7)

Die Bewertung von Amoxicillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Amoxicillin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. “Sah”: siehe Gruppeneinstufung
	Kategorie Sah	

Handelsname:
Amoxibeta, Amoxicillin Sandoz (1), Amoxi-saar, Baktocillin, Infectomox, sowie Generika

Applikationsart:
oral

Dosierung:
Erwachsene und Kinder über 40 kg: Leichte bis mittelschwere Infektionen 3× täglich 375–750 mg. In bestimmten Fällen kann eine Einzeldosis von 3 g Amoxicillin per os verabreicht werden (1).

Einstufung von Amoxicillintrihydrat (CAS-Nr. 61336-70-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43, R52

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 15.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten (keine weitere Spezifizierung) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Verbindung kann Reizungen des Atemtraktes, der Augen und der Haut verursachen.
Die Exposition kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die Verbindung kann Sensibilisierungen durch Inhalation und Hautkontakt verursachen.

Einstufung von Amoxicillintrihydrat (CAS-Nr. 61336-70-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr: GHS08 und Signalwort: „Gefahr“
Gefahrenhinweis: H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden.

Mutagenität:
Mutagenitätsstudien sind mit Amoxicillin alleine nicht durchgeführt worden, allerdings liegen Untersuchungen mit einer 4:1-Mischung von Amoxicillin und Kaliumclavunalat (Augmentin) vor. Augmentin erwies sich im Amestest und in Hefen als nicht-mutagen. Augmentin zeigte schwach positive Wirkungen im Maus-Lymphom-Test (keine weiteren Angaben), allerdings trat der Trend zu einer höheren Mutationshäufigkeit bei Dosen auf, die bereits mit einer Abnahme der Überlebensfähigkeit der Zellen assoziiert war. Augmentin war negativ im Mausmikronukleustest (keine weiteren Angaben) und im Dominant-Letal-Test an der Maus. Kaliumclavunalat war bei alleiniger Applikation im Amestest und im Mausmikronukleustest negativ.

Reproduktionstoxizität:
In einer Mehrgenerationenstudie an der Ratte war eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder andere reproduktionstoxische Effekte bei Dosen bis zu 500 mg/kg (ca. 3fache Humandosis in mg/m^2) nicht festzustellen.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität erbrachten bei Mäusen und Ratten in Dosen bis zum 10fachen der Humandosis keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder auf Effekte auf den Fetus. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor (3).
Das „Pregnancy-Team“ der FDA hat 2001 ein Dokument zum teratogenen Potenzial von Amoxicillin veröffentlicht (4) und darin die folgenden Studien aufgelistet:
Eine kontrollierte klinische Studie zur Behandlung von Gonorrhö während der Schwangerschaft ergab keinen signifikanten Anstieg der Häufigkeit von größeren oder kleineren Anomalien unter den Kindern von 14 Frauen, die während der ersten 14 Wochen während der Schwangerschaft mit Amoxicillin und Probenecid behandelt worden waren, oder unter den Kindern von 57 Frauen, die nach der 14. Woche behandelt worden waren.
Unter den Kindern von 284 Frauen, die entweder Amoxicillin oder Ampicillin während des ersten Trimesters der Schwangerschaft erhalten hatten, war die Häufigkeit von kongenitalen Anomalien nicht erhöht. Dies war auch der Fall unter Kindern von 1060 Frauen, die eines dieser Arzneimittel zu irgendeinem Zeitpunkt während der Schwangerschaft erhalten hatten.
Eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudie unter 538 Kindern mit neuralen Tubendefekten ergab keinen Zusammenhang mit der Ampicillin- oder Amoxicillin-Behandlung der Mütter während des ersten Schwangerschaftstrimesters.
Kontrollierte klinische Studien für die Antibiotikabehandlung von vorzeitigem Blasensprung zeigten keine nachteiligen Effekte auf neugeborene Kinder, die gegenüber Amoxicillin während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft exponiert worden waren.
Eine Fall-Kontrollstudie (6935 Mütter von Kindern mit kongenitalen Anomalien und 10238 Mütter von Kindern mit keinen kongenitalen Anomalien) zeigte in der ersten Gruppe keinen höheren Verbrauch von Augmentin.
Eine Fall-Kontrollstudie unter 50000 Mutter-Kind-Paaren zeigte keine teratogenen Effekte bei 3546 Müttern, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft gegenüber Penicillinderivaten exponiert waren. Die engen Vertrauensintervalle um die relativen Risiken geben einen Hinweis, dass teratogene Effekte des Penicillins unwahrscheinlich sind.
Keine nachteiligen Effekte auf die Feten wurden bei trächtigen Ratten beobachtet, denen an den Tagen 6-15 und 15-21 der Trächtigkeit Amoxicillin (mit Clavulinsäure) in täglichen Maximaldosen von 400 mg und 1200 mg verabreicht worden war.
Keine nachteiligen reproduktiven Effekte wurden bei trächtigen Ratten beobachtet, denen vor der Trächtigkeit und während der ersten 7 Tage der Trächtigkeit Amoxicillin (mit Clavulinsäure) in täglichen Maximaldosen von 400 mg und 1200 mg verabreicht worden war.
Keine nachteiligen Effekte auf die Feten wurden bei Schweinen festgestellt, denen Amoxicillin (mit Clavulinsäure) in Dosen von 600 mg/kg an den Tagen 12-42 der Trächtigkeit oral verabreicht worden war (4).

Penicilline werden in die Muttermilch abgegeben. Über die Muttermilch können Sensibilisierungen beim Kind ausgelöst werden (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Fertilität:
Eine Studie, die den protektiven prophylaktischen Einsatz von Amoxicillin beim Embryonentransfer untersuchte, konnte weder einen Gewinn noch ein erhöhtes Risiko für eine assistierte Befruchtung in der Antibiotikaprophylaxe sehen (6).

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
In einer retrospektiven Studie mit den Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters wurde eine mögliche Assoziation von Gaumenspalten nach Amoxicillin-Exposition in der Schwangerschaft diskutiert (7). Aufgrund methodischer Schwächen sollte dieses Ergebnis zurückhaltend bewertet werden. Andere Studien konnten keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachweisen, darunter eine Studie mit 401 im Verlauf der gesamten Schwangerschaft exponierten Frauen (8), sowie eine Studie mit 191 im ersten Trimenon exponierten Schwangeren (9).
In zwei Publikationen wurde der Verdacht geäußert, die pränatale Exposition mit Amoxicillin plus Clavulansäure erhöhe das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen (10–11). Andere Untersuchungen konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen, darunter eine Studie mit 88 exponierten Schwangeren (12).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,9%; ca. 0,15% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 100 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,014–0,043; orale Bioverfügbarkeit: 89%.
In einer Studie mit 40 unter Amoxicillin gestillten Kindern entwickelte ein Kind einen Ausschlag und zwei Kinder dünneren Stuhlgang. Die Nebenwirkungen waren schwach ausgeprägt und erforderten keinerlei Therapie oder Einschränkung des Stillens (13).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Amoxicillin Sandoz® dispergierbare Filmtabletten. http://www.kompendium.ch/Monographie.aspx?Id=d55167bc-af44-4f64-a325-e3e56712931d&lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Amoxicilline trihydrate CRS. Revised edition no: 6, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=A0800000

(3) Drug package label “AMOXICILLIN capsule”, [Blenheim Pharmacal. Inc.] Revised 10/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31296

(4) FDA, U.S. Food and Drug Administration, Amoxicillin (Amoxil, Larotid, Trimox, Wymox) Use by Pregnant and Lactating Women, Prepared by the Pregnancy Team, Food and Drug Administration 11/19/01. http://www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm072124.htm)

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Amoxicillin-Trihydrat, Version 5.0 überarbeitet am 17.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, et al.: A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to embryo transfer. Hum Reprod 2006; 21: 2911-2915.

(7) Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J et al. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in hungary. Cleft Palate Craniofac J; 2007; 44(2): 194-202.

(8) Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, et al.: A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 216-221.

(9) Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenburg R, et al.: First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective controlled study. Br J Clin Pharmacol 2004; 58:298-302.

(10) Grantham J, McNamee EC, Daly SC: Association between co-amoxiclav used antenatally with necrotising enterocolitis in the neonate. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: S90.

(11) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broadspectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357(9261): 979-88.

(12) Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA et al. A retrospective review of ampicillinsulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(5): e54–6.

(13) Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. Ther Drug Monitor 2005; 27: 499–502.

8.1.1.2 Ampicillin (CAS-Nr. 69-53-4)

Die Bewertung von Ampicillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ampicillin	Kategorie 3	Begründung: 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
	Kategorie Sah	

Handelsname:
Ampicillin ratiopharm und andere Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Erwachsene und Kinder über 40 kg: 250 bis 500 mg alle 6 Stunden. Unter bestimmten Umständen 150 bis 200 mg/kg/Tag (i.v., i.m.) in Teildosen alle 3 bis 4 Stunden. Bei hartnäckigen Infektionen können höhere Dosen über mehrere Wochen notwendig sein (1).

Einstufung von Ampicillin (wasserfrei) (CAS-Nr. 69-53-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R40; R36/37/38, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 10.000

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern.

Chronische Toxizität:
Die Verbindung kann schädigende Effekte auf das zentrale Nervensystem, den Stoffwechsel und den Gastrointestinaltrakt aufweisen.

Sensibilisierung:
Die Substanz oder deren Emissionen können eine allergische oder sensibilisierende Reaktion verursachen.

Einstufung von Ampicillin (CAS-Nr. 69-53-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
GHS-07 (Ausrufezeichen), GHS08 (Gesundheitsgefahr) und Signalwort “Gefahr“
H-315, H-317, H-319, H-334, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
Kanzerogenität:
Aus (1) geht hervor, dass Langzeitstudien zur Untersuchung dieses Endpunktes mit dieser Verbindung nicht durchgeführt worden sind.

Die IARC stellte 1990 fest: Ampicillin wurde in Kanzerogenitätsstudien oral an Ratten und Mäusen verabreicht. Es erhöhte die Inzidenz mononukleärer Zell-Leukämie und von Phäochromozytomen der adrenalen Medulla in männlichen Ratten. Eine leichte Erhöhung der Inzidenz gutartiger Lungentumoren wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet.
Humane Kanzerogenitätsdaten: In einer hypothesengenerierenden Kohortenstudie („hypothesis-generating cohort study“) war die Verwendung von Ampicillin mit dem Auftreten von Lungen- und Hautkrebs assoziiert, wobei es sich jedoch auch um Zufallsbefunde gehandelt haben könnte.
Evaluation:
“There is inadequate evidence for the carcinogenicity of ampicillin in humans.
There is limited evidence for the carcinogenicity of ampicillin in experimental animals”.
Gesamtevaluation:
“Ampicillin is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)” (3).

Mutagenität:
Ampicillin erhöhte in vitro die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen in humanen Lymphozyten aber nicht in humanen Fibroblasten. Es induzierte keine chromosomalen Aberrationen in Zellen des Chinesischen Hamsters, Mutationen in Maus-Lymphom-Zellen oder Schwesterchromatidaustausch in humanen Lymphozyten oder Zellen des Chinesischen Hamsters. Ampicillin induzierte chromosomale Aberrationen in Vicia faba (Ackerbohne). Es war nicht mutagen in Salmonella typhimurium und induzierte keine differenzierte Toxizität in Escherichia coli-Stämmen (“…did not induce differential toxicity in Escherichia coli strains”) (3).

Reproduktionstoxizität:
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Reproduktionstoxische Untersuchungen an Labortieren mit Dosen, die mehrfach der Humandosis entsprachen, gaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen von Ampicillin. Adäquate und kontrollierte Humanstudien liegen nicht vor (2). Die Verwendung von Ampicillin während des ersten Trimesters der Schwangerschaft wurde nicht mit einer Zunahme der Inzidenz bedeutender kongenitaler Effekte assoziiert (3).
Ampicillin wird in Spuren in die Muttermilch abgegeben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling

Pharmakokinetik: Relative Dosis: 1,5%; ca. 0,3% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 50 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,58; orale Bioverfügbarkeit: 50%

Quellen:

(1) Drug package label "AMPICILLIN (ampicillin sodium) injection, powder, for solution" [Aurobindo Pharma Limited]. Revised: 08/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22543

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Ampicillin anhydrous CRS. Revised edition no: 7, Date: 11 / 5 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=A1000000

(3) IARC, Volume 50, Pharmaceutical Drugs, Summary of Data Reported and Evaluation, Last updated: 11 November 1997. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/volume50.pdf

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Ampicillin, Version 4.3 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.1.3 Benzylpenicillin (CAS-Nr. 69-57-8)

Die Bewertung von Benzylpenicillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) fühte zu folgendem Ergebnis:

Benzylpenicillin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": siehe Gruppeneinstufung
	Kategorie Sah	

Handelsname:
Infectocillin parenteral, Penicillin Grünenthal (1)

Applikation:
intravenös

Dosierung:
Erwachsene und Kinder über 12 Jahre bei normalempfindlichen Keimen Tagesdosen von 600 mg Benzylpenicillin-Natrium/-Kalium alle 6–8 Stunden. Bei schweren Infektionen Tagesdosen von 12.000–36.000 mg Benzylpenicillin-Natrium/-Kalium verteilt auf 4–6 Einzelgaben (1).

Einstufung von Benzylpenicillin-Natrium (CAS-Nr. 69-57-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43.

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 6.916
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Benzylpenicillin-Natriumsalz nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (überarbeitet am 03.11.2011), (4):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43
GHS08 (Gesundheitsgefahr); Signalwort „Gefahr“
H317, H334

Sensibilisierung:
Atemsensibilisierung (Kategorie 1), Sensibilisierung durch Hautkontakt (Kategorie 1)

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
Auf einem „Drug package label“ für „PENICILLIN G SODIUM injection, powder, for solution“ [Sandoz Inc.] wird darauf hingewiesen, dass Langzeitstudien zur Untersuchung der Kanzerogenität, Mutagenität und fertilitätsbeeinträchtigender Wirkungen mit der Verbindung nicht durchgeführt worden seien (3).

Mutagenität:
Gemäß einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz ergaben mehrere bakterielle Tests keine Hinweise auf eine Induktion von Genmutationen. In-vitro- und In-vivo-Tests zum Nachweis von Chromosomenaberrationen seien methodisch unzulänglich, ergäben aber keine relevanten Verdachtsmomente (1).

Reproduktionstoxizität:
Benzylpenicillin ist plazentagängig. 1–2 Stunden nach der Applikation werden im fetalen Serum der mütterlichen Serumwerte entsprechende Konzentrationen erreicht. Bisherige Erfahrungen mit Schwangeren sowie Untersuchungen an Ratten, Kaninchen und Affen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben (1).
Auf dem „Drug package Label“ (3) wird Penicillin G-Natriumsalz in die FDA-Schwangerschaftskategorie B eingestuft.
Penicilline werden in die menschliche Milch ausgeschieden.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: <1%; M/P-Quotient: <1; orale Bioverfügbarkeit: 15-30%

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Penicillin «Grünenthal» Wirkstoff: Benzylpenicillin (= Penicillin G). Stand der Information: März 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). BENZYLPENICILLIN SODIUM CRS. Revised edition no: 4, Date: 10/12/2009, Supersedes: 14 / 3 / 2007. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=B0900000

(3) Drug package label “PENICILLIN G SODIUM injection, powder, for solution” [Sandoz Inc.]. Revised: 10/2009. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=12576

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Benzylpenicillin, Version 4.3 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.1.4 Phenoxymethylpenicillin (CAS-Nr. 132-98-9) (Penicillin V)

Die Bewertung von Phenoxymethylpenicillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Phenoxymethylpenicillin	Kategorie 3	Begründung: 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
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Arcasin, Infectocillin, Ispenoral, Penicillin Spirig (3) Penicillin V Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Erwachsene und Kinder im Alter von 12 Jahren oder älter: (Penicillin V Kalium-Tabletten) 125-500 mg (200 000 bis 800 000 Einheiten) alle 6-8 Stunden. Für Prophylaxezwecke bei bestimmten medizinischen Eingriffen auch 2 g eine Stunde vor und 1 g sechs Stunden nach der Behandlung (1).

Einstufung von Phenoxymethylpenicillin (CAS-Nr. 132-98-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 2.220
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten (nicht näher spezifiziert) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die Verbindung kann durch Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Phenoxymethylpenicillin (CAS-Nr. 132-98-9) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-302, H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
In einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® für Penicillin Spirig® der Fa. Spirig für Filmtabletten, die den Wirkstoff: Phenoxymethylpenicillinum calicum und Hilfsstoffe (Conserv.: E 200 (Sorbinsäure); Excip. pro compr. obducto.) enthalten (Stand: April 2010), ist

vermerkt, dass keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Feten und/oder die postnatale Entwicklung für das Antibiotikum vorliegen. Es sind keine für die Anwendung von Penicillin Spirig relevanten präklinischen Daten bekannt (3).
5 Maus-Lymphom-Tests, ein Mutagenitätstest, mit Penicillin V (CAS-Nr. 87-08-1) ergaben in 3 Fällen negative und in 2 Fällen positive Ergebnisse (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: >60%

Quellen:

(1) Drug package label "PENICILLIN V POTASSIUM tablet, PENICILLIN V POTASSIUM powder, for solution" [TEVA Pharmaceuticals USA Inc.]. Revised: 01/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=37649#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Phenoxymethylpenicillin CRS. Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=P1000000

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz. Penicillin Spirig®, Stand der Information: April 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS): PENICILLIN V, CASRN: 87-08-1. Last Revision Date: 19950202. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Penoxymethylpenicillin, Version 4.0 überarbeitet am 12.11.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.1.5 Piperacillin (CAS-Nr. 66258-76-2)

Die Bewertung von Piperacillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Piperacillin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": siehe Gruppeneinstufung
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Pipracil (1), Generika

Applikation:
Intravenös, intramuskulär

Dosierung:
Schwerwiegende Infektionen 3 bis 4 g alle 4 bis 6 Stunden als 20-bis 30-minütige Infusion. Die maximale tägliche Dosis beträgt 24 g/Tag für Erwachsene (1).

Einstufung von Piperacillin (CAS-Nr. 66258-76-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43.

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: >10.000 mg/kg
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen

Einstufung von Piperacillin-Natriumsalz (CAS-Nr. 59703-84-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (überarbeitet am 04.02.2011), (3):

Piperacillin-Natriumsalz ist nach GHS und Richtlinie 67/548/EWG nicht als gefährlich eingestuft. Das Produkt sei nach EG-Richtlinien oder den jeweiligen nationalen Gesetzen nicht kennzeichnungspflichtig.

Laut Sicherheitsdatenblatt sind zur Sensibilisierung der Atemwege/Haut keine Daten verfügbar.

Gemäß den Kenntnissen der Fa. Sigma-Aldrich sind die chemischen, physikalischen und toxikologischen Eigenschaften der Verbindung nicht umfassend untersucht worden.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (1).

Mutagenität:
Piperacillin war negativ im Salmonella-Reversionstest (Amestest) bei Konzentrationen bis zu 10 µg/Platte. Im rec-Test wurden in Bakterien keine DNA-Schäden durch Piperacillin bei Konzentrationen bis zu 200 µg/Platte beobachtet. Im Maus-Lymphom-Test erwies sich Piperacillin positiv bei Konzentrationen ≥ 2500 µg/ml. Im BALB/c-3T3-Zelltransformationstest war Piperacillin bei Konzentrationen bis zu 3000 µg/ml negativ. In vivo erzeugte Piperacillin keine chromosomalen Aberrationen in Rückenmarkszellen von Mäusen bei i.v.-Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag oder in Ratten bei i.v.-Dosen bis zu 1500 mg/kg/Tag. Diese Dosen entsprechen ½ (Mäuse) oder ¾ (Ratten) der maximal empfohlenen täglichen Humandosis basierend auf die Körperoberfläche (mg/m^2). In einem anderen In vivo-Test war kein dominanter letaler Effekt bei i.v.-Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag bei Ratten zu beobachten, diese Dosis entspricht bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m^2) ungefähr der empfohlenen maximalen Humandosis. Nach i.v. -Administration in Dosen von 2000 mg/kg/Tag an Mäusen, die bezogen auf die Körperoberfläche (mg/m^2) ½ der empfohlenen humanen Maximaldosis entsprechen, erwies sich der Urin der behandelten Tiere im Amestest mit dem Salmonella Stamm TA-98 in Abwesenheit von β-Glucuronidase als nicht mutagen.(1)

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben bei Mäusen (s.c.) und Ratten (i.p.) in Dosen bis ½ (Mäuse) und äquivalent (Ratten) der maximal empfohlenen täglichen Humandosis basierend auf Köperoberfläche (mg/m^2) keine Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung durch Piperacillin. Bei der

maximalen täglichen Dosis waren die Plasma/Serum-Konzentrationen in Ratten vergleichbar mit maximalen Serum-Konzentrationen, die beim Menschen beobachtet wurden. Der Vergleich basierte auf einer Rattenstudie, bei der vergleichbare Piperacillin-Dosen (in Kombination mit einem beta-Lactamase-Inhibitor, Tazobactam) i.p. verabreicht worden waren und Extrapolationen aus pharmakokinetischen Tierversuchen mit niedrigeren alleinigen Piperacillindosen zugrunde gelegt wurden. FDA-Schwangerschaftskategorie B. Studien zur Teratogenität bei Mäusen (i.v.) und Ratten (i.v., i.p. und s.c.) ergaben bei Dosen, die basierend auf Körperoberflächenvergleichen (mg/m^2) ca. ½ der maximal empfohlenen täglichen Humandosis entsprachen, keine Hinweise auf eine fetale Beeinträchtigung.
In pharmakokinetischen Studien mit trächtigen und nicht-trächtigen Ratten, denen Piperacillin i.v. in Dosen verabreicht wurde, die ½ der maximalen täglichen Dosis in den Teratogenitätsstudien entsprachen, betrugen die Serumkonzentrationen in den Ratten ca. das 10fache der maximalen Serumkonzentrationen im Menschen. In anderen Mäuse- und Rattenstudien, in denen Piperacillin (in Kombination mit einem beta-Lactamase- Inhibitor, Tazobactam) i.v. zu ca. ½ der maximalen täglichen Dosis in den Teratogenitätsstudien verabreicht worden war, betrugen die Plasmakonzentrationen an Piperacillin ca. das 2fache (Mäuse) und 5fache (Ratten) der menschlichen Serumkonzentrationen.
Piperacillin wird in geringen Konzentrationen in die menschliche Milch abgegeben. (1)

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Penicillinen insgesamt; speziell zu Piperacillin gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling. Speziell zu Piperacillin liegen nur wenige Erfahrungen zur Anwendung in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Drug package label “Pipracil (Piperacillin sodium) injection, powder, lyophilized, for solution” [Wyeth Pharmaceuticals, Inc.]. Revised: 04/2007. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=4136

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). PIPERACILLIN CRS. Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009. Supersedes: 12 / 8 / 2007. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=P1890000

(3) SIGMA-ALDRICH: Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Version 4.0, überarbeitet am 04.02.2011, Piperacillin Natriumsalz. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

8.1.1.6 Sultamicillin (CAS-Nr. 76497-13-7)

Die Bewertung von Sultamicillin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Sultamicillin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Unacid PD (2), Unasyn (3), Generika

Sultamicillin ist ein oral verfügbares Prodrug von Ampicillin und Sulbactam, das im Körper rasch in beide Komponenten gespalten wird.

Applikation:
Oral, intravenös, intramuskulär

Dosierung:
Oral: Erwachsene und Kinder >30 kg Körpergewicht erhalten 2-mal täglich 375-750 mg
Intravenös, intramuskulär: Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,75 bis 3 g Unacid alle 6 bis 8 Stunden. Die Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 12 g Unacid (entsprechend 4 g Sulbactam und 8 g Ampicillin).(2)

Einstufung von Sultamicillin (CAS-Nr. 76497-13-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Sultamicillin nicht klassifiziert ist (1):

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar
Nager oral LD 50 > 7g/kg (2)
Maus oral LD 50 > 10 g/kg (2) Maus i.v. LD 50 > 3,6 g/kg (2)
Ratte oral LD 50 > 4 g/kg (2) Ratte i.v. LD 50 > 3,4 g/kg (2)

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Toxizitätsstudien wurden nach wiederholter Applikation von Sultamicillin, Sulbactam oder der Kombination Sulbactam-Ampicillin über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten an Ratten und Hunden durchgeführt. In den vorgenannten Untersuchungen zur Toxizität wurden nach Sultamicillin- bzw. Sulbactam-Gabe Auswirkungen an der Leber festgestellt. Neben Erhöhungen der Leberenzymwerte (GOT, GPT, LDH, AP) zeigte sich eine dosis- und geschlechtsabhängige Glykogenablagerung in der Leber, die sich als reversibel nach Absetzen des Medikaments erwies. Diese Glykogenablagerung konnte keiner der bekannten Glykogenspeicherkrankheiten zugeordnet werden. Sulbactam verursachte bei diesen Versuchen keine signifikante Veränderung des Glucose-Stoffwechsels. Auch bei der Anwendung von Sulbactam/Ampicillin bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich bei einer Behandlungsdauer von über 2 Wochen kein klinisch relevanter Effekt auf die Glucose-Verfügbarkeit.
Eine Glykogenablagerung beim Menschen ist bei Sultamicillin-Gabe in therapeutischen Dosen aufgrund der Plasmaspiegel, die erreicht werden, nicht zu erwarten. Außer den bei einer Antibiotikatherapie üblichen Reaktionen, wie z. B. milde Durchfälle oder Erbrechen, traten keine weiteren Toxizitätserscheinungen auf. (2)

Sensibilisierung:
Kann Sensibilisierungen verursachen.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
„Long-term studies in animals have not been performed to evaluate carcinogenic or mutagenic potential."(3)

Mutagenität:
Sowohl Sulbactam als auch Ampicillin zeigten keine signifikante Mutagenität in einer Vielzahl von Versuchen. (2)

Reproduktionstoxizität:

Die zur Teratogenität von Sultamicillin durchgeführten Versuche ergaben keinen Hinweis auf medikamentenbedingte Missbildungen (2).
„Pregnancy Category B: Reproduction studies have been performed in mice, rats, and rabbits at doses up to ten times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to Unasyn. There are, however, no adequate and well controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. “(3)
„Nursing Mothers: Low concentrations of ampicillin and sulbactam are excreted in the milk; therefore, caution should be exercised when Unasyn is administered to a nursing woman.”(3)

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

- Ampicillin
  Siehe unter 8.1.1.2

- Sulbactam
  Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
  Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Sulbactam passiert die Plazenta und erreicht den Fetus in relevanten Mengen. Es gibt bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Die Erfahrungen beim Menschen beruhen auf Studien mit insgesamt mehreren hundert exponierten Schwangeren.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 1%; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Sultamicillin CRS. Revised edition no: 4, Date: 1 / 10 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000530

(2) Rote Liste http://www.rote-liste.de/, Fachinformation zu Unacid PD oral®, Pfizer Pharma GmbH, September 2011, Fachinformation zu Unacid® , Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, Pfizer Pharma GmbH, Dezember 2011.

(3) Drug Label: Unasyn 14.04.2008. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm117784.htm

8.1.2. Cephalosporine

Wirkungsmechanismus:
s.Penicilline (s.8.1.1)

Wie die Penicilline sind Cephalosporine sehr wenig toxisch. Mit allergischen Reaktionen ist in etwa 1-4% der Fälle zu rechnen, ein anaphylaktischer Schock ist jedoch sehr selten. (2)

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis für die Gruppe der Cephalosporine

Cephalosporine	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: Cephalosporine

	Kategorie Sah	sind für ihre sensibilisierende Wirkung seit Jahren bekannt und in der TRGS 907 mit „Sah“ bewertet worden (s. 8.1.1)

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Cephalosporine sind gut plazentagängig und in der Amnionflüssigkeit in relevanten, teilweise bakteriziden Konzentrationen nachweisbar.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Eine Reihe von Studien mit insgesamt mehreren hundert exponierten Schwangeren fand keine Hinweise auf ein erhöhtes embryo- oder fetotoxisches Risiko (z.B. (1)). Allerdings gibt es zu den unterschiedlichen Einzelsubstanzen teilweise nur wenige Erfahrungen. Die meisten Erfahrungen liegen zu Cefaclor, Cefalexin und Cefuroxim vor. Zu den neueren Cephalosporinen liegen mehrere Studien zur Wirksamkeit, aber nicht zur Auswirkung auf die intrauterin exponierten Kinder vor.
Wie die Penicilline gelten Cephalosporine seit langem als Antibiotika der Wahl in derSchwangerschaft und werden in allen Trimena regelmäßig therapeutisch eingesetzt.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Cephalosporine gehören zu den Antibiotika der Wahl in der Stillzeit. Sie werden seit Jahrzehnten in der Neonatologie eingesetzt und sind in der Regel gut verträglich für den Säugling.

Quellen:

(1) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based,case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1289–1296.

(2) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.740-744.

8.1.2.1. Cefaclor (CAS-Nr. 53994-73-3)

Die Bewertung von Cefaclor anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefaclor	Kategorie 3	Begründung: 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 Beratungs-zentrum für Embryonaltoxikologie mit 3 (kein nennens-wertes embryo- oder fetotoxisches Risiko) eingestuft. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Infectocef, Panoral, sowie Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:

Die übliche Dosis für Erwachsene ist 250 mg alle 8 Stunden. Für schwerwiegendere Infektionen können die Dosen verdoppelt werden (2).

Einstufung von Cefaclor (CAS-Nr. 53994-73-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R63, R36, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 20.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Gelenkschmerzen bewirken sowie Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Hautkontakt und Einatmen Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Cefaclor (CAS-Nr. 53994-73-3) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-317

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
Studien zur Bestimmung des kanzerogenen, mutagenen und fertilitätsmindernden Potenzials der Verbindung sind nicht durchgeführt worden.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Reproduktionstoxische Untersuchungen haben bei Mäusen und Ratten mit bis zur 12fachen Humandosis und bei Frettchen bis zur 3fachen maximalen Humandosis keine nachteiligen Effekte auf die Feten durch Cefaclor ergeben. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Humanstudien bei schwangeren Frauen vor.
Geringe Mengen Cefaclor wurden in der Muttermilch nach einmaligen 500 mg oralen Dosen nachgewiesen. Die Effekte auf Säuglinge sind nicht bekannt (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,44%; ca. 0,1% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 30 mg/kg/d; orale Bioverfügbarkeit: 100%

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFACLOR CRS. Revised edition no: 7, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0630000

(2) Drug package label "CEFACLOR capsule" [Physicians Total Care, Inc.]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=33595

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cefaclor, Version 4.0 überarbeitet am 27.02.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.2.2. Cefadroxil (CAS-Nr. 66592-87-8)

Die Bewertung von Cefadroxil anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis

Cefadroxil	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": siehe Gruppen-einstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Grüncef, Cefadroxil und Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
1 oder 2 g pro Tag einmalig oder in Teildosen verabreicht (1).

Einstufung von Cefadroxil(-Monohydrat) (CAS-Nr. 66592-87-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R36/37/38, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: >1.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Hautkontakt und Einatmen Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Cefadroxil(-Anhydrat) (CAS-Nr. 50370-12-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr"
H-315, H-317, H-319, H-334, H-335
Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität, Mutagenität:
Es sind keine Studien zur Bestimmung des kanzerogenen und genotoxischen Potenzials durchgeführt worden (1).

Reproduktionstoxizität:
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Reproduktionstoxische Untersuchungen an Mäusen und Ratten haben bei bis zur 11fachen Humandosis keine Beweise für nachteilige Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die Feten erbracht. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Cefadroxil gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 1,3%; ca. 0,36% einer therapeutischen Kinderdosis von 50 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,009–0,019; orale Bioverfügbarkeit: 100%

Quellen:

(1) Drug package label “CEFADROXIL (cefadroxil hemihydrate) capsule” [Physicians Total Care, Inc.]. Revised: 05/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=18111#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFADROXIL CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0650000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cefadroxil, Version 4.1 überarbeitet am 05.04.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.2.3. Cefazolin (CAS-Nr. 25953-19-9)

Die Bewertung von Cefazolin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefazolin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Basocef, Baktocil, Cefazolin, Cephazolin, Cefodinin, Saarzolin, sowie Generika

Applikation:
Intravenös, intramuskulär

Dosierung:
Je nach Infektion Dosen von 750 mg bis 6g/Tag (in seltenen Fällen bis 12g/Tag) in 2-4 Einzeldosen (1).

Einstufung von Cefazolin(-Monohydrat) (CAS-Nr. 25953-19-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: >11.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann das ZNS beeinträchtigen, Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Nierenschädigung

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Cefazolin(-Anhydrat) (CAS-Nr. 27164-46-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität, Mutagenität:
Für Cefazolin liegen weder Mutagenitätsstudien noch tierexperimentelle Studien zum tumorerzeugenden Potenzial vor. Ein mutagenes bzw. tumorerzeugendes Potenzial kann daher nicht beurteilt werden (1).

Reproduktionstoxizität:
Cefazolin zeigte im Tierversuch keine teratogenen Wirkungen. Zu einer Anwendung am Menschen liegen bislang keine Erfahrungen vor (1).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B (4).
Nach Aussagen eines “Drug package labels”(4) für „CEFAZOLIN (cefazolin sodium) injection, powder, for solution“ der Fa. Sagent erbrachten Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Mäusen und Kaninchen bei Dosen bis zur 25fachen Humandosis keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder Effekte auf die Feten.
Nach Verabreichung vor einem Kaiserschnitt erreichten die Arzneimittelspiegel im Nabelschnurblut ¼ bis 1/3 der mütterlichen Arzneimittelspiegel. Das Arzneimittel scheint keine nachteiligen Effekte auf den Fetus auszuüben (4).
Cefazolin ist plazentagängig und geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Cefazolin gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.
Risikoeinschätzung:

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
In einer Studie erhielten 88 Schwangere in der zweiten Schwangerschaftshälfte Cefazolin. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Feten beobachtet, allerdings beschäftigte sich die Studie vorrangig mit der Effektivität der Therapie (5).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0.8%; M/P-Quotient: 0,023; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Cefazolin Labatec® i.v./i.m., Stand der Information: September 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFAZOLIN CRS. Revised edition no: 6, Date: 10 / 12 / 2009, Supersedes: 11 / 6 / 2007. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0682800

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cefazolin, Version 4.2 überarbeitet am 01.12.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Drug package label "CEFAZOLIN (cefazolin sodium) injection, powder, for solution" [Sagent Pharmaceuticals]. Revised: 02/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=40355

(5) Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 129-133.

8.1.2.4. Cefixim (CAS-Nr. 79350-37-1)

Die Bewertung von Cefixim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefixim	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Cephoral (1), Cefixdura, InfectoOpticef, Suprax, Uro-Cephoral, CefiHexal und andere Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
Die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahre beträgt 400 mg Cefixim. Die empfohlene Tagesdosis kann auf einmal genommen oder auf zwei Einnahmen verteilt werden (1).

Einstufung von Cefixim (CAS-Nr. 79350-37-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R36/37/38, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: >10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:

Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Cefixim(-Trihydrat) (CAS-Nr. 125110-14-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr";
H-317, H-334

Einstufung von Cefixim (CAS-Nr. 79350-37-1) nach einer Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz® (1):

Akute Toxizität:
Cefixim zeigt bei Ratte, Maus, Hund und Kaninchen eine geringe akute Toxizität.

Chronische Toxikologie:
Nach wiederholter Gabe zeigen die toxikologischen Untersuchungen Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und die Nieren (nekrotische Schäden an den Nierentubuli). Ebenso wie andere Cephalosporine ist Cefixim potenziell nephrotoxisch.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Karzinogenitätstests wurden nicht durchgeführt (1).

Mutagenität:
Mutagenitätstests in vivo und in vitro verliefen negativ (1).

Reproduktionstoxizität:
Bei Tierstudien (Ratte, Maus und Meerschweinchen) ließ sich keine teratogene Wirkung nachweisen. Der Einfluss auf die peri- und postpartale Entwicklung und die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht untersucht.
Cefixim passiert die Plazentaschranke. Der Blutspiegel in der Nabelschnur liegt zwischen 1/6 und 1/2 des mütterlichen Serumspiegels. In der Muttermilch wurde kein Cefixim gefunden (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zur den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Cefixim gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
In einer Studie, die sich mit der Effektivität einer Therapie beschäftigte, wurden bei 52 Frauen, die nach dem 1. Trimenon Cefixim eingenommen hatten, keine nennenswerten Auffälligkeiten beobachtet (4).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 30–50%
Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Cephoral®, ASTELLAS PHARMA, Stand der Information: Juni 2007. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fii

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Cefixime CRS. Revised edition no 6, Date: 10 / 12 / 2009. Supersedes: 11/6/2007. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0684000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cefixim, Version 4.2 überarbeitet am 30.06.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Ramus RM, Sheffield JS, Mayfield JA, Wendel GD Jr: A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhea in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 629-632.

8.1.2.5. Cefotaxim (CAS-Nr. 64485-93-4)

Die Bewertung von Cefotaxim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefotaxim	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Claforan, sowie Generika

Applikation:
Intravenöse, intramuskulär

Dosierung:
Die Dosierung von Cefotaxim zur Injektion richtet sich nach dem Patientenstatus; maximale tägliche Dosis 12 g; 2 g alle 4 Stunden i.v. (1).

Einstufung von Cefotaxim-Natriumsalz (CAS-Nr. 64485-93-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn, R42/43.

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 2.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Cefotaxim (CAS-Nr. 64485-93-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Tierexperimentelle Lebenszeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (1).

Mutagenität:
Cefotaxim war nicht mutagen im Mausmikronukleustest oder dem Amestest (1).

Reproduktionstoxizität:
Cefotaxim zeigte keine Beeinträchtigung der Fertilität bei Ratten nach subkutaner Applikation von Dosen bis zu 250 mg/kg/Tag (0,2x die maximal empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2) oder bei Mäusen nach intravenöser Verabreichung von Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag (0,7x die empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2).
FDA-Schwangerschaftskategorie B.
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden trächtigen Mäusen oder Ratten intravenös Cefotaximdosen bis 1200 mg/kg/Tag (0.4x bzw. 0,8x die empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2) verabreicht. Dabei wurden keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Teratogenität beobachtet. Obwohl Cefotaxim die Plazentabarriere passiert und im Nabelschnurblut nachgewiesen werden konnte, ist der Effekt auf den menschlichen Fetus nicht bekannt.
In peri- und postnatalen Rattenstudien wiesen die Jungtiere in der 1200 mg/kg/Tag- Dosisgruppe signifikant leichtere Geburtsgewichte auf und blieben während ihrer 21 Tage Säuglingszeit kleiner als die Tiere der Kontrollgruppe.
Cefotaxim wird in niedrigen Konzentrationen in die humane Milch abgegeben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Cefotaxim gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,3%; M/P-Quotient: 0,027–0,17; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Drug package label “CEFOTAXIME injection, powder, for solution” [Wockhardt limited]. Revised: 10/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31531#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFOTAXIME SODIUM CRS. Revised edition no: 6, Date: 10 / 12 / 2009, Supersedes: 5/9/2008. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0685000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cefotaxim, Version 4.2 überarbeitet am 01.12.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.2.6. Cefpodoxim (CAS-Nr. 87239-81-4)

Die Bewertung von Cefpodoxim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefpodoxim	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
CEFPO, Orelox, Podomexef, VANTIN (cefpodoxime proxetil) (1) sowie Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
Erwachsene und Heranwachsende über 12 Jahre nehmen tägliche Dosen im Bereich zwischen 200 und 800 mg (in Teildosen alle 12 Stunden oder 200 mg auch als Einmaldosis) ein. (1)

Einstufung von Cefpodoximproxetil (CAS-Nr. 87239-81-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 4.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten und Störungen des lymphatischen Systems verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind mit Cefpodoximproxetil nicht durchgeführt worden (1).

Mutagenität:
Mutagenitätsstudien mit Cefpodoxim verliefen negativ. Folgende Tests wurden durchgeführt: Amestests mit und ohne metabolische Aktivierung, Chromosomenaberrationstest, Test auf unplanmäßige DNA-Synthese, Tests auf mitotische Rekombination und Genkonversion, Test auf Vorwärtsgenmutation, In- vivo- Mikronukleustest (1).

Reproduktionstoxizität:
Bei oraler Verabreichung von 100 mg/kg/Tag oder weniger an Ratten (2fache der Humandosis basierend auf mg/m^2) traten keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität oder Reproduktion auf.
FDA-Schwangerschaftskategorie B.
Bei Verabreichung von 100 mg/kg/Tag Cefpodoximproxetil an Ratten (2fache der Humandosis basierend auf mg/m^2) oder Dosen bis zu 30 mg/kg/Tag an Kaninchen (1-2fache der Humandosis basierend auf mg/m^2) war die Verbindung weder teratogen noch embryozid (1).
Cefpodoxim wird in die menschliche Milch abgegeben.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Cefpodoxim gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 0,16; orale Bioverfügbarkeit: 50%

Quellen:

(1) Drug package label "VANTIN (cefpodoxime proxetil) granule, for suspension VANTIN (cefpodoxime proxetil) tablet, film coated" [Pharmacia and Upjohn Company]. Revised: 02/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=15692#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFPODOXIME PROXETIL CRS. Revised edition no: 0, Date: 19 / 5 / 2011. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0001305

8.1.2.7. Ceftazidim (CAS-Nr. 78439-06-2)

Die Bewertung von Ceftazidim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ceftazidim	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsname:
Ceftazidim Actavis (1), Fortum, sowie Generika

Applikation:
Intravenös, intramuskulär

Dosierung:
Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren: zwischen 1,0 g und 6,0 g (500 mg, 1 g oder 2 g Ceftazidim in Abständen von 8 h oder 12 h). Pseudomonas-Infektionen der Lungen bei Patienten mit zystischer Fibrose (normale Nierenfunktion) können mit Dosen von 100–150 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen (alle 8 h), behandelt werden. Bei diesen Erwachsenen sind bis zu 9 g/Tag ohne nachteilige Effekte angewendet worden. (1)

Einstufung von Ceftazidim (CAS-Nr. 78439-06-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43, N; R50

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Ceftazidim(-Hydrat) (CAS-Nr. 72558-82-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-319, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (3).

Mutagenität:
Ein Mausmikronukleustest und ein Amestest verliefen negativ (3).

Reproduktionstoxizität:
Gemäß einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums (CH) (1) ergaben tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.
FDA-Schwangerschaftskategorie B. Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten mit Dosen bis zum 40fachen der Humandosis erbrachten keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit oder Effekte auf die Feten durch Ceftazidim (3).
Ceftazidim geht in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch über (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Ceftazidim gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,9%; orale Bioverfügbarkeit: <10%

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Ceftazidim Actavis, Stand der Information: Januar 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFTAZIDIME CRS. Revised edition no: 3, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0690500

(3) Drug package label CEFTAZIDIME injection, powder, for solution [Aurobindo Pharma Limited]. Revised 04/2010; GlaxoSmithKline LLC.

http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=17324&CFID=77348726&CFTOKEN=8a77152ee929bd03-22516487-988F-4B05-170B872F8D4EADC0&jsessionid=ca306f13e0bc257f5953

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Ceftazidim, Version 4.3 überarbeitet am 01.12.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.2.8. Ceftriaxon (CAS-Nr. 104376-79-6)

Die Bewertung von Ceftriaxon anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ceftriaxon	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Auch Ceftnaxon oder Rocephin

Handelsnamen:
Cefotrix, Rocephin (1), sowie Generika

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Erwachsene und Kinder über zwölf Jahre: Üblicherweise 1–2 g Ceftriaxon einmal pro Tag (alle 24 Stunden). Bei schweren Infektionen oder solchen, die durch mäßig empfindliche Keime verursacht werden, lässt sich die tägliche Einzeldosis bis auf 4 g erhöhen (1).

Einstufung von „Ceftriaxon sodium” (CAS-Nr. 104376-79-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R36/37/38, R42/43, R53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Ceftriaxon (CAS-Nr. 104376-79-6) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-315, H-317, H-319, H-334, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Unter Berücksichtigung der maximalen Anwendungsdauer des Arzneimittels und der Substanzklasse wurden Kanzerogenitätsstudien mit Ceftriaxon nicht durchgeführt. Die Maximaldauer der Tierstudien betrug 6 Monate (4).

Mutagenität:
Genotoxizitätstests mit Ceftriaxon umfassten den Amestest, einen Mikronukleustest und einen In-vitro-Test auf chromosomale Aberrationen. In diesen Tests zeigte Ceftriaxon kein mutagenes Potenzial (4).

Reproduktionstoxizität:
Ceftriaxon verursachte bei intravenösen Dosen von bis zu 586 mg/kg/Tag (ca. 20x die empfohlene klinische Dosis von 2 g/Tag) bei Ratten keine Fertilitätsbeeinträchtigungen.
FDA-Schwangerschaftskategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität erbrachten bei Mäusen und Ratten bei Dosen bis zum 20fachen der üblichen Humandosis keine Hinweise auf Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität. In Primaten wurden bei der ca. 3fachen Humandosis keine Embryotoxiztät oder Teratogenität nachgewiesen.
Bei Ratten wurden in Segment I-Studien (Fertilität und allgemeine Reproduktion) und Segment III-Studien (perinatal und postnatal) mit intravenös verabreichtem Ceftriaxon (586 mg/kg/Tag oder weniger) keine nachteiligen Effekte auf verschiedene fortpflanzungsbezogene Parameter während der Trächtigkeit und der Laktation, einschließlich postnatalem Wachstum, funktionalem Verhalten und Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommen, beobachtet (4).
Ceftriaxon wird in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch abgegeben (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zu den Cephalosporinen insgesamt; speziell zu Ceftriaxon gibt es nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Effektivität von Ceftriaxon nach dem 1. Trimenon. Fetale Risiken wurden nicht beobachtet (5–6).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 4,2%; ca. 1,2% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 50 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,03; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Rocephin® Roche, Stand der Information: Februar 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFTRIAXONE SODIUM CRS. Revised edition no: 7, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0691000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Ceftriaxon, Version 4.0 überarbeitet am 13.03.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Drug package label "CEFTRIAXONE (ceftriaxone sodium) injection, powder, for solution" [BAXTER HEALTHCARE CORPORATION]. Revised: 02/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=16246#nlm34068-7

(5) Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD: Pyelonephritis in pregnancy: once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 129-133.

(6) Cavenee MR, Farris JR, Spalding TR et al.: Treatment of gonorrhea in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81 (1): 33-38.

8.1.2.9. Cefuroxim (CAS-Nr. 56238-63-2)

Die Bewertung von Cefuroxim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cefuroxim	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah“: siehe Gruppeneinstufung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Cefuroxim Spirig (1), Elobact,Zinacef, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre: 2× tägl. (alle 12 h) 250 mg. (1)

Einstufung von Cefuroxim-Natrium (CAS-Nr. 56238-63-2) und Cefuroximaxetil (CAS-Nr. 64544-07-6) nach Sicherheitsdatenblättern des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2, 3):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: >10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratten, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Schädigung der Leber (und der Nieren, nur für Cefuroxime sodium angegeben).

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen. Die Substanz kann beim Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Die folgenden Angaben wurden einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® zu Cefuroxim Spirig® (Cefuroximaxetil) (1) und einem “Drug package label” für “CEFUROXIME injection, powder, for solution“ [APP Pharmaceuticals, LLC] (4) entnommen. Bei Letzterem handelt es sich um das Natriumsalz:

In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Cefuroximaxetil nur eine sehr geringe Toxizität besitzt. Für eine Zielorgan-Toxizität ergaben sich keine Hinweise in Mehrfachdosisstudien mit Ratten und Hunden bei Dosierungen, die über den therapeutischen Dosierungen lagen (1).

Einstufung von Cefuroxim (CAS-Nr. 56238-63-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeit-Tierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (4).

Mutagenität:
Für Cefuroximaxetil wurden in einer Standardreihe von In-vitro-Tests und einem In-vivo-Mikronukleustest bei der Maus negative Befunde erhalten. Erwartungsgemäß induzierte die Substanz Chromosomenaberrationen in Humanlymphozyten unter In-vitro-Bedingungen. Diese Eigenschaft ist aber auch bei anderen Betalactam-Antibiotika zu beobachten, und es liegen keine Hinweise dafür vor, dass dies auf ein karzinogenes Potenzial schließen ließe (1).
Cefuroxim wies keine mutagene Aktivität im Maus-Lymphom-Test und einer Batterie bakterieller Mutagenitätstests auf. Positive Ergebnisse wurden in einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest erhalten, negativ verlief ein In vivo-Mikronukleustest mit Dosen bis zu 10g/kg (4).

Reproduktionstoxizität:
Die experimentellen Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf embryopathische oder teratogene Wirkungen. Es liegen keine kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Cefuroxim sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig (1).
Cefuroximaxetil zeigte keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die peri-/postnatale Entwicklung von Ratten bzw. die embryofetale Entwicklung von Mäusen oder Ratten bei Dosierungen, die deutlich über den therapeutischen Dosierungen lagen (1).
Tests auf Reproduktionstoxizität in Mäusen bei Dosen bis zu 3200 mg/kg pro Tag (3,1x die maximal empfohlene Humandosis) zeigten keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit.
Schwangerschaftsgruppe: FDA-Kategorie B.
Reproduktionstoxische Untersuchungen bei Mäusen mit Dosen bis zu 6400 mg/kg am Tag (6,3x die maximal empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2) und bei Kaninchen mit Dosen bis zu 400 mg/kg am Tag (2,1x die maximal empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2) ergaben keine Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fertilität oder nachteilige Wirkungen auf die Feten durch Cefuroxim. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor.
Cefuroxim wird in die Muttermilch abgegeben (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
In einer Studie mit 106 Schwangeren, die im 1. Trimenon Cefuroxim eingenommen hatten, wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte festgestellt (6).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 30–50%
In einer Studie fanden sich bei 38 gestillten Kindern, deren Mütter Cefuroxim einnahmen, keine klinisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (7).

Quellen:
(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Cefuroxim Spirig®, Spirig Pharma AG, 4622 Egerkingen, Stand der Information: Oktober 2008.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFUROXIME AXETIL CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0694990

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CEFUROXIME SODIUM CRS. Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C0695000

(4) Drug package label "CEFUROXIME injection, powder, for solution" [APP Pharmaceuticals, LLC]. Revised: 08/2010APP. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=23321

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Cefuroxim, Version 4.1 überarbeitet am 07.07.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R et al: First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2000;50:161-165.

(7) Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. Ther Drug Monitor 2005; 27: 499-502.

8.1.3. Atypische ß-Lactame

Wirkungsmechanismus
s. Penicilline (8.1.1)

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis für die Gruppe der atypischen ß-Lactame:

Atypische ß-Lactame	Kategorie -	Begründung: keine Gruppeneinstufung möglich, siehe Einzelsubstanzen
	Kategorie -	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Siehe Einzelsubstanzen

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings liegen kaum systematische Untersuchungen zur Anwendung beim Menschen vor.
Soweit untersucht, passieren atypische β-Lactame die Plazenta und erreichen den Fetus in relevanten Mengen. Fehlbildungen sind bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen beobachtet worden, allerdings wurde bei einzelnen dieser Substanzen (Imipenem) tierexperimentell ein erhöhtes Abortrisiko gesehen. Atypische β-Lactame dürfen in der Schwangerschaft eingesetzt werden, wenn von den besser untersuchten Antibiotika keine Wirksamkeit erwartet wird.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Bisher gibt es keinen Anhalt für toxische Effekte beim gestillten Kind, allerdings gibt es kaum Erfahrungen mit atypischen β-Lactamen in der Stillzeit. Enteral werden die Substanzen kaum resorbiert, was für eine geringe biologische Verfügbarkeit beim gestillten Kind spricht. Die meisten Autoren halten ein Weiterstillen unter Therapie mit atypischen β-Lactamen für vertretbar.

8.1.3.1 Ertapenem (CAS- Nr.: 153832-46-3)

Die Bewertung von Ertapenem anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ertapenem	Kategorie 3	Begründung: 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.
	Kategorie S	

Handelsnamen :
Invanz (1)

Applikation:
Intravenös(1)

Dosierung:
Die übliche Dosis für Patienten ab 13 Jahren beträgt 1g Ertapenem einmal täglich intravenös appliziert (2).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Ertapenem (CAS-Nr. 153832-46-3) nicht ermittelt werden.

Akute/chronische Toxizität:
Wie aus (2) hervorgeht, lassen die nicht klinischen Daten basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität keine besonderen Gefahren durch das Arzneimittel für den Menschen erkennen. Allerdings wurde bei Ratten, die hohe Dosen Ertapenem erhielten, eine Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten beobachtet; dies wurde jedoch nicht als relevanter Sicherheitsaspekt bewertet.

Sensibilisierung:
Unerwünschte Reaktionen des Ertapenems: allergische Reaktionen (Häufigkeit: selten); Post-Marketing-Erfahrung: Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktoide Reaktionen (sehr selten) (1).
Nach anderen Angaben (4) wird die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Carbapenemen (Ertapenem, Imipenem, Meropenem) allgemein mit 3% und bei Patienten mit bekannter Penicillinallergie mit 9-11% angegeben.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Ertapenem durchgeführt (3).

Mutagenität:
Ertapenem war weder mutagen noch genotoxisch in den folgenden In-vitro-Tests: Test auf Induktion von DNA-Strangbrüchen mittels Technik der alkalischen Elution in Rattenhepatozyten (“alkaline elution/rat hepatocyte assay”), Test auf chromosomale Aberrationen in Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters, Mutagenitätstest mit Human-Lymphoblastoid-Zellen (T6-Zellen) und dem In-vivo- Mausmikronukleustest (3).

Reproduktionstoxizität:
Kontrollierte Studien bei Schwangeren liegen für die Verbindung nicht vor. Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryo-fetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung (1).
Bei Mäusen und Ratten erzeugten i.v.-Dosen von bis zu 700 mg/kg/Tag (für Mäuse ca. 3x die empfohlene Dosis von 1 g basierend auf Körperoberflächenvergleichen und für Ratten ca. 1,2x die menschliche Exposition bei der empfohlenen Dosis von 1 g basierend auf Plasma-AUCs) keine Effekte auf das Paarungsverhalten, die Fekundabilität, die Fertilität oder das Überleben der Embryonen. Weiterhin ergaben externe, viszerale und skelettale Untersuchungen der Feten keine

Hinweise auf Entwicklungstoxizität. Bei Mäusen der 700 mg/kg/Tag-Dosisgruppe traten leichte Abnahmen des durchschnittlichen fetalen Gewichts und damit assoziiert Abnahmen der durchschnittlichen Anzahl ossifizierter sacrocaudaler Wirbel auf (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B
Ertapem passiert die plazentale Barriere in Ratten. Die Verbindung wird in die humane Muttermilch abgegeben.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling. Es fehlen aber publizierte Erfahrungen.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,4%; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Invanz® Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Stand der Information Mai 2010.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) EMA. Europa: ANHANG I, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS; INVANZ.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/WC500033921.pdf

(3) Drug package label "INVANZ (ertapenem sodium) injection, powder, lyophilized, for solution [Merck Sharp & Dohme Corp.]". Revised: 06/2010.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=18628&CFID=77348726&CFTOKEN=8a77152ee929bd03-22516487-988F-4B05-170B872F8D4EADC0&jsessionid=ca303f5b63f5206c6544

(4) Kresken, M. et al., Carbapeneme im Vergleich - Stellenwert von Doripenem, Chemother J. 2010; 19: 131-149. http://www.aerztekammer-bw.de/25/10praxis/88arzneimitteltherapie/1009c.pdf.

8.1.3.2 Imipenem (CAS-Nr. 64221-86-9)

Die Bewertung von Imipenem anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Imipenem	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Kombinationspräparate mit Cilastatin: Imipenem/Cilastatin Actavis (2), Imipenem/Cilastatin Kabi, Tienam, Zienam, sowie Generika

Da Imipenem in den proximalen Tubuluszellen der Nieren durch eine renale Dipeptidase rasch abgebaut wird, wird die Verbindung ausschließlich in Kombination mit Cilastatin verabreicht. Cilastatin hemmt die Dipeptidase und ermöglicht therapeutisch wirksame Konzentrationen des Imipenems.

Applikation:
intravenös

Dosierung:
Die meisten Infektionen sprechen auf eine Tagesdosis (i.v. appliziert) von 1–2 g an, die in 3–4 Dosen verabfolgt wird. Zur Behandlung mittelschwerer Infektionen kann auch eine Dosierung von 1 g 2× täglich angewandt werden. Bei Infektionen durch weniger empfindliche Erreger kann die Tagesdosis auf 4 g erhöht werden, sie darf jedoch 50 mg/kg/Tag nicht überschreiten (2).

Einstufung von Imipenem (CAS-Nr. 64221-86-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Die Firma Sigma-Aldrich stuft Imipenemmonohydrat (CAS-Nr.: 74431-23-5) auf einem Sicherheitsdatenblatt gemäß GHS und Richtlinie 67/548/EWG nicht als gefährlich ein (3).

Wie aus der Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® hervorgeht, haben Tierstudien gezeigt, dass die Toxizität von Imipenem als Einzelsubstanz auf die Niere begrenzt ist. Nephrotoxizität (charakterisiert durch Nekrose des proximalen Tubulus) wurde bei Kaninchen und Affen bei hohen Dosen von Imipenem beobachtet. Bei Ratten wurden nach Applikation von Dosierungen bis zu 180 mg/kg/Tag und bei Affen in Dosierungen bis zu 120 mg/kg/Tag über 6 Monate keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Kaninchen reagieren empfindlicher auf den nephrotoxischen Effekt von Imipenem als Affen.
Nach intravenöser Applikation von Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag von Cilastatin an Ratten und Affen über 14 bzw. 5 Wochen wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Ratten, die ≥1250 mg/kg/Tag subkutan erhalten hatten, wurden nach 5 Wochen eine sehr geringfügige Degeneration des proximalen renalen Tubulus aber keine Nekrose des proximalen Tubulus und eine normale Nierenfunktion beobachtet. Es traten keine Veränderungen in anderen Geweben auf.
Die Anwendung von Cilastatin mit Imipenem in Verhältnis 1:1 verhinderte die nephrotoxischen Effekte von Imipenem in Ratten und Affen, sogar bei Imipenem-Dosen von 360 mg/kg/Tag bzw. 180 mg/kg/Tag (Dosierungen, die ohne gleichzeitige Gabe von Cilastatin nephrotoxisch sind). Dieser protektive Effekt wurde beim Affen auch bei 6monatiger Anwendung beobachtet.
Es gibt Anhaltspunkte, dass Cilastatin der Nephrotoxizität von Imipenem bei Tieren vorbeugt, indem es das Eindringen von Imipenem in die tubulären Zellen verhindert (2).

<u>Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:</u>
Genotox-, Mutagenitäts- und Teratogenitätsstudien zeigten keine toxischen Effekte (2).

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Imipenem-Cilastatin sind nicht durchgeführt worden (4).

Mutagenität:
In-vivo- und In-vitro-Genotoxizitätstests (Genmutationstest mit V 79-Säugerzellen (mit Imipenem-Cilastatin, Na-Salz und Imipenem als Einzelsubstanz), Amestest (mit Imipenem-Cilastatin, Na-Salz und Imipenem als Einzelsubstanz), Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (Imipenem-Cilastatin, Na-Salz), In-vivo-Zytogenitätstest (Maus) (Imipenem-Cilastatin, Na-Salz)) lieferten keine Hinweise auf durch Imipenem bedingte genetische Veränderungen (4).

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an männlichen und weiblichen Ratten mit Imipenem-Cilastatin (Na-Salz) mit intravenösen Dosen bis zu 80 mg/kg/Tag und mit einer subkutanen Dosis von 320 mg/kg/Tag durchgeführt, was ungefähr der höchsten empfohlenen Humandosis der intravenösen Formulierung basierend auf mg/m^2-Körperoberflächenvergleichen entspricht. Leichte Abnahmen beim fetalen Lebendkörpergewicht waren auf die höchste Dosierungsstufe beschränkt. Andere nachteilige Effekte auf die Fertilität, das reproduktive Verhalten, die fetale Überlebensfähigkeit, das Wachstum oder die postnatale Entwicklung der Jungtiere wurden nicht beobachtet.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Teratogenitätsstudien mit Cilastatin (Natrium)- Dosen von 30, 100 und 300 mg/kg/Tag intravenös verabreicht an Kaninchen und 40, 200 und 1000 mg/kg/Tag subkutan appliziert an Ratten (bis zu ca. 1,9 bzw. 3,2x die empfohlene tägliche maximale Humandosis der intravenösen Formulierung von Imipenem-Cilastatin (Natrium) (50 mg/kg/Tag) auf der Basis einer Körperoberfläche von 1,6 m^2 bei einem Körpergewicht von 60 kg) ergaben keine Hinweise auf nachteilige Effekte auf den Fetus. Keine Anzeichen von Teratogenität wurden bei Kaninchen beobachtet, denen intravenös Imipenemdosen von 15, 30 oder 60 mg/kg/Tag verabreicht worden waren und bei Ratten, die intravenös Imipenemdosen von 225, 450 oder 900 mg/kg/Tag erhalten hatten, was bis zu ca. 0,4 bzw. 2,9x der maximal empfohlenen täglichen Humandosis auf der Basis einer Körperoberfläche von 1,6 m^2 bei einem Körpergewicht von 60 kg bei den beiden Tierarten entspricht.
Teratogenitätsstudien mit Imipenem-Cilastatin (Natrium), bei der das Arzneimittel i.v. in Dosen von 20 und 80 und s.c. in einer Dosis von 320 mg/kg/Tag an trächtige Nagetiere während des hauptsächlichen Zeitraums der Organogenese appliziert wurde, erbrachten keine Hinweise auf Teratogenität. Die Dosen entsprachen bis 0,5x (Mäuse) und 1,0x (Ratten) der höchsten empfohlenen täglichen intravenösen Humandosis auf der Basis einer Körperoberfläche von 1,6 m^2 bei einem Körpergewicht von 60 kg.
Imipenem-Cilastatin (Natrium) erzeugte nach subkutaner Administration von Dosen äquivalent zur üblichen Humandosis der intravenösen Formulierung und höher (1000-4000 mg/Tag) bei trächtigen Kaninchen einen Körpergewichtsverlust, Durchfall und mütterliche Todesfälle. Diese Effekte traten bei vergleichbarer Dosierung von Imipenem-Cilastatin auch bei nicht-trächtigen Kaninchen auf. Diese Unverträglichkeit ist nicht unähnlich mit derjenigen, die mit anderen ß-Lactamantibiotika bei dieser Tierart beobachtet wurden und ist wahrscheinlich auf Veränderungen der Darmflora zurückzuführen.

In einer Teratogenitätsstudie mit trächtigen Cynomolgusaffen (Behandlung im ersten Trimenon: Tag 20-50) erzeugten Imipenem-Cilastatin (Natrium)- Dosen von 40 mg/kg/Tag (intravenöse Bolusinjektion) oder 160 mg/kg/Tag (subkutane Injektion) maternale Toxizität (Emesis, Unlust, Körpergewichtsverlust, Durchfall, Abortionen, einige Todesfälle). Dabei kam es bei der 40 mg i.v. Gruppe bei 7 von insgesamt 11 trächtigen Affen zum Embryonenverlust, während bei der 160 mg s.c. Gruppe bei 5 von insgesamt 14 trächtigen Affen Embryonenverlust auftrat. Hierbei gab es aber keinen Hinweis auf teratogene Effekte in den überlebenden Feten (8). Im Vergleich dazu trat bei nicht-trächtigen Cynomolgusaffen keine signifikante Toxizität bei Imipenem-Cilastatin (Natrium)-Dosen bis zu 180 mg/kg/Tag (subkutane Injektion) auf.
Bei Applikation von Imipenem-Cilastatin (Natrium) (ca. 100 mg/kg/Tag oder ca. 0.6x die höchste empfohlene tägliche Humandosis der intravenösen Formulierung auf der Basis einer Körperoberfläche von 1,6 m^2 /Körpergewicht von 60 kg) an trächtige Cynomolgusaffen mit einer Infusionsrate, die die klinische Anwendung simuliert, traten eine minimale maternale Unverträglichkeit (gelegentliche Emesis), keine maternalen Todesfälle, keine Hinweise auf Teratogenität jedoch eine Zunahme an Embryonenverlusten im Vergleich zu Kontrollgruppen auf: Im Einzelnen wurden je 10 schwangere Affen in aufeinanderfolgenden Zeitintervallen von jeweils 10 Tagen der Schwangerschaft (Tag 21-30, 31-40, 41-50) mit 100 mg Primaxin behandelt. Hierbei kam es zu einem verstärkten Auftreten von embryonalen und fetalen Verlust bei den mit Medikamenten behandelten Affen (7 von 30 Affen, 23%). Dabei wurde bei 4 von 7 Affen mit embryonalem/fetalem Verlust maternale Toxizität beobachtet (8).

Keine nachteiligen Effekte auf die Feten oder die Laktation wurden bei Ratten beobachtet, denen subkutan Imipenem-Cilastatin (Natrium) während der späten Phase der Trächtigkeit in Dosierungen bis zu 320 mg/kg/Tag (ca. äquivalent zur höchsten empfohlenen Humandosis auf der Basis der Körperoberfläche) verabreicht worden war.
Es ist nicht bekannt, ob Imipenem-Cilastatin in die menschliche Muttermilch abgegeben wird (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
1. Trimenon: Geringer Erfahrungsumfang
2./3. Trimenon: Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor, es fehlen aber publizierte Erfahrungen zur Exposition im 1. Trimenon.
Imipenem ist als Arzneimittel nur in Kombination mit Cilastin erhältlich. Imipenem und Cilastin gehen über die Plazenta auf den Fetus über (5).
Tierexperimentell wurde bei schwangeren Affen eine erhöhte Abortrate nach Anwendung von Imipenem beobachtet. Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurden dabei nicht gefunden.
Eine Studie mit 100 Schwangeren, die wegen vorzeitigen Blasensprunges zwischen der 24. und 31. Schwangerschaftswoche Imipenem-Cilastin erhalten hatten, fand keine erhöhte Säuglingssterblichkeit (6). Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Bei Imipenem plus Cilastin wurden in einer Untersuchung durchschnittlich 0,8% Imipenem einer gewichtsbezogenen, i.v. verabreichten Dosis in der Tagesmilchmenge gemessen. Cilastin war in der Milch nicht nachweisbar (7).

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: IMIPENEM CRS, Revised edition no. 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=I0090000

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Imipenem/Cilastatin Actavis, Stand der Information: Januar 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Imipenem, Version 4.0 überarbeitet am 01.02.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Drug package label “PRIMAXIN (imipenem and cilastatin sodium) injection, powder, for solution” [Merck Sharp & Dohme Corp.]. Revised 02/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=23384

(5) Heikkila A, Renkonen O-V, Erkkola R: Pharmacokinetic and transplacental passage of imipenem during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2652-2655.

(6) Ryo E, Ikeya M, Suqimoto M: Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes. J Infect Chemother 2005; 11: 32-6.

(7) Ito K, Izumi K, Takagi H et al. Fundamental and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. Jpn J Antibiot. 1988; 41(11): 1778-1785.

(8) Primaxin i.v. Merck Produktmonographie. http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/PRIMAXIN-PM_E.pdf

8.1.3.3 Meropenem (CAS-Nr. 119478-56-7)

Die Bewertung von Meropenem anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Meropenem	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sa“: aufgrund der Einstufung mit R42 im SDB der Oxoid Ltd.
	Kategorie Sa	

Handelsnamen:
Meronem, Meropenem Sandoz (1), Meropenem Kabi, Mepereost, Paninfect, Reopemest

Applikation:
intravenös

Dosierung:
Erwachsene zwischen 1,5 g bis 6 g täglich, aufgeteilt in 3 Dosen. Normalerweise werden alle 8 Stunden 500 mg oder 1 g Meropenem gegeben, abhängig von der Art und dem Schweregrad der Infektion, der bekannten oder erwarteten Empfindlichkeit der Erreger und dem Allgemeinzustand des Patienten (1).

Einstufung von Meropenemtrihydrat (CAS-Nr. 119478-56-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Meropenemtrihydrat nicht klassifiziert ist (2).

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000 (wasserfrei)
Ratten, dermale LD50: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 : Keine Daten verfügbar
Ein Risiko kanzerogener, mutagener, reproduktionstoxischer, sensibilisierender und narkotischer Wirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Sensibilisierung:
Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion auf Carbapeneme, Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika können auch auf Meropenem überreagieren. (1)
Als unerwünschte Wirkungen sind Störungen des Immunsystems angegeben, in der Häufigkeit sehr selten: Angioödem, Zeichen einer Anaphylaxis. (1)

Einstufung von Meropenem (CAS-Nr. 119478-56-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319

Die Firma OXOID stuft Meropenem (CAS-Nr. 96036-03-2) auf ihrem Sicherheitsdatenblatt (6) wie folgt ein:

Kennzeichnung:
Xn; R42

Letale Dosen:
Orale LD50 (Ratten) > 2.000 mg/kg
dermale LD50 (Kaninchen) > 2.000 mg/kg
inhalative LC50 (Ratte) > 20 mg/Liter/4 h

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In (3, 4) wird erwähnt, dass Kanzerogenitätsstudien nicht durchgeführt worden seien.

Mutagenität:
Genotoxizitätstests mit Meropenem umfassten den Rückmutationstests an Bakterien, CHO-HPRG-Genmutationstest, zytogenetische Untersuchung an kultivierten menschlichen Lymphozyten und den Mausmikronukleustest. Diese Tests ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial von Meropenem (3,4).

Reproduktionstoxizität:
Bis zu einer Dosierung von 120 mg/kg Körpergewicht kam es bei Ratten in der 1. Generation zu keiner Reduktion des Körpergewichtes. Bei einer orientierenden Studie an Affen kam es nach 500 mg/kg Körpergewicht zu einer höheren Inzidenz von Aborten (1).
Reproduktionstoxische Untersuchungen wurden mit Meropenem an Ratten mit Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag und an Cynomolgusaffen mit Dosen bis zu 360 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Dosen entsprachen auf Basis von AUC-Vergleichen ca. 1,8 bzw. 3,7x der menschlichen Exposition bei gewöhnlichen Dosen von 1g alle 8 Stunden. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung oder nachteilige Effekte auf den Fetus durch Meropenem. Jedoch traten bei den Ratten leichte Veränderungen in den fetalen Körpergewichten bei Dosen von 250 mg/kg/Tag (auf Basis von AUC-Vergleichen 0,4x die humane Exposition bei Dosen von 1g alle 8 Stunden) und darüber auf.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B (3, 4).
Es ist nicht bekannt, ob Meropenem in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es nur wenige Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.
In der Datenbank des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie finden sich 9 Kinder aus 8 Schwangerschaften (1 Zwillingsschwangerschaft), die intrauterin mit Meropenem exponiert waren. Bis auf Frühgeburtlichkeit und daraus resultierende Komplikationen waren die Kinder unauffällig, so dass sich aus dieser begrenzten Fallzahl kein Risiko für die ungeborenen Kinder ableiten lässt. Allerdings fand lediglich eine Exposition im 1. Trimenon statt. Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine Erfahrungen.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Meropenem Sandoz® i.v., Stand der Information: März 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). MEROPENEM TRIHYDRATE CRS (CAS-Nr.: 119478-56-79). REVISION 01 08/12/2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0001252

(3) Drug package label “MEROPENEM injection, powder, for solution” [Sandoz Inc.]. Revised: 04/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=41746

(4) Drug package label “MEROPENEM injection, powder, for solution” [Hospira, Inc.]. Revised: 04/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=19498

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Ampicillin, Version 4.3 überarbeitet am 15.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Oxoid Ltd, Sicherheitsdatenblatt, MEROPENEM-Selektiv-Supplement, Ausgabedatum: 01/06/2005. http://www.oxoid.com/pdf/msds/DE/SR0184.pdf

8.1.4. Tetracycline

Wirkungsmechanismus (7):
Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese → Tetracycline hemmen die Proteinsynthese, indem sie die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Akzeptorstellen der 30S-Untereinheit der Ribosomen und damit die Verlängerung der Peptidkette verhindern..

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis für die Gruppe der Tetracycline:

Tetracycline	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sah	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor.
Das Risiko für Zahnverfärbungen bei Exposition nach der 16. Schwangerschaftswoche gilt als erwiesen.
1. Trimenon
Tetracycline gelangen über die Plazenta zum Fetus. Im Tierversuch finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Teilweise wurden Gaumenspalten und Fehlbildungen der Extremitäten beobachtet. Andere tierexperimentelle Studien konnten kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko zeigen.
Beim Menschen ist nach heutiger Erkenntnis ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen durch Tetracyclinanwendung in der Frühschwangerschaft nicht zu erwarten (z.B. 1). In einer Studie wurde eine mögliche Assoziation mit kleinen Fehlbildungen insbesondere Leistenhernien und Hypospadien gesehen (2). Die geringe Anzahl der Kinder mit Fehlbildungen erlaubt keine abschließende Beurteilung.
2./3. Trimenon
Tetracycline gehen mit Calciumionen stabile Chelatverbindungen ein, die sich ab dem fünften Schwangerschaftsmonat bei der Mineralisierung von Zahnanlagen und Knochen anlagern können. Bereits seit den 60er Jahren ist erwiesen, dass es durch pränatale Exposition mit Tetracyclinen zu einer Gelbfärbung der Zähne kommen kann. In der Diskussion waren ebenfalls Schmelzhypoplasien mit erhöhter Kariesanfälligkeit, dies wird aber inzwischen nicht mehr vermutet (3–5). Bei der Therapie Frühgeborener können Tetracycline zu einer reversiblen Wachstumshemmung der langen Röhrenknochen, insbesondere der Fibula führen. Dies wurde bei intrauteriner Exposition auch diskutiert, das Risiko scheint aber nach heutigem Kenntnisstand nicht nennenswert erhöht zu sein.
Mehrere Schwangere erlitten schwere tetracyclinbedingte Leberschäden (z.B. 6). Die meisten Frauen waren wegen einer Pyelonephritis behandelt worden und es wird vermutet, dass eine verminderte

Nierenfunktion zu erhöhten Serumkonzentrationen der Tetracycline und somit zu erhöhter Toxizität geführt hat.
Alle Tetracycline sind ab der 16. Schwangerschaftswoche kontraindiziert, davor gelten sie als Antibiotika der Reserve.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Tetracycline erreichen in der Muttermilch meistens Konzentrationen, die deutlich unter den mütterlichen Plasmawerten liegen. Zusätzlich werden sie durch Bindung an die Calciumionen in der Muttermilch schlechter resorbiert.
Symptome beim Säugling sind nicht beschrieben, insbesondere keine Gelbfärbung der Zähne. Die meisten Autoren halten Stillen unter einer kurzfristigen Therapie mit Tetracyclinen für vertretbar.

Quellen:

(1) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009; 23(1): 18-28.

(2) Heinonen OP et al: Birth Defects and Drugs in Pregnancy Littleton, Publishing Sciences Group, 1977, pp 297-313,435,472, 486.

(3) Porter PJ, Sweeney EA, Golan H, Kass EH. Controlled study of the effect of prenatal tetracycline on primary dentition. Antimicrob Agents Chemother, 1965; 5: 668-671.

(4) Swallow JN. Discoloration of primary dentition after maternal tetracycline ingestion in pregnancy. Lancet 1964, 19; 2(7360): 611-612.

(5) Genot MT, Golan HP, Porter PJ et al. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. J Oral Med 1970, 25 (3): 75-79.

(6) Schultz JC et al: Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. N Engl J Med 1963; 269: 999-1004.

(7) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.762.

8.1.4.1 Doxycyclin (CAS-Nr. 24390-14-5)

Die Bewertung von Doxycyclin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Doxycyclin	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Aknefug DOXY, Antodox, Doxakne, Doxy, Doxyderma, Doxydoc, DoxyHexal, Doxymono, Doxy M-ratiopharm, Doxy S+K, Ligosan Slow Release (11), Neodox, Oraycea, Parocyclin, Periocyclin, Periosan, sowie andere Generika

Applikation:
Oral, intravenös, subgingival

Dosierung:
Die übliche Doxycyclindosis (oral, intravenös) beträgt 200 mg am ersten Behandlungstag (100 mg alle 12 Stunden oder 50 mg alle 6 Stunden, intravenös wird die Tagesdosis auf einmal verabreicht) und danach 100 mg/Tag (als Einzeldosis oder 50 mg alle 12 Stunden). Bei der Behandlung schwerer Infektionen werden 100 mg alle 12 Stunden empfohlen, bei der Behandlung von Syphilis 300 mg/Tag

in Teildosen für mindestens 10 Tage (1, 10), intravenös werden bei schweren Erkrankungen vom 1. Behandlungstag an 4 mg Doxycyclin/kg Körpergewicht verabreicht (10). Zur peridontalen Anwendung in Zahnfleischtaschen (subgingival) wird ein 14 %iges Gel eingesetzt (11).

Einstufung von Doxycyclinhyclat (CAS-Nr. 24390-14-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2, 3):

Kennzeichnung:
Xn; R20/21/22, R63, R64, R36/37/38

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.700
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Doxycyclin kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Fachinformation zu Doxakne tabs Doxycyclin 50 (12):

Erkrankungen des Immunsystems:
Allergische Reaktionen unter Doxycyclin sind gelegentlich (0,1 bis 1%) beobachtet worden. Dazu gehören generalisiertes Exanthem, Erythem, Urticaria, Hautjucken, Erythema exsudativum multiforme, reversible örtliche Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem), Asthma, anaphylaktischer Schock, fixes Arzneimittelexanthem an Genitalien und anderen Körperregionen und eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion mit Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen.

Gelegentlich ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Doxycyclin-Therapie über schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z.B. toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom) berichtet worden. Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock und Herzstillstand. Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Innerhalb der Tetracyclin-Gruppe besteht eine komplette Kreuzallergie.

Eine Photosensitiviät, die sich in einer übersteigerten Sonnenbrand-Reaktion manifestiert, wurde bei einigen Personen beobachtet, die Tetracycline einnahmen (1).

Einstufung von Doxycyclin (CAS-Nr. 24390-14-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319, H-335

Nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (Version 5.0, überarbeitet am 19.12.2012) (13):

Reproduktionstoxizität:
Exposition über den Grenzwert kann gemäss Tierversuchen zu Fortpflanzungsstörungen führen.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Doxycyclin sind nicht durchgeführt worden. Allerdings wurden Hinweise auf onkogene Wirkungen in Ratten mit verwandten Antibiotika (Oxytetracyclin – adrenale und hypophysäre Tumoren) und Minocyclin (Tumoren der Schilddrüse) gefunden (1).

Mutagenität:
Mutagenitätstests sind mit Doxycyclin nicht durchgeführt worden, jedoch wurden positive Ergebnisse in In-vitro-Säugerzelltests für verwandte Antibiotika (Tetracyclin, Oxytetracyclin) berichtet (1).

Reproduktionstoxizität:
In oralen Dosen bis 250 mg/kg/Tag hatte Doxycyclin keine sichtbaren Effekte auf die Fruchtbarkeit von weiblichen Ratten. Effekte auf die männliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie D. Die Verwendung von Arzneimitteln der Tetracyclingruppe während der Zahnentwicklung (letzte Hälfte der Schwangerschaft, Kindheit bis zum Alter von 8 Jahren) kann eine permanente Verfärbung der Zähne verursachen. Schmelzhypoplasien wurden auch beobachtet (1).
Alle Tetracycline bilden stabile Calciumkomplexe in allen Knochen bildenden Geweben. Eine Abnahme der Fibula-Wachstumsrate wurde bei Frühgeborenen beobachtet, denen oral alle sechs Stunden 25 mg/kg Tetracyclin verabreicht worden war. Diese Reaktion war nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel.
Ergebnisse von Tierstudien ergaben Hinweise, dass Tetracycline die Plazenta passieren, in fetalem Gewebe nachgewiesen werden können und toxische Effekte auf den sich entwickelnden Fetus (oft bezogen auf eine Verzögerung der skelettalen Entwicklung) ausüben können. Hinweise auf eine Toxizität auf den Embryo ergaben sich bei Tieren, denen Tetracyclin in der frühen Schwangerschaft verabreicht worden war.
Adäquate Studien zur Kurzzeit-Exposition gegenüber Doxycyclin im ersten Trimester der Schwangerschaft liegen nicht vor. Humandaten zur Bewertung der Effekte einer Langzeittherapie mit Doxycyclin bei schwangeren Frauen, wie sie für die Behandlung einer Anthrax-Exposition vorgeschlagen werden, sind nicht verfügbar. Experten schlussfolgerten aus einem Review publizierter Daten, dass es eher unwahrscheinlich sei, dass therapeutische Dosen ein teratogenes Risiko bergen (die Quantität und Qualität der Daten wurde als begrenzt bis fair bewertet, jedoch nicht als ausreichend angesehen, um ein Risiko auszuschließen). Das Risiko kosmetischer Verfärbungen der Milchzähne durch Doxycyclin sei unbestimmt (Quantität und Qualität der Daten: sehr limitiert).
Eine Fall-Kontrollstudie unter 18515 Müttern von Kindern mit kongenitalen Anomalien und 32804 Müttern von Kindern ohne angeborene Fehlbildungen zeigte eine schwache aber marginal statistisch signifikante Assoziation mit der Gesamtheit der Fehlbildungen und einer Doxycyclin-Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Schwangerschaft. 63 (0,19%) der Kontrollen und 56 (0,30%) der Fälle waren mit Doxycyclin behandelt worden. Dieser Zusammenhang trat nicht auf, wenn sich die Untersuchung auf die Behandlung der Mütter während des Zeitraums der Organogenese (z.B. im zweiten und dritten Monat der Schwangerschaft beschränkte). Eine Ausnahme bildete ein marginaler Zusammenhang mit neuralen Tubendefekten, der auf nur zwei exponierten Fällen beruhte.
In einer kleinen prospektiven Studie unter 81 schwangeren Frauen wurden 43 Frauen für 10 Tage mit Doxycyclin während des frühen ersten Trimesters behandelt. Alle Frauen berichteten, dass ihre exponierten Kinder im Alter von 1 Jahr „normal“ waren.
Tetracycline werden in die Muttermilch abgegeben. Die Effekte langdauernder Expositionen von Säuglingen durch Muttermilch sind nicht bekannt (1).
Das “Pregnancy Team” der FDA listet zusätzlich einige Studien:
In Tierstudien wurde eine erhöhte Häufigkeit skelettaler Anomalien in Assoziation mit maternaler Toxizität unter Nachkommen trächtiger Mäuse beobachtet, nicht jedoch bei Kaninchen, die jeweils mit der 17fachen maximalen Humandosis Doxycyclin behandelt worden waren. Mit Ausnahme skelettaler Anomalien war die Häufigkeit von Fehlbildungen unter den Mäuse- und Kaninchennachkommen nicht erhöht, jedoch verringerte die höchste Dosis in Assoziation mit maternaler Toxizität das fetale Gewicht (Mäuse, Kaninchen) und bei Kaninchen wurden vermehrt fetale Todesfälle beschrieben.
Keine teratogenen Effekte traten unter den Nachkommen trächtiger Mäuse, Ratten und Kaninchen auf, denen die ca. 100fache übliche Humandosis Doxycyclin appliziert worden war.
Eine „non-peer-reviewed“ Anwendungsbeobachtung unter 229101 abgeschlossenen Schwangerschaften ergab für die 1795 Doxycyclin-exponierten Fälle keine Hinweise auf Assoziationen zwischen dem Antibiotikum und 6 untersuchten spezifischen Fehlbildungen (z.B. Defekten des Herzkreislaufsystems, Gaumenspalten, Spina bifida u.a.).

Die meisten Studien zu Doxycyclin in der Schwangerschaft betreffen kurzzeitige Expositionen im ersten Trimester (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
1. Trimenon: Mittlerer Erfahrungsumfang
2./3. Trimenon: Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Tetracycline (Kap. 8.1.4)
In Studien wurde kein nennenswertes Risiko für große Fehlbildungen nach intrauteriner Doxycyclin-Exposition gesehen (z.B. 6–7).
Doxycyclin hat eine geringere Affinität zu Calciumionen als die älteren Tetracycline. Deswegen wird vermutet, dass das Risiko für Zahnverfärbungen bei pränataler Exposition unter Doxycyclin geringer ist. Da nur begrenzte Erfahrungen jenseits des 1. Trimenons vorliegen, kann ein Risiko hierfür jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 4%; M/P-Quotient: 0,3–0,4; orale Bioverfügbarkeit: >90%. Da Doxycyclin nur zu etwas 20% an Calciumionen gebunden wird, ist im Gegensatz zu den älteren Tetracyclinen eine nennenswerte Resorption auch mit der Muttermilch denkbar. Doxycyclin ist in der Stillzeit wegen der bekannten Effekte der Tetracycline kontraindiziert. Bei genauer Betrachtung der Literatur erscheint ein solches Risiko bei einer kurzfristigen Exposition nicht zu bestehen. Die Spiegel in der Muttermilch sind niedrig und die Calciumionen in der Muttermilch vermindern die Resorption, wenn auch nicht so stark wie bei den älteren Tetracyclinen (8–9).

Quellen:

(1) Drug package label „Doxycyclin DOXYCYCLINE capsule“ [Eon Labs, Inc.]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=34703

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Doxycycline hyclate CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=D3000000

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). 6-Epidoxycycline hydrochloride CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=E0500000

(4) FDA, U.S. Food and Drug Administration: Doxycycline (Vibramycin, Monodox, Doryx, Doxy, Atridox, Periodox, Vibra-Tabs) Use by Pregnant and Lactating Women. Prepared by the Pregnancy Team, Food and Drug Administration 10/30/01. http://www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm131011.htm#topoftable

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Doxycyclin, Version 4.2 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. Obstet Gynecol 1997; 89: 524-528.

(7) Horne HW Jr, Kundsin RB. The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies: a prospective study. Int J Fertil 1980; 25: 315-317.

(8) Lutziger H. [Concentration determinations and clinical effectiveness of doxycycline (Vibramycin) in the uterus, adnexa and maternal milk]. Ther Umsch 1969; 26(8): 476-480.

(9) Morganti G, Ceccarelli G, Ciaffi G. Comparative concentrations of a tetracycline antibiotic in serum and maternal milk. Antibiotica. 1968; 6: 216-223.

(10) Rote Liste, Fachinformation Doxycyclin-ratiopharm ® 100 mg Weichkapseln, ratiopharm GmbH, Dezember 2008; Fachinformation Doxycyclin-ratiopharm_ SF (Injektionslösung), ratiopharm GmbH, April 2007; PharmNet.Bund, Fachinformation Doxycyclin-ratiopharm SF Injektionslösung, März 2012. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptFZK#__DEFANCHOR__

(11) PharmNet.Bund, Fachinformation Ligosan Slow Release, Heraeus Kulzer GmbH, Februar 2012. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptFZK#__DEFANCHOR_

(12) Fachinformation zu Doxakne tabs Doxycyclin 50, GALENpharma GmbH, April 2012. https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2012/05/22/2110593/OBFMF862CF2601CD1F55.pdf

(13) Sigma-Aldrich, MSDS Doxycyclin, Version 5.0, überarbeitet am 19.12.2012.

8.1.4.2 Minocyclin (CAS-Nr. 13614-98-7)

Die Bewertung von Minocyclin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Minocyclin	Kategorie 1	Begründung: s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppenbewertung in der TRGS 907.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Aknosan, aknefug Mino, Arestin, Klinomycin, Mi-Riemser, Micy Inpharmco, Minakne, Mino, Minoclir, Minoplus, Skid, Skin-o-Klast, Udima, sowie Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
Die übliche Dosis von Minocyclinhydrochlorid ist anfänglich 200 mg, danach 100 mg alle 12 Stunden. Alternativ anfänglich zwei oder vier 50 mg-Kapseln, danach eine 50 mg-Kapsel viermal am Tag. Die Behandlungsdauer hängt von der Infektion ab, für die Behandlung von Syphilis 10-15 Tage, im Falle von Mycobacterium-marinum-Infektionen erwiesen sich 100 mg alle 12 Stunden für 6-8 Wochen in einer limitierten Anzahl von Fällen als erfolgreich (1).

Einstufung von Minocyclinhydrochlorid (CAS-Nr. 13614-98-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R33, R36/37/38, R63, R64
Reproduktionstoxizität: Kategorie 3: Verdachtskategorie (2)

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.380
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Nausea, Benommenheit, Erbrechen. Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.
Eine Photosensitiviät, die sich in einer übersteigerten Sonnenbrand-Reaktion manifestiert, wurde bei einigen Personen beobachtet, die Tetracycline einnahmen.

Nach der Markteinführung des Antibiotikums wurden Fälle von Anaphylaxie und schwerwiegenden Hautreaktionen bei oraler Gabe von Minocyclin beobachtet.

Einstufung von Minocyclinhydrochlorid (CAS-Nr. 13614-98-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319, H-335

Nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (Version 5.0, überarbeitet am 23.04.2012) (7):

Reproduktionstoxizität:
Gefahr einer angeborenen Missbildung des Fetus möglich

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Die Administration von Minocyclin im Futter führte bei Ratten in Langzeitstudien zur Bildung von Tumoren der Schilddrüse. Minocyclin verursachte weiterhin Schilddrüsenhyperplasien in Ratten und Hunden. Zusätzlich wurde onkogene Aktivität in Ratten mit verwandten Antibiotika, wie Oxytetracyclin (z.B. adrenale, hypophysäre Tumoren) beobachtet.

Mutagenität:
Minocyclin wies kein genotoxisches Potenzial in einer Reihe von Tests auf, einschließlich eines Amestests, eines In-vitro-Säugerzell-Genmutationstests (L5178Y/TK+/- Maus-Lymphom-Test), eines In-vitro-Säugetierchromosomenaberrationstests sowie eines In-vivo-Mikronukleustests in ICR-Mäusen (2).

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Untersuchung der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit und allgemeinen Reproduktion ergaben Hinweise, dass Minocyclin die Fertilität in männlichen Ratten beeinträchtigt (3).
Segment I-Studien (mit denen die Phase der Fertilität und der frühen embryonalen Entwicklung bis zur Implantation erfasst wird) ergaben Hinweise, dass Minocyclin die Fertilität in männlichen Ratten beeinträchtigt (1).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie D.
Adäquate Studien zur Verwendung von Minocyclin während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Minocyclin passiert wie andere Tetracyclinantibiotika die Plazenta und kann Effekte auf den Fetus hervorrufen. Nach der Markteinführung des Antibiotikums sind seltene spontane Berichte über kongenitale Anomalien einschließlich Deformationen an den Extremitäten bekannt geworden. Da nur begrenzte Informationen zu diesen Berichten vorliegen, kann keine Kausalität hergestellt werden (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
1. Trimenon: Mittlerer Erfahrungsumfang
2./3. Trimenon: Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Tetracycline (Kap. 8.1.4)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling bei einer kurzfristigen Therapie.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 1,35%; orale Bioverfügbarkeit: >90%
Es gibt zwei Fallberichte über eine Schwarzverfärbung der Milch nach einer Langzeittherapie mit Minocyclin (5, 6). Es wird vermutet, dass es sich bei den Verfärbungen um Makrophagen handelt, die Eisenchelate von Minocyclin bzw. dessen Derivaten enthalten.

Quellen:

(1) Drug package label “MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE capsule” [Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC]. Revised: 10/2010, Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31111#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Minocycline hydrochloride CRS, Datum: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/search?vSelectName=5&vContains=1&vtUserName=13614-98-7&OK=Search&vTypeCRS=

(3) Drug package label „ARESTIN (minocycline hydrochloride) powder“ [OraPharma, Inc.]. Revised: 04/2010, OraPharma, Inc. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=17954&CFID=64663749&CFTOKEN=7d8b24b55cbf94e2-DB5619CE-B5DA-474F-E999E787594B3872&jsessionid=ca3087a2a8617e63755b

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Minocyclin, Version 4.0 überarbeitet am 08.04.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Basler RSW, Lynch PJ. Black galactorrhea as a consequence of minocycline and phenothiazine therapy. Arch Dermatol. 1985; 121: 417-418.

(6) Hunt MJ, Salisbury ELC, Grace J, Armati R. Black breast milk due to minocycline therapy. Br J Dermatol. 1996; 134:943-944.

(7) Sigma-Aldrich, MSDS Minocyclin, Version 5.0, überarbeitet am 23.04.2012.

8.1.4.3 Oxytetracyclin (CAS-Nr. 79-57-2)

Die Bewertung von Oxytetratcyclin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Oxytetracyclin	Kategorie 1	Begründung: s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907. Oxytetracyclin wird in der Epikutantestreihe der DKG geführt
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Oxytetracyclin-Augensalbe JENAPHARM (8), Tetra-Gelomyrtol (Kombipräparat) (8), Unguentum Oxytetracyclini sowie Generika

Applikation:
Oral, ophthalmisch, dermal (8)

Dosierung:
Zur oralen Anwendung ist Oxytetracyclin nur in Kombination mit Myrtol® verfügbar und es werden 4mal täglich 250mg Oxytetracyclin; 300mg Myrtol®, eingenommen. Am/Im Auge werden Salben und tropffähige Salben angewendet sie sind 1,0%ig, 0,576%ig und 0,5%ig und werden 3- bis 6-mal täglich angewendet. Dermal wird eine 1%ige Salbe 4- bis 5-mal täglich angewendet. (8)

Einstufung von Oxytetracyclin (CAS-Nr. 79-57-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn, N; R36/37/38, R63, R64, R50/53
Reproduktionstoxizität (ungeborenes Kind) Kategorie 3, Verdachtskategorie für mögliche reproduktionstoxische Effekte (1).

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 4.800
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar

Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Oxytetracyclinhydrochlorid (CAS-Nr. 2058-46-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H361d
Reproduktionstoxizität (Kategorie 2)

Einstufung von Oxytetracyclin (CAS-Nr. 79-57-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Acros Organics, Geel, Belgien (5):

Kennzeichnung:
Xn; R36; R63
Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08; Warnung;
H-319, H-361d

Sensibilisierung:
Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) führt Oxytetracyclin in einer Testreihe „Topische Antibiotika“ (2).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien (Fütterungsversuche) mit Oxytetracyclinhydrochlorid wurden vom „US National Toxicology Program (NTP)“ an Mäusen mit Dosen bis zu 1400 mg/kg/Tag und an Ratten mit Dosen bis zu 2000 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei den männlichen und weiblichen Mäusen wurden keine stoffbezogenen neoplastischen und nicht-neoplastischen Veränderungen festgestellt. Bei den Ratten traten bei Fütterung der Verbindung erhöhte Inzidenzen von Phäochromozytomen der Nebenniere in den männlichen Tieren und Adenome der Hirnanhangdrüse bei den weiblichen Tieren auf. Das NTP schlussfolgerte, dass unter den Bedingungen dieser 2 Jahre dauernden Studien die Evidenz für eine Kanzerogenität der Verbindung bei männlichen und weiblichen Ratten zweifelhaft („equivocal“) sei und für männliche und weibliche Mäuse keine Hinweise darauf vorlägen (7).

Mutagenität:
Oxytetracyclinhydrochlorid war in den Salmonella typhimurium-Stämmen TA100, TA1535, TA1537 oder TA98 mit und ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen.
Oxytetracyclinhydrochlorid war nach metabolischer Aktivierung mutagen in L5178Y/TK+-Mauslymphomzellen, ohne metabolische Aktivierung jedoch nicht. In kultivierten Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters bewirkte die Verbindung mit und ohne metabolische Aktivierung eine schwache Induktion von Schwesterchromatidaustauschen jedoch keine chromosomalen Aberrationen.

Reproduktionstoxizität:
Hierzu wurden in älteren Abhandlungen (NTP 1987 (7), WHO 1991(6)) u.a. die folgenden Angaben gefunden:
Bei Hunden, die 0 g/kg, 5 g/kg oder 10 g/kg Oxytetracyclin im Futter erhielten, wurden in der höchsten Dosierung degenerative Veränderungen des Keimepithels der Testes beobachtet. In einer 2. Studie konnten diese Effekte nicht bestätigt werden. Keine Effekte auf das reproduktive Verhalten wurden in einer 2-Generationenstudie bei Ratten beobachtet, bei der 360 mg/kg der Verbindung im Futter

inkorporiert wurde, äquivalent zu einer Dosis von 18 mg/kg Körpergewicht und Tag. Bei Ratten, die die Verbindung oral in Dosen von 48, 240 und 480 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 1 bis 21 der Trächtigkeit erhalten hatten, wurden teratogene Effekte beobachtet. Eine Zunahme der Mortalitätsrate und Anzahl fetaler Resorptionen sowie eine Abnahme der fetalen Ossifikation wurden bei allen getesteten Dosierungen festgestellt. In einer Studie mit Mäusen erzeugte die höchste orale Dosis von 2100 mg/kg Körpergewicht/Tag maternale Toxizität ohne Hinweise auf Teratogenität.
In Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen, bei denen 41 mg/kg Oxytetracyclin intramuskulär appliziert wurde, wurden keine Hinweise auf Teratogenität beobachtet. Jedoch wurde eine erhöhte Anzahl fetaler Resorptionen bei den Kaninchen beobachtet.
Die intramuskuläre Administration der Verbindung an Hunde zu ca. 20 mg/kg Körpergewicht und Tag verursachte skelettale und viszerale Missbildungen bei den Jungtieren. Aufgrund mangelnder Angaben ist die Studie schwer zu bewerten.
Die Injektion von 200 mg/kg Oxytetracyclinhydrochlorid in trächtige Albinoratten resultierte in einer Reduktion der Wurfgröße und der Körpergewichte von Jungtieren, Missbildungen der Feten waren bei behandelten Muttertieren um 11% erhöht. Kontrollfeten wiesen keine Missbildungen auf.
Die Administration von Oxytetracyclinhydrochlorid an Wistar Ratten in Dosen von bis zu 0,48 g/kg (Route unspezifiziert) von Tag 1 bis Tag 21 der Trächtigkeit resultierte in reduzierter Ossifikation der vorderen Extremitäten der Feten und einer erhöhten Resorption von Feten.
Tägliche intramuskuläre Injektionen (41,5 mg/kg) in Ratten an den Tagen 7 bis 18 der Trächtigkeit verursachten keine Effekte im Hinblick auf die Anzahl der Implantationen, die Zahl lebender und normaler Feten, die Anzahl von Resorptionen oder die Fetalgewichte und makroskopisch sichtbaren Fehlbildungen.
In Studien, die für das “National Toxicology Program (NTP)“ der USA durchgeführt wurden, erwies sich Oxytetracyclinhydrochlorid als nicht teratogen, nachdem es mit Getreideöl per Sondenfütterung während der Zeit der Organogenese (Tage 6-15 der Trächtigkeit) in Dosen von 1.325, 1.670, oder 2.100 mg/kg/Tag an trächtige CD-1 Mäuse und 1.200, 1.350 oder 1.500 mg/kg/Tag an trächtige CD-Ratten appliziert worden war. Die beobachteten maternaltoxischen Effekte schlossen Todesfälle und ein reduziertes Körper- und Lebergewicht ein.(3)

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
1. Trimenon: Mittlerer Erfahrungsumfang
2./3. Trimenon: Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Tetracycline (Kap. 8.1.4)
Die Analyse des ungarischen Fehlbildungsregisters zeigte nach Exposition im zweiten oder dritten Schwangerschaftsmonat eine mögliche Assoziation mit Neuralrohrdefekte und Gaumenspalten (9). Andere Untersuchungen konnten das nicht bestätigen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 50%
Einzelfallberichte zeigten keine Auffälligkeiten der unter Oxytetracyclin gestillten Kinder (10).

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). OXYTETRACYCLINE CRS. Revised edition no: 6, Date: 10 / 12 / 2009, Supersedes: 7/4/2008. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=O0400000

(2) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG): Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/index.html

(3) NTP-Study Reports: Abstract for TR-315 – OxytetracyclineHydrochloride (CASRN 2058-46-0), Toxicology and Carcinogenesis Studies of Oxytetracycline Hydrochloride (CAS No. 2058-46-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=0707C74D-D42D-F656-2C923295CBA23D5A

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Oxytetracyclin, Version 5.1 überarbeitet am 27.11.2012.

(5) Acros Organics, Geel, Belgien. Safety data sheet, Oxytetracycline CAS- Nr. 79-57-2. Revision Date 16-Nov-2010. http://www.acros.be/DesktopModules/Acros_Search_Results/Acros_Search_Results.aspx?search_type=ProductNumber&SearchString=25770

(6) Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991, nos 694-705 on INCHEM. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je06.htm

(7) National Toxicology Program, Technical Report Series No. 315, Toxicology and carcinogenesis studies of Oxytetracycline Hydrochloride (CAS NO. 2058-46-0) in F344/N rats and B6C3Fi mice (feed studies), P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709; January 1987, NIH Publication No. 87-2571. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr315.pdf

(8) Rote Liste http://www.rote-liste.de/, Fachinformation Tetra-Gelomyrtol®, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Januar 2011, Fachinformation Oxytetracyclin-Augensalbe JENAPHARM, mibe GmbH Arzneimittel, Mai 2009.

(9) Czeizel AE, Rockenbauer M: A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88: 27-33.

(10) Gruner JM. [The excretion of terramycin and tetracycline in human milk]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1955; 15: 354-360.

8.1.4.4 Tetracyclin (CAS-Nr. 64-75-5)

Die Bewertung von Tetratcyclin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Tetracyclin	Kategorie 1	Begründung: s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline“. „Sah“: Einstufung aufgrund der Gruppeneinstufung in der TRGS 907.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Imex (Salbe) (4), Tefilin, sowie Generikum

Applikation:
Oral, dermal

Dosierung:
Gewöhnlich 1 g am Tag, 2 x täglich 500 mg oder 4 x täglich 250 mg. Höhere Dosen wie 4 x täglich 500 mg können für schwerwiegende Infektionen oder Infektionen, die auf die geringeren Dosen nicht ansprechen, benötigt werden (1). Dermal wird eine 3%ige Salbe 1-3 mal täglich angewendet (4).

Einstufung von Tetracyclinhydrochlorid (CAS-Nr. 64-75-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63, R64, R36/37/38
Reproduktionstoxizität: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen, Kategorie 3: Verdachtskategorie.

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 6.443
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar
Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Eine Photosensitiviät, die sich in einer übersteigerten Sonnenbrand-Reaktion manifestiert, wurde bei einigen Personen beobachtet, die Tetracycline einnahmen.

Einstufung von Tetracyclin (CAS-Nr.64-75-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319, H-335

Nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (Version 5.0 überarbeitet am 24.10.2012) (5):

Reproduktionstoxizität:
Gefahr einer angeborenen Missbildung des Fetus möglich.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien werden derzeit durchgeführt, um das kanzerogene Potenzial von Tetracyclinhydrochlorid zu bestimmen. Einige verwandte Antibiotika (Oxytetracyclin, Minocyclin) wiesen onkogene Aktivität in Ratten auf.

Mutagenität:
In zwei In-vitro-Säugerzelltestsystemen (L51784 Maus-Lymphom-Zellen und Lungenzellen des Chinesischen Hamsters) waren mutagene Wirkungen bei Konzentrationen von 60 und 10 µg/ml Tetracyclinhydrochlorid nachweisbar.

Reproduktionstoxizität:
Bei weiblichen und männlichen Ratten, die täglich die 25fache Humandosis Tetracyclinhydrochlorid über das Futter erhielten, traten keine Effekte auf die Fruchtbarkeit auf.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie D.
Tetracyclinantibiotika können während der Zahnentwicklung (letzte Hälfte der Schwangerschaft, Kindheit bis zum Alter von 8 Jahren) eine permanente Verfärbung der Zähne verursachen. Schmelzhypoplasien wurden auch beobachtet.
Alle Tetracycline bilden stabile Calciumkomplexe in allen Knochen bildenden Geweben. Eine Abnahme der Fibula-Wachstumsrate wurde in Frühgeborenen beobachtet, denen oral alle sechs Stunden 25 mg/kg Tetracyclin verabreicht worden war. Diese Reaktion war nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.
Ergebnisse von Tierstudien gaben Hinweise, dass Tetracycline die Plazenta passieren, in fetalem Gewebe nachgewiesen werden können und toxische Effekte auf den sich entwickelnden Fetus (oft bezogen auf eine Verzögerung der skelettalen Entwicklung) aufweisen können. Hinweise auf eine Toxizität auf den Embryo ergaben sich bei Tieren, denen Tetracyclin in der frühen Phase der Trächtigkeit verabreicht worden war (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
1. Trimenon: Hoher Erfahrungsumfang
2./3. Trimenon: Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Tetracycline (Kap. 8.1.4)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,6%; M/P-Quotient: 0,58–1,28; orale Bioverfügbarkeit: >75%
Im Serum fünf gestillter Kinder, deren Mütter Tetracyclin einnahmen, ließ sich die Substanz nicht nachweisen.

Quellen:

(1) Drug package label "TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE capsule" [Rebel Distributors Corp], Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=33465

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE CRS. Revised edition no. 6, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=T0600000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Tetracyclin, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Rote Liste http://www.rote-liste.de/, Imex Fachinformation, Merz Pharmaceuticals GmbH, Juni 2006.

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Tetracyclin, Version 5.0 überarbeitet am 24.10.2012.

8.1.4.5 Tigecyclin (CAS-Nr. 220620-09-7)

Die Bewertung von Tigecyclin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Tigecyclin	Kategorie 1	Begründung: s. Gruppenbeschreibung „Tetracycline". „Sah": Einstufung aufgrund der Gruppenbewertung in der TRGS 907.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Tygacil (1)

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Erwachsene: Einer Anfangsdosis von 100 mg folgt alle 12 Stunden eine Dosis von 50 mg (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Tigecyclin (CAS-Nr. 220620-09-7) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Tigecyclin (CAS-Nr. 220620-09-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Wyeth (5):

Kennzeichnung:
Xi, N; R36/52/61/64

Einstufung von Tigecyclin (CAS-Nr. 220620-09-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (1):

Kennzeichnung:
Xn, N; R36, R52, R61, R64
Augenreizung (Kategorie 2); Reproduktionstoxizität (Kategorie 1B)
Piktogramm GHS 07, GHS 08, Signalwort „Gefahr", Gefahrenbezeichnungen: H319, H360 (6).

Bei mit Tigecyclin behandelten Patienten wurde über alle klinischen Studien der Phasen III und IV hinweg eine erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zu mit Vergleichsarzneimitteln behandelten Patienten beobachtet. In einer gepoolten Analyse aller 13 Phase III und IV Studien, die ein

Vergleichspräparat einschlossen, traten Todesfälle bei 4,0% (150/3788) der mit Tigecyclin und bei 3,0% (110/3646) der mit Vergleichspräparaten behandelten Patienten auf, resultierend in einer unadjustierten Risikodifferenz von 0,9% (95% KI 0,1, 1,8). In einer gepoolten Analyse dieser Studien, basierend auf einem «Random effects»-Modell mit Studiengewichtung, betrug eine adjustierte Risikodifferenz zwischen mit Tigecyclin oder einem Vergleichspräparat behandelten Patienten bezüglich Gesamtmortalität 0,6% (95% KI 0,1, 1,2). Eine Ursache dafür konnte nicht bestimmt werden (2).

Sensibilisierung:
Es liegen Berichte über Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf bei der Anwendung von Tigecyclin vor.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden (3,4).

Mutagenität:
In einer Batterie von Tests wurde kein mutagenes oder klastogenes Potenzial festgestellt. Die Testbatterie umfasste einen In-vitro-Chromosomenaberrationstest mit Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), einen In-vitro-Test auf Vorwärtsmutationen in CHO-Zellen (HGRPT- locus), In-vitro-Tests auf Vorwärtsmutationen in Maus-Lymphom-Zellen und einen In-vivo-Mausmikronukleustest (4).

Reproduktionstoxizität:
Tigecyclin übte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität von Ratten bei Expositionen bis zum 5fachen der täglichen Humandosis basierend auf AUC-Vergleichen (28 µg •h/ml bei 12 mg/kg/Tag) auf. In weiblichen Ratten traten keine stoffbezogenen Effekte auf die Ovarien oder den Sexualzyklus bei Expositionen bis zum 5fachen der täglichen Humandosis basierend auf AUC-Vergleichen auf (4).
Wie aus einem Europäischen öffentlichen Bereitstellungsbericht (EPAR) hervorgeht, zeigen Ergebnisse aus Tierstudien, dass Tigecyclin plazentagängig ist und im fetalen Gewebe nachgewiesen werden kann. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden ein vermindertes Körpergewicht der Feten bei Ratten und Kaninchen (zusammen mit einer Verzögerung der Knochenbildung) und eine erhöhte Inzidenz von Aborten bei Kaninchen beobachtet. Tigecyclin erwies sich bei Ratten und Kaninchen als nicht-teratogen.
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tigecyclin bei Schwangeren vor. Tierstudien haben gezeigt, dass die Gabe von Tigecyclin während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fetus führen kann. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Wie auch Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe kann Tigecyclin beim Fetus in der letzten Hälfte der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren zu dauerhaften Zahnschäden (Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes) und zu einer Verzögerung der Knochenbildung führen. Das ergibt sich aus der Anreicherung in den Geweben mit einem hohen Kalziumgehalt und der Bildung eines Calciumchelatkomplexes. Tigecyclin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In Tierstudien wird Tigecyclin in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden (3).
Auf einem “Drug package label” für “TYGACIL (tigecycline) injection, powder, lyophilized, for solution” [Wyeth Pharmaceuticals Company] (4) wird die Verbindung in die FDA-Schwangerschaftskategorie D eingestuft.
Die Administration von Tigecyclin war bei Ratten und Kaninchen assoziiert mit leichten Reduktionen der Fetalgewichte und einer erhöhten Inzidenz kleinerer Skelettanomalien (Verzögerungen der Knochenbildung) bei Expositionen, die 5x und 1x der täglichen Humandosis basierend auf AUC (28 µg•h/ml und 6 µg•h/ml bei 12 und 4 mg/kg/Tag) entsprachen. Eine erhöhte Inzidenz eines Fetenverlusts wurde bei maternaltoxischen Dosen in Kaninchen beobachtetet mit Expositionen äquivalent zur Humandosis (4).
Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Siehe Tetracycline (Kap. 8.1.4)

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Tigecyclin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Tygacil®, PFIZER, Stand der Information: August 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Pfizer Pharma GmbH: Wichtiger Sicherheitshinweis, Einschränkung aller Anwendungsgebiete von TYGACIL (Tigecyclin) aufgrund erhöhter Mortalität in klinischen Studien. 17.03.2011. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110317.pdf

(3) Europäisch öffentlicher Bereitstellungsbericht, Tycacil: EPAR- Product Information, 01/07/2010, Tygacil - EMEA/H/C/000644 -II/0033. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf

(4) Drug package label "TYGACIL (tigecycline) injection, powder, lyophilized, for solution" [Wyeth Pharmaceuticals Company, a subsidiary of Pfizer Inc.]. Revised: 01/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=38981&CFID=20508242&CFTOKEN=70d00e3735e4c77f-52D15001-0F10-881B-10F260A6F150211B&jsessionid=ca30cf48f8698781f334

(5) Fa. Wyeth, Philadelphia, USA, Safety Data Sheet; European Format, Preparation Date: 09-Jul-2007. Revision Date 08-Dec-2000, Product Name Tygacil 150, Common Name Tygacil (Tigecycline) for injection. http://www.irazoo.com/ViewSite.aspx?q=Tygacil+MSDS&Page=&irp=&Site=http://media.pfizer.com/files/products/material_safety_data/WP00125.pdf

(6) Fa. Sigma Aldrich, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 02.06.2011, Produktname: Tigecycline hydrate (CAS-Nr. 220620-09-7). http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

8.1.5. Makrolide und Clindamycin

Wirkungsmechanismus:
Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese →
Makrolide (6): Durch reversible Bindung an den 23S-rRNA-Baustein der 50S-Einheit der Ribosomen hemmen Makrolid-Antibiotika die Proteinsynthese in der Elongationsphase.
Clindamycin (7): Clindamycin hemmt die Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen.

Die Bewertung der Makrolide (ohne Clindamycin) anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Gruppenergebnis:

Makrolide	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": Einstufung aufgrund der Gruppenbewertung in der TRGS 907.
	Kategorie Sah	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Anmerkung: Es wird nur die Gruppe der Makrolide beurteilt. Auf Clindamycin wird unter der Einzelsubstanz (A.5.3) eingegangen.

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Makrolide passieren die Plazenta und gehen auf den Feten über. Sie sind in der Regel in der Amnionflüssigkeit in deutlich niedrigeren Konzentrationen als im Serum nachweisbar. Im Tierversuch wurden teilweise teratogene Effekte gesehen.
Eine Reihe von Studien mit insgesamt mehreren hundert exponierten Schwangeren fanden keine Hinweise auf ein erhöhtes embryo- oder fetotoxisches Risiko (z.B. 1–2). Lediglich eine große schwedische Studie fand nach Erythromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft eine erhöhte Rate an kardialen Fehlbildungen und Pylorusstenosen (siehe Kap. 8.1.5.4 Erythromycin).
Makrolide gelten als sichere Antibiotika in der Schwangerschaft und werden primär empfohlen, wenn Penicilline oder Cephalosporine nicht gegeben werden können (z.B. bei Allergie).

Stillzeit:
Zusammengefasst gibt es keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Der Zusammenhang zwischen Makrolid-Exposition über die Muttermilch und Pylorusstenose wird immer wieder diskutiert. Ein kausaler Zusammenhang ist bisher jedoch nicht erwiesen (3–5). Ein relativ geringer Übergang der Wirkstoffe in die Muttermilch und der Einsatz in der Neonatologie sprechen zumindest gegen ein hohes Risiko. Makrolide gelten seit langem als Antibiotika der Wahl für die Stillzeit.

Quellen:

(1) Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides" A prospective multi-center observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141: 31-34.

(2) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 1999, 13: 531-536.

(3) Skriver MV, Sorensen HT, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schonheyder HC: Risk of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis after Maternal Postnatal Use of Macrolides. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003 Aug; 12(Suppl 1): S2.

(4) Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. Scand J Infect Dis. 2003; 35: 104-106.

(5) Goldstein LH, Berlin M, Tsur L et al. The safety of macrolides during lactation. Breastfeed Med. 2009; 4: 197-200.

(6) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.763.

(7) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.766.

8.1.5.1 Azithromycin (CAS-Nr. 83905-01-5)

Die Bewertung von Azithromycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Azithromycin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": R42/43 nach Sicherheitsdatenblatt des EDQM und Einstufung nach TRGS 907
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Azithrobeta, Azyter Augentropfen (7), Ultreon, Zithromax, sowie Generika

Applikation:
Oral, ophthalmisch

Dosierung:
Oral: Durch Chlamydien bedingte Infektionen der Harnwege und Geschlechtsorgane: Einmaldosis 1 g. Alle anderen Indikationen: 1.–3. Tag: einmal täglich 500 mg (1,2,6).
Ophthalmisch: lokale antibakterielle Behandlung der Konjunktivitis, die durch empfindliche Stämme verursacht wird. 1,4%ige Augentropfen werden 2mal täglich über 3 Tage in den Fornix conjunctivae eingebracht (7)

Einstufung von Azithromycin (CAS-Nr. 83905-01-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (3):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 2.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen. Kann durch Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Azithromycin (CAS-Nr. 83905-01-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden (4).

Mutagenität:
Azithromycin zeigte kein mutagenes Potenzial in Standardlabortests: Maus-Lymphom-Test, Test auf klastogene Wirkung in humanen Lymphozyten und im Knochenmark der Maus (4).

Reproduktionstoxizität:
Eine Beeinträchtigung der Fertilität durch Azithromycin wurde nicht gefunden (4).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an Ratten und Mäusen bei moderat material toxischen Dosen (z.B. 200 mg/kg/Tag) durchgeführt. Diese Dosen wurden basierend auf mg/m^2 auf das 4 bzw. 2fache der humanen täglichen Humandosis von 500 mg geschätzt. In den Tierstudien wurden keine Hinweise auf Beeinträchtigungen des Fetus durch Azithromycin festgestellt. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor (4).
Nach einer anderen Quelle (1) wurden in Tierexperimenten bezüglich einer Embryotoxizität bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag leichte Verzögerungen der mütterlichen Körpergewichtszunahme und der fetalen Ossifikation. In der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Ratten leichte Retardierungen ab 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (Verzögerungen der physischen Entwicklung und des Reflexverhaltens).
Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, wenn dies nicht klar notwendig ist.
Es ist nicht bekannt, ob Azithromycin in die menschliche Milch abgegeben wird.

Sonstiges:
In Tierstudien wurde eine Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidanreicherung) in einigen Geweben von Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet, denen multiple Dosen von Azithromycin verabreicht worden waren. Diese wurden in zahlreichen Organsystemen nachgewiesen, wie Augen, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und Pankreas bei Hunden, die, basierend auf mg/m^2 annähernd der empfohlenen Humandosis entsprachen und in Ratten ein Sechstel der empfohlenen Humandosis. Dieser Effekt erwies sich nach dem Absetzen von Azithromycin als reversibel. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist für Tiere und Menschen unbekannt (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Mehrere Studien fanden keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko nach Azithromycin- Exposition in der Schwangerschaft (z.B. (8)).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 5%; orale Bioverfügbarkeit: 37%

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Azithromycin Pfizer, Stand der Information: Juli 2011. http://www.kompendium.ch/mpro/mnr/21238/html/de

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Patienteninformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®; Azithromycin Pfizer Filmtabletten. http://www.kompendium.ch/mpub/pnr/1145553/html/de

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Azithromycin CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000306

(4) Drug package label “AZITHROMYCIN powder, for suspension“ [Eon Labs, Inc.]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=34509

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Azithromycin, Version 4.2 überarbeitet am 05.01.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Rote Liste http://www.rote-liste.de/, Fachinformation Azithromycin STADA® 250mg/500mg Filmtabletten, STADApharm GmbH, Januar 2011.

(7) PharmNet.Bund, Fachinformation Azyter Augentropfen, Théa Pharma GmbH, Dezember 2010. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptFZK#__DEFANCHOR__

(8) Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson, AR: Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth. 2006; 6: 18.

8.1.5.2 Clarithromycin (CAS-Nr. 81103-11-9)

Die Bewertung von Clarithromycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Clarithromycin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Clarithromycin wird auf „3“ gesetzt, da die reproduktionstoxikologischen Eigenschaften vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie mit 3 (kein nennenswertes embryo- oder fetotoxisches Risiko) bewertet worden sind. „Sah“ wegen Gruppeneinstufung gemäß TRGS 907
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Biaxin HP, Clarilind, Clarithrobeta, Klacid, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
500 mg alle 12 Stunden oder 2x 500 mg alle 24 Stunden über einen Zeitraum von 14 Tagen angegeben, oral wie i.v. (1).

Einstufung von Clarithromycin (CAS-Nr. 81103-11-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R52

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.270
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung beeinflusst das zentrale Nervensystem, kann Herzkrankheiten, Schäden an den roten Blutzellen (hämolytisches Agens) verursachen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen. Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Clarithromycin (CAS-Nr. 81103-11-9) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Clarithromycin liegen nicht vor (1).

Mutagenität:
Die folgenden In-vitro-Mutagenitätstests wurden mit Clarithromycin durchgeführt:
Salmonella-Mutagenitätstest nach metabolischer Aktivierung,
“Bacterial Induced Mutation Frequency Test”,
In-vitro-Chromosomenaberrationstest,
Test auf DNA-Synthese in Rattenhepatozyten,
Maus-Lymphom-Test,

Dominant-Letal-Test an der Maus (in Quelle fälschlicherweise als In-vitro-Test gelistet),
Mikronukleustest an der Maus.
Alle Tests waren negativ mit Ausnahme des In-vitro-Chromosomenaberrationstests, der in einem von zwei Tests positiv war.
Der Amestest mit Clarithromycinmetaboliten ergab negative Ergebnisse (1).

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Fertilitätsbeeinträchtigung und Reproduktionstoxizität zeigten, dass tägliche Dosen bis 160 mg/kg/Tag (1,3fach die empfohlene maximale Humandosis basierend auf mg/m^2) bei männlichen und weiblichen Ratten keine adversen Effekte auf den Sexualzyklus, die Fruchtbarkeit, den Geburtsvorgang, die Anzahl und Lebensfähigkeit der Nachkommen verursachen. Der Plasmaspiegel in Ratten war nach Dosen von 150 mg/kg/Tag 2fach höher als die humanen Serumspiegel.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Allgemein wird davor gewarnt, Clarithromycin bei schwangeren Frauen einzusetzen, da die Verbindung nachteilige Effekte auf die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung in Affen, Ratten, Mäusen und Kaninchen bei Plasmaspiegeln gezeigt hat, die 2-17fach den Serumspiegeln von mit der empfohlenen Maximaldosis behandelten Menschen entsprechen.
In Affen, denen 150 mg/kg/Tag Clarithromycin verabreicht worden war, betrugen die Plasmaspiegel das 3fache der humanen Serumspiegel. Bei oraler Gabe von 150 mg/kg/Tag (2,4fach die empfohlene maximale Humandosis basierend auf mg/m^2) erzeugte Clarithromycin einen Embryonenverlust. Dieser Effekt wurde einer signifikanten maternalen Toxizität des Arzneimittels bei dieser Dosis zugeschrieben.
In Kaninchen trat in utero ein Verlust von Feten bei intravenösen Dosen von 33 mg/m^2 auf, die 17fach geringer waren als die vorgeschlagenen maximalen täglichen oralen Humandosen.
Vier Teratogenitätsstudien an Ratten (drei mit oralen Dosen und eine mit intravenösen Dosen bis zu 160 mg/kg/Tag, verabreicht während des hauptsächlichen Zeitraums der Organogenese) und zwei Studien an Kaninchen mit oralen Dosen bis zu 125 mg/kg/Tag (ca. 2fach die empfohlene maximale Humandosis basierend auf mg/m^2) oder mit intravenösen Dosen von 30 mg/kg/Tag, die während der Trächtigkeitstage 6 bis 18 verabreicht wurden, ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Clarithromycin. Zwei zusätzliche Studien an einem anderen Rattenstamm ergaben unter ähnlichen Bedingungen und mit vergleichbaren oralen Dosierungen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag, die während der Trächtigkeitstage 6-15 verabreicht worden waren, eine niedrige Inzidenz von kardiovaskulären Anomalien. Der Plasmaspiegel nach der oralen Dosis von 150 mg/kg/Tag betrug das 2fache der humanen Serumspiegel.
Vier Mäusestudien ergaben eine variable Inzidenz von Gaumenspalten nach oraler Verabreichung von 1000 mg/kg/Tag Clarithromycin während der Trächtigkeitstage 6-15 (2 und 4fach die empfohlene maximale Humandosis basierend auf mg/m^2). Gaumenspalten wurden auch bei 500 mg/kg/Tag gesehen. Die 1000 mg/kg/Tag-Dosis resultierte in Plasmaspiegel, die das 17fache der humanen Serumspiegel ausmachten.
Bei Affen führte eine orale Dosis von 70 mg/kg/Tag (ca. äquivalent zu der empfohlenen maximalen Humandosis basierend auf mg/m^2) zu einer fetalen Wachstumsverzögerung bei Plasmaspiegeln, die 2fach der humanen Serumspiegel entsprachen.
Adäquate und kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Es ist nicht bekannt, ob Clarithromycin in die menschliche Muttermilch abgegeben wird. Es ist bekannt, dass Clarithromycin in die Milch laktierender Tiere abgegeben wird und andere Arzneimittel dieser Klasse in die Muttermilch abgegeben werden. Vorentwöhnte Ratten, die indirekt via der Milch von Müttern exponiert waren, die mit 150 mg/kg/Tag Clarithromycin über 3 Wochen behandelt worden waren, wurden nicht negativ beeinflusst, obwohl die Daten auf höhere Arzneimittelspiegel in der Milch als im Plasma hinwiesen (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang
Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Die im Tierversuch beobachteten teratogenen Effekte konnten beim Menschen in Studien mit insgesamt mehreren hundert im 1. Trimenon exponierten Schwangeren nicht bestätigt werden (z.B. 4–5).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 2,7%; M/P-Quotient: >1; orale Bioverfügbarkeit: >50%

Quellen:

(1) Drug package label "CLARITHROMYCIN tablet" [Physicians Total Care, Inc.]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=35156

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Clarithromycin CRS. Revised edition no: 3, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000320

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Clarithromycin, Version 4.1 überarbeitet am 01.07.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, Mastroiacova P, Mazzone T, Matsui D, Koren G: A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am J Perinatol 1998; 15: 523-525.

(5) Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. Pharcoepidemiol Drug Saf 2000; 9: 549-556.

8.1.5.3 Clindamycin (CAS-Nr. 18323-44-9)

Die Bewertung von Clindamycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Clindamycin	Kategorie 3	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Basocin Akne-Gel, Clin-Sanorania, Clinda, Clinda-saar, Clindabeta, Clindakne, Clindamycin Sandoz (1), Clindasol, Clindastad, Dalacin, Dentomycin, Duac Akne Gel, Jutaclin, Sobelin, Turimycin, Zindaclin (11), sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös, dermal

Dosierung:
Im Allgemeinen beträgt die Tagesdosis für Erwachsene zwischen 600 und 1800 mg (1, 2). Zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris wird ein 1%iges Gel einmal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen (11).

Einstufung von Clindamycinphosphat (CAS Nr. 24729-96-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (3):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.832
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigungen, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Clindamycinhydrochlorid (CAS-Nr. 21462-39-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (4):

Kennzeichnung:
Xn; R63, R36, R43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.193
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Schädigungen der Leber, Gastrointestinale Störungen.

Sensibilisierung:
Kann durch Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Clindamycinhydrochlorid (CAS-Nr. 21462-39-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Einstufung von Clindamycinphosphat (CAS-Nr. 24729-96-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (7):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Bestimmung des karzinogenen Potenzials sind mit Clindamycin nicht durchgeführt worden (2,5).

Mutagenität:
Die durchgeführten Tests zur Genotoxizität beinhalteten einen Mikronukleustest bei Ratten und einen Amestest mit Salmonella. Beide Tests waren negativ (2,5).

Reproduktionstoxizität:

Fertilitätsuntersuchungen bei Ratten mit oralen Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (ca. 1,1x die höchste für erwachsene Menschen empfohlene Dosis basierend auf mg/m²) zeigten keine Effekte auf die Fertilität oder die Paarungsbereitschaft (2,5).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Mäusen mit oralen Dosen von Clindamycin von bis zu 600 mg/kg/kg (3,2x bzw. 1,6x die höchste empfohlene Dosis für Erwachsene basierend auf mg/m^2) erbrachten keine Hinweise auf Teratogenität. Allerdings liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor.
Es liegen Berichte vor, nach denen Clindamycin in Konzentrationen von 0,7 bis 3,8 µg/ml in der Muttermilch nachgewiesen werden konnte (5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Clindamycin ist plazentagängig.
Im Tierversuch wurden weder Fehlbildungen noch andere unerwünschte Effekte beobachtet. In einer Studie mit 16 Schwangeren, die im 1. Trimenon Clindamycin eingenommen hatten, wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte festgestellt (8). Eine Studie mit 244 Schwangeren, die im 2. Trimenon wegen bakterieller Vaginose oral mit Clindamycin behandelt wurden, fand eine geringere Rate an Fehlgeburten und Frühgeburtlichkeit gegenüber einer Vergleichsgruppe, die ein Placebo erhalten hatte (9). Clindamycin gilt in der Schwangerschaft als Antibiotikum der Reserve und darf bei kritischer Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit:
Zusammengefasst gibt es keine Hinweise auf ein hohes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 1,6%; ca. 2,85% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 20 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,47; orale Bioverfügbarkeit: >90%
Ein Fallbericht beschreibt eine hämorrhagische Enteritis bei einem Säugling, der unter Clindamycin und Gentamicin gestillt wurde. Die Symptomatik besserte sich spontan, nachdem das Stillen unterbrochen wurde, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht belegt (10).

Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Patienteninformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®; Clindamycin Sandoz®.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=pi#7740

(2) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Clindamycin [phosphat] Sandoz® i.v./i.m. Injektionslösung, Clindamycin [phosphat] Sandoz® i.v./i.m. Injektionslösung Clindamycin Sandoz® Kapseln. Stand der Information: Dezember 2009.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi#7150

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: CLINDAMYCIN PHOSPHATE CRS. Revised edition no: 5, Date: 17 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C2269000

(4) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE CRS. Revised edition no: 6, Date: 17 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C2250000

(5) Drug Package Label “CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE capsule” [Contract Pharmacy Services-PA]. Revised: 08/2010 http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22249

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Clindamycinhydrochlorid, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Sigma-Aldrich, MSDS Clindamycinphosphat, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(8) Ou M-C, Pang C-C, Chen F-M et al: Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 753-756.

(9) Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 983-988.

(10) Mann CF: Clindamycin and breast-feeding. Pediatrics 1980; 66: 1030-1031.

(11) PharmNet.Bund, Fachinformation ZINDACLIN, Crawford Healthcare Ltd, Januar 2007. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptFZK#__DEFANCHOR__

8.1.5.4 Erythromycin (CAS-Nr. 114-07-8)

Die Bewertung von Erythromycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

<table>
<tr><td rowspan="2">Erythromycin</td><td>Kategorie 3</td><td rowspan="2">Begründung: 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.</td></tr>
<tr><td>Kategorie Sah</td></tr>
</table>

Handelsnamen:
Aknederm, Aknefug, Aknemycin (4), Ecolicin (Kombipräp.)(4), Ery, Eryaknen, Erybeta, Erycinum, Erydermec, Eryhexal, Erykanen, Erysec, Erythro-CT, Erythrocin-ES (3), Inderm (4), Infectomycin, Paediathrocin, Sanasepton, Septix, Stiemycine, Generika

Applikation:
Oral, ophthalmisch, intravenös, dermal

Dosierung:
Die übliche Dosis ist 250 mg 4x am Tag. Entsprechend der Schwere der Infektion kann die tägliche Dosis auf 4 g erhöht werden, dabei sollten dann die Einzeldosen 1g nicht überschreiten (1). Dermal werden 1%ige bis 4%ige Lösungen und Gele 2mal täglich angewendet. Augensalben und -tropfen sind 0,5%ig (Kombipräparate: 5ml Lösung enthalten: 37,149 mg Erythromycinlactobionat (entspr. 25,0 mg Erythromycin) und 59,500 mg Colistimethat-Natrium (entspr. 25,0 mg Colistin) und werden alle 3 Stunden angewendet. (4)

Einstufung von Erythromycin A (CAS-Nr. 114-07-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 4.600
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Kann durch Einatmen und Hautkontakt Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Erythromycin (CAS-Nr. 114-07-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitige (2 Jahre dauernde) orale Studien an Ratten mit Erythromycin Base ergaben keine Hinweise auf eine tumorigene Wirkung (1).

Mutagenität:
Mutagenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden (1). Nach Angaben einer Fachinformation des Arzneimittelkompendiums (CH) für Erythrocin®/- ES der Fa. PRO CONCEPTA ZUG (Erythromycinum ut Erythromycin ethylsuccinas) (Prodrug Erythromycinethylsuccinat) zeigten Studien zur Mutagenität kein genotoxisches Potenzial (3).

Reproduktionstoxizität:
Es wurden keine sichtbaren Effekte auf die Fruchtbarkeit von weiblichen und männlichen Ratten beobachtet, die mit Futter ernährt wurden, welches bis zu 0,25% Erythromycin (Base) enthielt (1).
Es konnte keine erkennbare Wirkung auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten beobachtet werden, denen über Magensonde 700 mg/kg/Tag Erythromycin Base verabreicht worden war (3).
Keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität wurden beobachtet, nachdem trächtigen Ratten und Mäusen bzw. trächtigen Kaninchen 700 mg/kg/Tag (14fache humane Dosis) bzw. 125 mg/kg/Tag (2,5fache humane Dosis) Erythromycin Base über Magensonde verabreicht worden war.
Eine leichte Reduktion des Geburtsgewichts wurde festgestellt, nachdem weibliche Ratten vor und während der Paarung, während der Tragzeit und Säugezeit mit oralen Dosen von 700 mg/kg/Tag Erythromycin Base behandelt worden waren. Das Gewicht der Nachkommen war zum Zeitpunkt der Entwöhnung jedoch wieder vergleichbar mit dem Gewicht der Nachkommen aus der Kontrollgruppe. Bei diesen Dosen konnten keine Hinweise auf Teratogenität oder unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzung beobachtet werden. Fand die Verabreichung von 700 mg/kg/Tag (14fache humane Dosis) während der späten Tragzeit und Säugezeit statt, so hatte die Verabreichung keine unerwünschten Effekte auf das Geburtsgewicht, das Wachstum und das Überleben der Nachkommen.
Epidemiologische Studien berichteten über ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Missbildungen nach Erythromycin-Exposition im frühen Stadium der Schwangerschaft. Erythromycin soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn dies nicht klar notwendig ist (3).
Schwangerschaft (FDA): Kategorie B.
Es wurden keine Hinweise auf eine Teratogenität oder andere nachteilige Effekte auf die Reproduktion bei weiblichen Ratten festgestellt, die vor sowie während der Verpaarung und Trächtigkeit und der Entwöhnung von zwei sukzessiven Würfen mit Futter ernährt wurden, das bis zu 0,25% Erythromycin (Base) enthielt. Adäquate und kontrollierte Studien an schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Erythromycin wird in die Muttermilch abgegeben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:

Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Eine Studie mit Daten des schwedischen Geburtsregisters fand bei 1844 intrauterin in der Frühschwangerschaft mit Erythromycin exponierten Kindern eine schwach signifikant erhöhte Fehlbildungsrate. Es wurden etwas häufiger Herzfehlbildungen, vor allem Septumdefekte, und Pylorusstenosen beobachtet (6). Bei einer postpartalen Erythromycinbehandlung beim Kind in den ersten beiden Lebenswochen wird ein möglicher Zusammenhang mit einer Pylorusstenose diskutiert (z.B. 7). Ein erhöhtes Risiko für eine Pylorusstenose ist nach Exposition in der Frühschwangerschaft nicht biologisch plausibel. Andere Studien fanden weder eine erhöhte Rate an Septumdefekten noch an sonstigen Fehlbildungen (8–11).
Erythromycinestolat sollte im 2. und 3. Trimenon gemieden werden, da es Berichte über maternale Lebertoxizität in der Spätschwangerschaft gibt (12). Die Effekte waren nach Absetzen reversibel und die Feten nicht beeinträchtigt.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik*:* Relative Dosis: 2%; ca. 1,6% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 30 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,5; orale Bioverfügbarkeit: variabel
Eine durch Erythromycin über die Muttermilch verursachte Pylorusstenose wurde diskutiert (13), ein kausaler Zusammenhang ist aber nicht erwiesen (siehe Kap. 8.1.5 Makrolide).

Quellen:

(1) Drug package label „ERY-TAB (erythromycin) tablet, delayed release" [Physicians Total Care, Inc.]. Revised: 08/2010, Physicians Total Care, Inc. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=35147

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Erythromycin A CRS. Revised edition no: 7, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=E1305000

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Erythrocin®/- ES, PRO CONCEPTA ZUG, Stand der Information: September 2006. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Rote Liste http://www.rote-liste.de/,Fachinformation Aknemycin® Lösung/ Aknemycin® Salbe , _Almirall Hermal GmbH, Juli 2011; Fachinformation Inderm Gel 2%
Inderm Gel 4% , Dermapharm AG, August 2009. Fachinformation Ecolicin Augentropfen/ Augensalbe, Bausch&Lomb, April 2009

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Erythromycin, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Kallen BAJ, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? Reprod Toxicol 2005; 20: 209-214.

(7) Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr. 2001; 139: 380-384.

(8) Nordeng H, Romøren M, Lindbæk M. Safety of macrolides during pregnancy—with special focus on erythromycin and congenital heart malformations. Reprod Toxicol 2010; 30: 227-232.

(9) Wogelius P, Gislum M, Norgard M, et al: Maternal use of erythromycin and risk of congentital malformations: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15(suppl 1): S85.

(10) Cooper WO, Ray WA, Griffin MR: Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet Gynecol 2002; 100: 101-6.

(11) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 1999; 13: 531-536.

(12) McCormack WM et al: Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1977; 12: 630-635.

(13) Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast milk. Minn Med. 1986; 69: 669-670, 82.

8.1.5.5 Roxithromycin (CAS-Nr. 80214-83-1)

Die Bewertung von Roxithromycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Roxithromycin	Kategorie 3	Begründung: 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
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Infectoroxit, Roxi, Roxibeta, Roxidura, Roxigamma, Roxihexal, Roxi-Denk, Roxithro-Lich, ROXIWIEB, Rulid (1) sowie Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
Erwachsene morgens und abends je 1 Tablette zu 150 mg oder 300 mg, im Abstand von 12 Std, Maximaldosis: 600 mg/Tag p.o. (8).

Einstufung von Roxithromycin (CAS-Nr. 80214-83-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Einstufung:
Xn; R22

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 830
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Roxithromycin (CAS-Nr. 80214-83-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Pfizer, USA (3):

Kennzeichnung:
Xn; R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 830
Maus, orale LD50 [mg/kg]: 665

Einstufung von Roxithromycin (CAS-Nr. 80214-83-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Studien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden (4).

Mutagenität:
Standarduntersuchungen zur Genotoxizität ließen keine entsprechenden Wirkungen von Roxithromycin erkennen (8).

Reproduktionstoxizität:
Effekte auf die Fertilität von Ratten, die mit oralen Dosen bis zu 180 mg/kg behandelt worden waren, wurden nicht beobachtet (4).
Es gibt keine ausreichenden klinischen Informationen über die Verabreichung von Roxithromycin während der Schwangerschaft. Die Studien bei Tieren haben keine direkten oder indirekten Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale, fetale oder peri-/postnatale Entwicklung gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Studien zur Reproduktionstoxizität mit oralen Dosen von 400 bzw. 200 und 135 mg/kg/Tag bei Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Wirkungen. Bei für die Muttertiere toxischen Dosen wurde eine embryotoxische Wirkung beobachtet (1).
Aus einer „Product Information – Australia“ für „APO-Roxithromycin Tablets” ergibt sich, dass bei Ratten Dosen oberhalb von 180 mg/kg/Tag Embryotoxizität und maternale Toxizität zur Folge hatten. Nach australischer Kategorisierung liegt eine Einstufung in B1 vor (“Australian categorisation definition of B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of child bearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human foetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of foetal damage“) (4).
Roxithromycin tritt nur in sehr geringen Mengen in die Milch über (weniger als 0,05% der eingenommenen Dosis). Es ist trotzdem möglich, dass dies beim gestillten Säugling eventuell Störungen der Darmflora, Mykosen oder Sensibilisierungen verursachen kann.
Sonstige präklinische Daten:
Bei jungen Hunden verursachte eine mindestens sechstägige Behandlung Ossifikationsanomalien. Bei jungen Affen führten hohe Roxithromycin-Dosen, die vier Wochen lang verabreicht wurden, zu histologischen Veränderungen der Femurepiphyse. Diese Anomalien wurden bei Plasmakonzentrationen der freien Form beobachtet, die 30- bis 60-mal höher waren als die klinischen Konzentrationen (3).

Aus einer Fachinformation zu Rulid (Stand Januar 2011) ergibt sich folgendes (8):
Toxizität bei wiederholter Anwendung: Hohe orale Gaben von 400 mg/kg/die über 4 Wochen führten bei der Ratte und dem Affen zu toxischen Effekten an der Leber, bei der Ratte kam es zusätzlich zu toxischen Reaktionen an den männlichen Sexualorganen, dem endokrinen Pankreas, den Zähnen und den Knochen. Darüber hinaus kam es aufgrund einer verringerten Calciumresorption zu einer negativen Calciumbilanz im Knochen.

Bei Hunden traten toxische Veränderungen an der Leber und den männlichen Gonaden sowie bei einer sechsmonatigen Gabe von Roxithromycin auch am exokrinen Pankreas auf.
Bei jungen Hunden führte Roxithromycin zu Veränderungen der chondralen Ossifikation ab dem sechsten Tag. Bei juvenilen Affen führten hohe orale Dosen von Roxithromycin über 4 Wochen zu histologischen Veränderungen an der femoralen Epiphysenfuge.

In den Reproduktionsstudien kam es nach maternaltoxischen Dosen bei Ratte, Maus und Kaninchen zu erhöhten fetalen Verlusten nach Implantation und zur Verringerung der Fetengewichte.

Roxithromycin durchdringt die Placenta und erreicht im Fetus ca. 25 % der mütterlichen Serumkonzentration.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Mehrere Studien fanden keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko nach Roxithromycin-Exposition in der Schwangerschaft (z.B. 6–7).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: >50%. Es gehen weniger als 0,05% von Roxithromycin in die Muttermilch über.

Quellen:

(1) Fachinformation für Rulid®, SANOFI-AVENTIS, Stand der Information: April 2008. http://swissmedinfo.oddb.org/de/swissmedinfo/fachinfo/reg/48533

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). ROXITHROMYCIN CRS, Revised edition no: 3, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=R1500000

(3) Pfizer Inc., New York, MATERIAL SAFETY DATA SHEET, Material Name: Claramid (Roxithromycin) Tablets, Revision date: 02-Jan-2007. http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01156.pdf

(4) Apotex Pty Ltd, North Ryde NSW 2113, Australia, Product Information – Australia, APO-Roxithromycin Tablets, Active Ingredient: Roxithromycin, Date of TGA approval: 17 March 2008. http://www.medicines.org.au/files/txproxit.pdf

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Roxithromycin, Version 4.0 überarbeitet am 01.03.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Chun JY, Han JY, Ahn HK et al: Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2006: 19: 189-192.

(7) Paulus W, Sabine S, Karl S, Frank S: Does roxithromycin affect embryo development? Reprod Toxicol 2005; 20: 477.

(8) PharmNet.Bund, Fachinformation Rulid®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Januar 2011. https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2011/03/09/2114641/OBFMFA16BEB801CBBE8A.rtf

8.1.6. Sulfonamid-Kombination (Sufamethoxazol-Trimethoprim)

Wirkungsmechanismus

Hemmung der Folsäuresynthese →
Sulfonamide (6):
Sulfonamide hemmen die Folsäuresynthese. Aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft mit p-Aminobenzoesäure blockieren sie die Dihydropteroinsäuresynthetase kompetetiv und damit die Bildung der Dihydrofolsäure, der Vorstufe der Tetrahydrofolsäure, die für die Synthese von Purinnukleotiden nötig ist. Dafür sind hohe Sulfonamid-Konzentrationen und folglich hohe Dosen erforderlich.

Beim Menschen können Sulfonamide keinen Folsäuremangel hervorrufen, da Tier und Mensch die Folsäure nicht selbst synthetisieren können, sondern auf die Zufuhr als Vitamin mit der Nahrung angewiesen sind.

Trimethoprim (7):
Trimethoprim hemmt bei empfindlichen Erregern spezifisch die Dihydrofolsäurereduktase und damit die Bildung der Tetrahydrofolsäurereduktase und damit die Bildung der Tetrahydrofolsäure, der biologisch aktiven Form der Folsäure, die für die Übertragung von Einkohlenstofffragmenten notwendig ist. Dadurch ist die für die Zellteilung erforderliche Synthese von Thymidin und Purinnukleosiden nicht mehr möglich.
Anders als die als Zytostatika eingesetzten Folsäureantimetaboliten sind Diaminobenzylpyrimidine für den Menschen nur wenig toxisch, da sie zu dem bakteriellen Enzym bzw. dem Enzym von Protozoen ein um mehrere Zehnerpotenzen höhere Affinität als zum entsprechenden Enzym bei Säugern besitzen.

Die Bewertung der Sulfonamid-Kombination (Sulfamethoxazol-Trimethoprim) anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Sulfamethoxazol-Trimethoprim	Kategorie 2	Begründung: keine Gruppenbewertung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften möglich, Einzelheiten siehe jeweils unter Sulfamethoxazol und Trimethoprim
	Kategorie S/Sah	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Fertilität:
Nach einer monatelangen Therapie mit Cotrimoxazol (s. Kap. 8.1.6.2) wurde ein Abfall der Spermienkonzentration zwischen 7 und 88% beobachtet. Die Autoren diskutieren die Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase als mögliche Ursache (1).
Auch bei Exposition mit dem Sulfonamid Sulfasalazin wurden die männliche Fertilität beeinträchtigende Effekte beobachtet. Es wurden verminderte Spermienmotilität und Oligospemie gesehen, beide bildeten sich spontan nach Absetzen der Medikation zurück.

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Bei Exposition in der Spätschwangerschaft gibt es Hinweise auf eine mögliche neonatale Toxizität.
1. Trimenon
Sulfonamide passieren die Plazenta und erreichen beim Feten 50–90% der mütterlichen Serumspiegel.
Im Tierversuch wurden vermehrt Gaumenspalten nach Anwendung von Sulfonamiden beobachtet.
Da sich beim Menschen die Inzidenz von Neuralrohrdefekten durch Einnahme von Folsäure in der Frühschwangerschaft senken lässt, wird ein embryotoxisches Potenzial von Folsäureantagonisten, zu denen Sulfonamide von einigen Autoren gezählt werden, diskutiert. Dieses Risiko erscheint wenig plausibel, da die menschliche Dihydrofolsäure-Reduktase sehr viel weniger empfindlich ist als die bakterielle.
Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie diskutiert einen kausalen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Trimethoprim und anderen Folsäureantagonisten und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten, kardiovaskulären Fehlbildungen, Lippen-Gaumen-Spalten und Anomalien der Harnwege (2). Weitere Fall Kontroll-Studien haben mit schwacher Signifikanz Hinweise auf kardiovaskuläre Fehlbildungen, Harnwegsanomalien und Anenzephalie gefunden (3–4). Diese Studien hatten teilweise deutliche methodische Schwächen. In anderen Studien konnte keinerlei Zusammenhang einer Sulfonamid-Exposition mit Fehlbildungen nachgewiesen werden (z.B. 5). Zusammengefasst sprechen die Erfahrungen mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften gegen ein relevantes Fehlbildungsrisiko beim Menschen.
Zu einer hochdosierten und langfristigen Therapie mit Sulfonamiden, wie sie z.B. bei Pneumocystis-Pneumonie benötigt wird, liegen nur unzureichende Erfahrungen vor.
2.-3. Trimenon / Neonatale Toxizität
Sulfonamide verdrängen Bilirubin aus der Bindung an Plasmaproteine und werden wie dieses von Enzymen der Leber an Glucuronsäure gekoppelt. Daher wird diskutiert, ob bei einer Behandlung bis zur Geburt die Gefahr einer Hyperbilirubinämie für das Neugeborene besteht. Dieses Risiko ist vor allem bei Frühgeborenen nicht auszuschließen.
Sulfonamid-Kombinationen gelten als Antibiotika der Reserve in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein hohes Risiko für den gestillten Säugling.
Sulfonamide gehen in der Regel nur in geringem Maß in die Muttermilch über, so dass relevante Symptome beim gestillten Kind nicht zu erwarten sind. Da Sulfonamide Bilirubin aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen, könnte eine Exposition bei Frühgeborenen, Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie oder Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel zur Hyperbilirubinämie führen.
In der Regel ist ein Weiterstillen unter Sulfonamid-Kombinationen akzeptabel.

Quellen:

(1) Murdia A et al: Sulpha-trimethoprim combinations and male fertility. Lancet 1978; 2: 375-376.

(2) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000; 343: 1608-1614.

(3) Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J et al: "Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects" Arch Pediatr Adolesc Med 2009, 163: 978-985.

(4) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT et al. The teratogenic risk of trimethoprimsulfonamides: a population based case-control study. Reprod Toxicol 2001; 15(6): 637-646.

(5) Nørgard B, Czeizel AE, Rockenbauer m et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 483-486.

(6) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.775.

(7) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S. 777.

8.1.6.1 Sulfamethoxazol (CAS-Nr. 723-46-6)

Die Bewertung von Sulfamethoxazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Sulfamethoxazol	Kategorie 2	Begründung: 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)
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Kombinationspräparate: Berlocid, Cotrim, Cotrim-Diolan, Cotrimhexal, Cotrim K-ratiopharm, Cotrimstada, Cotrimoxazol, Eusaprim, Kepinol, Sigaprim, TMS forte, Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Die übliche (orale) Dosierung des Kombinationspräparats bestehend aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol ist 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim alle 12 Stunden (1).

Einstufung von Sulfamethoxazol (CAS Nr. 723-46-69) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R40, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 6.200
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern sowie eine Leberschädigung, Krankheiten des Nervensystems und gastrointestinale Störungen hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Die Exposition kann allergische Reaktionen verursachen.

Kann eine Photosensibilisierung verursachen.

Einstufung von Sulfamethoxazol (CAS-Nr. 723-46-6) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-317, H-319, H-335

Sensibilisierung:
Sulfamethoxazol ist als Mitglied der Sulfanilamide anzusehen und damit Bestandteil der DKG-Epikutantestreihe für topische Antibiotika (5).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenität: Verdachtskategorie 3 (2).
“Drug Package Labels” (Datenbank „dailymed“) sind nur für das Kombinationspräparat Sulfamethoxazol und Trimethoprim verfügbar.
Nach Angaben eines „Drug package labels“ (1) sind Langzeittierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Sulfamethoxazol und Trimethoprim (Kombinationspräparat) nicht durchgeführt worden (1).
Die IARC (“International Agency for Research on Cancer”) stufte Sulfamethoxazol im Jahr 2001 in die Gruppe 3 der krebserzeugenden Substanzen ein und fasste das Folgende zusammen:
Humane Daten zur Kanzerogenität:
In einer Hypothesen aufstellenden epidemiologischen Studie wurden statistisch signifikante positive Assoziationen zwischen Sulfamethoxazol und einem Krebsrisiko der Lunge und der Zervix, multiplen Myelomen und der Kombination von Lymphomen und Leukämien festgestellt.
Daten zur Kanzerogenität aus Tierstudien:
Sulfamethoxazol erzeugte in einer oralen Rattenstudie follikuläre Zelladenome und Karzinome der Schilddrüse.
Evaluation:
“There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of sulfamethoxazole.
There is limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of sulfamethoxazole”.
Gesamtevaluation:
“Sulfamethoxazole is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)” (3).

Mutagenität:
Bakterielle Mutagenitätstests wurden mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim in Kombination nicht durchgeführt. In vitro wurden keine Chromosomenschäden in humanen Leukozyten mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim jeweils alleine oder in Kombination festgestellt; die eingesetzten Konzentrationen überstiegen die Blutspiegel dieser Verbindungen nach der Therapie mit

Sulfamethoxazol und Trimethoprim. An Leukozyten behandelter Patienten konnten keine chromosomalen Veränderungen festgestellt werden (1).
In therapeutischen Dosen erhöhte Sulfamethoxazol in Kombination mit Trimethoprim bei Patienten die Anzahl der Mikronuklei in Knochenmarkszellen, erhöhte jedoch nicht die Häufigkeit von chromosomalen Aberrationen. Sulfamethoxazol induzierte in vitro keine chromosomalen Aberrationen in humanen Lymphozyten oder Mutationen in Bakterien. Unzureichende Daten erlauben keine Schlussfolgerung bezüglich der Genotoxizität dieser Verbindung (3).

Reproduktionstoxizität:
Orale Dosen bis zu 350 mg/kg/Tag Sulfamethoxazol plus 70 mg/kg/Tag Trimethoprim verursachten bei Ratten keine nachteiligen Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder das allgemeine reproduktive Verhalten.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
In Ratten erzeugten orale Dosen von 533 mg/kg oder 200 mg/kg (Kombinationspräparat) teratogene Effekte hauptsächlich in Form von Gaumenspalten.
Die höchste Dosis, die keine Gaumenspalten bei Ratten erzeugte, war 512 mg/kg oder 192 mg/kg Trimethoprim bei separater Applikation.
In zwei Rattenstudien wurden keine teratogenen Wirkungen von 512 mg/kg Sulfamethoxazol in Kombination mit 128 mg/kg Trimethoprim beobachtet. In einer Studie erzeugten jedoch 355 mg/kg Sulfamethoxazol in Kombination mit 88 mg/kg Trimethoprim in einem von 9 Würfen Gaumenspalten (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Sulfonamid-Kombination (Kap. 8.1.6)

Stillzeit:
Siehe Sulfonamid-Kombination (Kap. 8.1.6)
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 0,06; orale Bioverfügbarkeit: 100%

Quellen:

(1) Drug Package Label “SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM tablet” [Contract Pharmacy Services-PA]. Revised: 04/2010. (http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=17147)

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Sulfamethoxazole CRS. Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=S2100000

(3) IARC – Summaries & Evaluations SULFAMETHOXAZOLE (Group 3), Vol.: 79 (2001) (p. 361), CAS No.: 723-46-6. http://www.inchem.org/documents/iarc/vol79/79-10.html)

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Sulfamethoxazol, Version 4.2 überarbeitet am 02.02.2012. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/dkgblo.html#a005

8.1.6.2 Trimethoprim (CAS-Nr. 738-70-5)

Hinweis: Werden Sulfonamide einzeln eingesetzt, bilden sich schnell Resistenzen. Daher werden sie mit Dihydrofolsäurereduktase-Hemmern wie Trimethoprim kombiniert. Bei Trimethoprim selbst handelt es sich also nicht um ein Sulfonamid.

Die Bewertung von Trimethoprim anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Trimethoprim	Kategorie 2	Begründung: 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
	Kategorie S	

Handelsnamen:
Infectotrimet

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Die übliche (orale) Dosis für Erwachsene ist 100 mg Trimethoprim alle 12 Stunden oder 200 mg Trimethoprim alle 24 Stunden für 10 Tage (1).

Einstufung von Trimethoprim (CAS Nr. 24729-96-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.360
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Gewarnt wird vor seltenen und schwerwiegenden hypersensiblen Reaktionen bei Patienten, die mit Trimethoprim behandelt werden (1).

Einstufung von Trimethoprim (CAS-Nr.738-70-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (1).

Mutagenität:
Trimethoprim erwies sich im Amestest als nicht mutagen. In Studien, die in zwei verschiedenen Laboratorien durchgeführt wurden, erzeugten ca. 500fache Konzentrationen humaner Blutspiegel keine Chromosomenschäden in kultivierten Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters, bei ca. 1000fachen Konzentrationen wurden in den gleichen Zellen in geringem Ausmaß in einem Labor Chromosomenschäden festgestellt. Keine Chromosomenveränderungen wurden in kultivierten humanen Leukozyten bei Konzentrationen festgestellt, die bis zu 20x den Gleichgewichtskonzentrationen in humanem Blutplasma entsprachen. Keine Effekte auf die

Chromosomen peripherer Lymphozyten wurden bei Menschen festgestellt, die 320 mg Trimethoprim in Kombination mit bis zu 1600 mg Sulfamethoxazol täglich für 112 Wochen erhalten hatten (1).

Reproduktionstoxizität:
Keine nachteiligen Effekte auf die Fruchtbarkeit oder auf das allgemeine reproduktive Verhalten wurden bei Ratten beobachtet, denen orale Dosen bis 70 mg/kg/Tag (Männchen) und 14 mg/kg/Tag (Weibchen) verabreicht worden war.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Trimethoprim erwies sich als teratogen in Ratten, denen die 40fache Humandosis appliziert worden war. In einigen Kaninchenstudien war die Gesamtzunahme des Fetenverlusts assoziiert mit Dosen, die dem 6fachen der therapeutischen Humandosen entsprachen.
In einer retrospektiven Studie unter 186 Schwangeren, die entweder einen Placebo oder Trimethoprim in Kombination mit Sulfamethoxazol erhalten hatten, betrugen die Inzidenzen kongenitaler Fehlbildungen 4,5% (3 von 66) in der Placebogruppe und 3,3% (4 von 120) in der Arzneimittelgruppe. Keine Auffälligkeiten waren bei 10 Kindern vorhanden, deren Mütter während des ersten Trimesters der Schwangerschaft das Arzneimittel erhalten hatten. In einer unabhängigen Untersuchung wurden keine kongenitalen Effekte bei 35 Kindern festgestellt, deren Mütter während der Empfängnis oder kurz danach Trimethoprim und Sulfamethoxazol erhalten hatten.
Die orale Verabreichung von Trimethoprim in Dosen von 70 mg/kg/Tag an Ratten beginnend mit dem letzten Drittel der Trächtigkeit und fortdauernd während der Geburt und Laktation verursachte keine schädigenden Effekte auf die Trächtigkeit oder das Wachstum bzw. das Überleben der Jungtiere.
Trimethoprim wird in die humane Muttermilch abgegeben.
Trimethoprim kann mit dem Folsäuremetabolismus interagieren (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Sulfonamid-Kombination (Kap. 8.1.6)
Trimethoprim ist gut plazentagängig. Da Folsäureantagonisten tierexperimentell teratogen wirken können, wurde immer wieder ein kausaler Zusammenhang zwischen der Exposition mit Trimethoprim und dem Auftreten von Fehlbildungen diskutiert. Zusätzlich fanden einzelne Studien Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen (siehe unter Sulfonamid-Kombination). Eine Reihe von Studien mit mehreren hundert ausgewerteten Schwangerschaften konnte hingegen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nachweisen. Zusammengefasst sprechen die Erfahrungen gegen ein relevantes Fehlbildungsrisiko beim Menschen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 4,5–9%; ca. 10% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 8 mg/kg/d; M/P-Quotient: 1,25; orale Bioverfügbarkeit: 100%

Quellen:

(1) Drug package label “Trimethoprim (trimethoprim) Tablet” [Teva Pharmaceuticals USA]. Revised 06/2008. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=44078

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: TRIMETHOPRIM CRS. Revised edition no: 8, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=T2200000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Trimethoprim, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.7. Fluorchinolone

Wirkungsmechanismus (7):
Inhibition der DNA-Replikation und Transkription durch Hemmung der Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV → Die A-Untereinheiten der Topoisomerasen sind die Zielstruktur der Fluorchinolone. Sie interferieren mit dem Wiederverschließen der DNA-Stränge durch Bildung eines stabilen, ternären Fluorchinolon-Topoisomerase-DNA-Komplexes. Die DNA-Replikation und Transkription können dadurch nicht mehr stattfinden. Außerdem induziert der Doppelstrangbruch die „SOS-Antwort" der Zelle, die letztendlich zum raschen Zusammenbruch des Stoffwechsels und der Membranintegrität und schließlich zum Zelltod führt.
Infolge der andersartigen Struktur und Funktionsweise der Typ-II-Topoisomerasen bei höheren Organismen ist die Wirkung der Fluorchinolone auf Bakterien beschränkt. Erst bei mindestens 100-fach höheren Konzentrationen, als sie zur Blockade der bakteriellen Enzyme erforderlich sind, wirken sie auch auf die eukaryontischen Topoisomerasen.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Fluorchinolone zu folgendem Ergebnis:

Fluorchinolone	Kategorie 2	Begründung: Alle Fluorchinolone werden wegen des Wirkungsmechanismus in „2" eingestuft (Hemmwirkung auf die Topoisomerase II von bakteriellen Keimen, Knorpel-schäden bei jungen Hunden). „S": Fluorchinolone können phototoxische/photoallergische Reaktionen hervorrufen. Es sind aber auch andere allergische Reaktionen möglich
	Kategorie S	

Photoallergische Reaktionen sind möglich (8): "The fluoroquinolones (…) are a relatively new group of antibacterial agents with activity against a variety of Gram-positive and Gram-negative organisms. Photosensitivity is one of the main adverse effects of these drugs and introduces a serious limitation to their use. Overall they have been shown to have phototoxic, photoallergic, photomutagenic and phototumourigenic outcomes in vitro and in vivo, summarized in several reviews."

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Fluorchinolone sind plazentagängig. Unter Moxifloxacin wurden durchschnittlich knapp 8% der mütterlichen Serumkonzentration in der Amnionflüssigkeit gemessen, bei Levofloxacin etwa 16% (1).
Bei jungen Beagle-Hunden, die nach der Geburt Fluorchinolone erhalten hatten, wurden schwere irreversible Gelenkknorpelschäden beobachtet. Daher werden Fluorchinolone im Allgemeinen in der Schwangerschaft und Stillzeit gemieden. Eine Reihe von Veröffentlichungen konnte bei mehreren hundert intrauterin mit Fluorchinolonen exponierten Kindern weder Hinweise auf Knorpelschäden noch auf ein sonstiges embryotoxisches Risiko nachweisen (2–6). Die meisten Erfahrungen gibt es zu Norfloxacin und Ciprofloxacin.
Fluorchinolone gelten als Antibiotika der Reserve in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Wegen des bekannten Risikos für Korpelschäden, werden Fluorchinolone in der Stillzeit meistens gemieden. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein solches Risiko über die Muttermilch. Ein Abstillen aufgrund einer Fluorchinolon-Exposition erscheint nicht gerechtfertigt.

Quellen:

(1) Ozyüncü O, Beksac MS, Nemutlu E et al. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime. J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36(3): 484-487.

(2) Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R et al. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 143(2): 75-78.
(3) Larsen H, Nielsen GL, Shonheyder Hc et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 259-262.

(4) Loebstein R, Addis A, Ho E et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1336-1339.

(5) Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T et al: Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 69: 83-89.

(6) Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84: 535-538.

(7) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.773-773.

(8) Moore DE: Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity : Incidence, machanism, prevention and management. Drug Saf. 2002; 25 (5): 345-372.

8.1.7.1 Ciprofloxacin (CAS-Nr. 85721-33-1)

Die Bewertung von Ciprofloxacin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ciprofloxacin	Kategorie 2	Begründung: siehe Gruppeneinstufung „Sh“: wegen photosensibilisierenden Eigenschaften
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Baycip, Ciloxan (7), Cipro, Cipro-saar, Ciprobay (7), Ciprobay Uro, Ciprobeta, Ciprodoc, Ciprofat, Ciproflox, Ciprofloxacin Labatec (3), Ciprofloxacin Kabi (7), Ciprofloxacin-Teva (1), Ciprofloxacino, Ciprogamma, Ciprohexal, Cipromedica, Ciproxin, Ciprovert, Gyracip, InfectoCipro, Keciflox, Panotile Cipro, Uritent, Utiminx

Applikation:
Oral, ophthalmisch, otologisch, intravenös, (inhalativ)

Dosierung:
Oral: Erwachsene: 2x täglich 250-750 mg (1). Augentropfen werden 0,3%ig 4mal täglich angewendet. Von den Ohrentropfen werden 4mal täglich 2 Tropfen einer 0,3%igen Lösung appliziert. Infundiert werden 3-4mal täglich 200-400mg (7).

Einstufung von Ciprofloxacin (CAS-Nr.: 85721-33-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xi; R36, N; R50-53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg] : > 2.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Die folgenden Informationen sind dem Arzneimittelkompendium der Schweiz entnommen:

Akute Toxizität:
Die akute Toxizität von Ciprofloxacin kann als sehr gering eingestuft werden. Nach intravenöser Infusion betrugen die LD50-Werte je nach Tierspezies 125–290 mg/kg, bei oraler Gabe 2500–5000 mg/kg (1,3).

Chronische Toxizität (Untersuchungen über 6 Monate):
Oral: Von Ratten bzw. Affen wurden Dosen bis einschließlich 500 mg/kg bzw. 30 mg/kg ohne Schädigung vertragen. Bei einigen Affen aus der höchsten Dosisgruppe (90 mg/kg) wurden Alterationen der distalen Nierentubuli beobachtet (1,3).
Parenteral: In der höchsten Dosisgruppe (20 mg/kg) wurden bei Affen leicht erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen registriert sowie Alterationen der distalen Nierentubuli (1,3).
Auf einen „Drug package label“ zu Ciprofloxacin wird davor gewarnt, dass alle Fluorchinolone einschließlich Ciprofloxacin in allen Altersklassen mit Sehnenscheidenentzündungen und Sehnenrissen assoziiert werden (4).
Wie auch von anderen Gyrasehemmern bekannt, verursacht Ciprofloxacin Schädigungen an den großen, gewichttragenden Gelenken juveniler Tiere. Das Ausmaß der verursachten Knorpelschäden ist alters-, spezies- und dosisabhängig, und eine Entlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden erheblich. Die Studien mit juvenilen Tieren erfolgten ohne Kinetikuntersuchungen, ein Vergleich der Exposition bei Tier und Mensch und die Berechnung von Sicherheitsabständen war deshalb nicht möglich.
In den mit ausgewachsenen Tieren durchgeführten Studien (Ratte, Hund) fanden sich keine Hinweise auf Knorpelläsionen (1,3).
Moderate bis schwerwiegende Photosensitivitäts-/Phototoxizitätsreaktionen konnten mit der Verwendung von Ciprofloxacin nach Sonnenlicht- bzw. UV-Bestrahlung assoziiert werden (4).

Einstufung von Ciprofloxacin (CAS-Nr. 85721-33-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (8):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen (21 Monate) und Ratten (24 Monate) mit Dosen bis zu 1000 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Mäusen und 125 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Ratten (Steigerung nach der 22. Woche auf 250 mg/kg KG pro Tag) ergaben sich bei keiner Dosisgruppe Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung (1,3).
Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine kanzerogenen oder tumorigen Effekte durch Ciprofloxacin bei täglichen oralen Dosen bis zu 250 bzw. 750 mg/kg (ca. 1,7- und 2,5x die höchste empfohlene therapeutische Dosis basierend auf mg/m^2).
Ergebnisse von Kokanzerogenitätstests weisen darauf hin, dass Ciprofloxacin im Vergleich zu Vehikelkontrollen keine Reduzierung der Latenzzeit des Auftretens UV-induzierter Hauttumoren bewirkt. Haarlose (Skh-1)-Mäuse wurden jeweils über einen Zeitraum von 78 Wochen alle 2 Wochen 5x 3,5 Stunden gegenüber UVA-Licht exponiert während ihnen gleichzeitig Ciprofloxacin verabreicht worden war. Die Entwicklungszeit für den ersten Hauttumor betrug 50 Wochen bei gleichzeitiger Exposition gegenüber UVA und Ciprofloxacin (Dosis in der Maus war ca. äquivalent zu der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen basierend auf mg/m^2). Bei Exposition gegenüber UVA und dem Vehikel betrug die Latenzzeit 34 Wochen. Die Zeit zur Entwicklung von Hauttumoren reichte von 16 bis 32 Wochen bei Mäusen, die gleichzeitig gegenüber UVA und anderen Chinolonen exponiert worden waren.
In diesem Modell entwickelten Mäuse, die nur gegenüber Ciprofloxacin exponiert wurden, keine Hauttumoren oder systemische Tumoren. Die klinische Signifikanz dieser Befunde für den Menschen ist unklar (4).

Mutagenität:
Acht In-vitro-Mutagenitätstests wurden mit Ciprofloxacin durchgeführt, und die Testergebnisse sind unten aufgeführt:
Salmonella-Mikrosomen-Test (negativ),
E. coli- DNA-Reparaturtest (negativ),
Vorwärtsmutation bei Maus-Lymphom-Zellen (positiv),
HGPRT-Test an V79-Zellen (Chinesischer Hamster) (negativ),
Transformationstest an Embryozellen des Syrischen Hamsters (negativ),
Saccharomyces cerevisiae, Punktmutationstest (negativ),
Saccharomyces cerevisiae, Test auf mitotischen Crossover und Genkonversion (negativ),
DNA-Reparaturtest in Rattenhepatozyten (positiv).
Zwei der acht In-vitro-Tests waren positiv, jedoch ergaben die folgenden drei In-vivo-Tests negative Ergebnisse:
DNA-Reparaturtest in Rattenhepatozyten,
Mikronukleustest (Maus),
Dominant-Letal-Test an der Maus (4).
Nach den Fachinformationen des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® ergaben Resultate der In vitro- und In vivo- Mutagenitätsstudien keine Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung von Ciprofloxacin. Diese Bewertung stehe im Einklang mit den negativen Ergebnissen der Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen (1,3).
Aus anderen Quellen ergeben sich Hinweise, dass Chinolone genotoxisch wirken können, da sie mit der bakteriellen Gyrase interagieren, wobei jedoch ein Schwellenwert für die Genotoxizität angenommen werden kann (6).

Wirkung gegenüber Topoisomerasen höherer Organismen (12):
Infolge der andersartigen Struktur und Funktionsweise der Typ-II-Topoisomerasen bei höheren Organismen ist die Wirkung der Gyrasehemmer im Wesentlichen auf Bakterien beschränkt. Erst bei mindestens 100-fach höheren Konzentrationen, als sie zur Blockade der bakteriellen Enzyme erforderlich sind, wirken sie auch auf die eukaryontischen Topoisomerasen.

Reproduktionstoxizität:
An Ratten ergaben orale Ciprofloxacindosen bis zu 100 mg/kg (ca. 0,7 die höchste empfohlene therapeutische Dosis basierend auf mg/m^2) keine Hinweise auf fertilitätsmindernde Wirkungen (4).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Adäquate und kontrollierte Studien an schwangeren Frauen liegen nicht vor. Ein Expertenreview publizierter Daten über die Verwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft kam zu der Schlussfolgerung, dass therapeutische Dosen während der Schwangerschaft wahrscheinlich keine substanziellen teratogenen Risiken bergen (Quantität und Qualität der Daten: ausreichend), jedoch wurden die Daten als nicht ausreichend angesehen, um zu der Schlussfolgerung zu gelangen, dass kein Risiko existiert (5 zitiert in 4).
Bei einer kontrollierten prospektiven Beobachtungsstudie an 200 Frauen, die während einer Schwangerschaft gegenüber Fluorchinolonen exponiert waren (52,5% gegenüber Ciprofloxacin und 68% im ersten Trimester) war die In utero-Exposition gegenüber Fluorchinolonen während der Embryogenese mit keinem erhöhten Risiko größerer Malformationen assoziiert. Die Raten größerer kongenitaler Fehlbildungen waren 2,2% in der Fluorchinolongruppe und 2,6% in der Kontrollgruppe (die Hintergrundinzidenz größerer Fehlbildungen ist 1-5%). Die Rate von Spontanaborten, Frühgeburten und verringerten Geburtsgewichten unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Klinisch signifikante muskuloskelettale Fehlfunktionen traten bei den bis zu ein Jahr alten Kindern, die gegenüber Ciprofloxacin exponiert waren, nicht auf.
Eine andere prospektive Follow-up-Studie betraf 549 Schwangerschaften mit Fluorchinolonexposition (93% davon im ersten Trimester). Dabei traten 70 Expositionen gegenüber Ciprofloxacin auf, alle innerhalb des ersten Trimesters. Die Fehlbildungsrate unter den lebendgeborenen Kindern, die gegenüber Ciprofloxacin und Fluorchinolonen exponiert waren, lag insgesamt innerhalb der Hintergrundinzidenzraten. Es wurde kein spezifisches Muster kongenitaler Fehlbildungen beobachtet. Die Studie erbrachte keine klaren nachteiligen Reaktionen auf die In utero-Exposition gegenüber Ciprofloxacin.
Studien an Ratten und Mäusen mit oralen Dosen bis 100 mg/kg (0,6 bzw. 0,3x die maximale tägliche Humandosis basierend auf Körperoberfläche) ergaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen von Ciprofloxacin auf den Fetus.
In Kaninchen erzeugten orale Dosen von 30 und 100 mg/kg (entsprechend ca. 0,4 und 1,3x der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis basierend auf mg/m^2) gastrointestinale Toxizität mit nachfolgendem maternalen Gewichtsverlust und einer erhöhten Inzidenz von Aborten, jedoch keine

Teratogenität bei beiden Dosierungen. Nach i.v.-Applikation von Dosen bis zu 20 mg/kg (ca. 0,3x die höchste empfohlene therapeutische Dosis basierend auf mg/m^2) wurde keine maternale Toxizität sowie keine Embryotoxizität oder Teratogenität beobachtet (4).
Ciprofloxacin tritt in das Nabelschnurblut und das Fruchtwasser über. Es konnte in der Muttermilch in ähnlichen Konzentrationen wie im mütterlichen Serum nachgewiesen werden (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Fluorchinolone (Kap. 8.1.7)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein hohes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 2–7%; M/P-Quotient: >1; orale Bioverfügbarkeit: 50–80%
Ein zwei Monate altes Kind, dessen Mutter Ciprofloxacin einnahm, entwickelte eine pseudomembranöse Enterokolitis (9). Ein weiterer Bericht fand keine Nebenwirkungen bei drei unter Ciprofloxacin gestillten Kindern (10).
Eine Veröffentlichung berichtet von zwei Neugeborenen, die nach intravenöser Ciprofloxacin-Gabe grünliche Verfärbungen der Zähne hatten (11). Ein solcher Effekt ist bei Exposition über die Muttermilch nicht beschrieben.
Die meisten Autoren halten ein Weiterstillen unter Therapie mit Ciprofloxacin für vertretbar.

Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Ciprofloxacin-Teva®, Teva Pharma, Stand der Information: Januar 2009.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Ciprofloxacin CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000198

(3) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Ciprofloxacin Labatec® i.v., Pharma SA, Stand der Information: Oktober 2009.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Drug package label “CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE tablet” [REMEDYREPACK INC.]. Revised: 10/2010 http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31816

(5) Friedman J, Polifka J. Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS). Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press, 2000:149-195.

(6) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Avalox® (Moxifloxacin), Bayer, Stand der Information: Februar 2010.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(7) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Ciprobay® 250mg, Bayer Vital GmbH, April 2010; Fachinformation CILOXAN Augentropfen, ALCON PHARMA GMBH, März 2008; Fachinformation CILOXAN® Ohrentropfen, ALCON PHARMA GMBH, Oktober 2011; Fachinformation Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml / 200 mg/100 ml / 400 mg/200ml
Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Dezember 2008.

(8) Sigma-Aldrich, MSDS Ciprofloxacin, Version 4.1 überarbeitet am 28.02.2011.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(9) Harmon T, Burkhart G, Applebaum H. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. J Pediatr Surg. 1992; 27: 744-746.

(10) Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. Clin Infect Dis. 2005; 40: 1689-1692.

(11) Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranee T: Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 619-620.

(12) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.774.

8.1.7.2 Levofloxacin (CAS-Nr. 100986-85-4)

Die Bewertung von Levofloxacin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Levofloxacin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Lechit, Levam, Levant, Levaquin (2), Levitis, Levoflox-CT, Levofloxadura, Levofloxagen, Levtryx, Oftaquix (4), Tavanic (1), sowie Generika

Applikation:
Oral, ophthalmisch, intravenös

Dosierung:
Erwachsene: 1-2x 500 mg/24h, i.v./peroral (1). In (2) wird als höchste Dosis 750 mg alle 24h angegeben. Am Auge werden Augentropfen (5 mg/ml) angewendet: an den ersten beiden Behandlungstagen während des Wachseins alle zwei Stunden bis zu 8-mal täglich ein bis zwei Tropfen in das (die) betroffene(n)Auge(n) eintropfen; und danach vom 3. bis einschließlich 5. Tag 4-mal täglich ein bis zwei Tropfen (4) .

Zu der Verbindung wurde kein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln gefunden.

Einstufung von Levofloxacin (CAS-Nr. 100986-85-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R 42/43, R68

Akute Toxizität:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.478

Einstufung von Levofloxacin (CAS-Nr. 100986-85-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-302, H-317, H-334

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Lebenszeitstudien an Ratten wies Levofloxacin kein kanzerogenes Potenzial auf, nachdem es den Tieren täglich mit dem Futter über 2 Jahre appliziert worden war. Die höchste Dosis (100 mg/kg/Tag) entsprach 1,4x der höchsten empfohlenen Humandosis (750 mg) auf Basis der relativen Körperoberfläche.
Levofloxacin verkürzte die Latenzzeit UV-induzierter Hauttumoren bei haarlosen Albino- (Skh)-Mäusen nicht. Die dermalen Levofloxacinkonzentrationen bei den haarlosen Mäusen reichten von 25 bis 42 µg/g bei der höchsten Dosis (300 mg/kg/Tag) im Photokanzerogenitätstest (2).

Mutagenität:
Levofloxacin war nicht mutagen in den folgenden Tests: Amestest (S. typhimurium und E. coli), CHO/HGPRT-Test auf Vorwärtsmutationen, Mausmikronukleustest, Dominant-Letal-Test an der Maus, Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (Ratte), Test auf Schwesterchromatidaustausch (Maus). Die Verbindung war positiv im In-vitro-Test auf chromosomale Aberrationen (CHL-Zelllinie) und Tests auf Schwesterchromatidaustausch (CHL/IU-Zelllinien) (2).

Reproduktionstoxizität:
Levofloxacin verursachte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Reproduktion bei Ratten mit oralen Dosen bis 360 mg/kg/Tag, die 4,2x der höchsten empfohlenen Dosis bezogen auf die relative Körperoberfläche entsprechen, und bei intravenösen Dosen bis 100 mg/kg/Tag, die 1,2x der höchsten empfohlenen Dosis bezogen auf die relative Körperoberfläche entsprechen.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Levofloxacin zeigte keine teratogene Wirkung in Ratten bei oralen Dosen bis 810 mg/kg/Tag (entspricht 9,4x der höchsten empfohlenen Humandosis bezogen auf die relative Körperober-fläche) oder intravenösen Dosen bis 160 mg/kg/Tag (entspricht 1,9x der höchsten empfohlenen Humandosis bezogen auf die relative Körperoberfläche).
Die orale Dosis von 819 mg/kg/Tag erzeugte bei den Ratten eine verringerte Zunahme des fetalen Gewichts und erhöhte die fetale Sterblichkeit. Keine Teratogenität wurde bei Kaninchen mit oralen Dosen bis 50 mg/kg/Tag (1,1x die höchste empfohlene Humandosis auf Basis der relativen Körperoberfläche) und i.v.-Dosen bis 25 mg/kg/Tag (0,5x die höchste empfohlene Humandosis bezogen auf die relative Körperoberfläche) beobachtet.
Adäquate und kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Aufgrund von Daten anderer Fluorchinolone kann vermutet werden, dass Levofloxacin in die humane Milch ausgeschieden wird (2).
Andere Informationen:
Levofloxacin und andere Chinolone erzeugen bei heranwachsenden Tieren der meisten getesteten Spezies Arthropathie. Bei 4-5 Monate alten Hunden erzeugten orale Dosen von 10 mg/kg/Tag und intravenöse Dosen von 4 mg/kg/Tag Levofloxacin über 14 Tage arthropathische Läsionen. Die Verabreichung von oralen Dosen von 300 mg/kg/Tag über 7 Tage und intravenöse Dosen von 60 mg/kg/Tag über 4 Wochen erzeugte Arthropathie bei juvenilen Ratten.
3 Monate alte Beagle-Hunde, denen oral 40 mg/kg/Tag Levofloxacin verabreicht worden war, entwickelten eine klinisch schwerwiegende Arthropathie. Leichte muskuloskelettale klinische Effekte - in Abwesenheit größerer pathologischer oder histopathologischer Effekte - traten bei der niedrigsten Dosierung von 2,5 mg/kg/Tag (ca. 0,2x die pädiatrische Dosis basierend auf AUC-Vergleichen) auf. Gelenkknorpelpathologie und Histopathologie persistierten am Ende der 18monatigen Erholungsphase bei den Hunden, die mit Dosen von 10 und 40 mg/kg/Tag behandelt worden waren (2).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Fluorchinolone (Kap. 8.1.7)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: <15%; M/P-Quotient: >1; orale Bioverfügbarkeit: 100%
Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Tavanic®, SANOFI-AVENTIS, Stand der Information: Oktober 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label "LEVAQUIN (levofloxacin) tablet, film coated" [Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC]. Revised: 01/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=38171#nlm34068-7

(3) Fa. Sigma-Aldrich, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, Version 4.0, überarbeitet am 14.12.2010, Levofloxacin. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de/, Fachinformation Oftaquix, Santen, Juni 2012.

8.1.7.3 Moxifloxacin (CAS-Nr. 186826-86-8)

Die Bewertung von Moxifloxacin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Moxifloxacin	Kategorie 2	Begründung: siehe Gruppeneinteilung. „S": bei Moxifloxacin werden gelegentliche allergische Reaktionen (0,1 - 1 %), beschrieben: Dabei wird neben Hautreaktionen (wie Pruritus, Rash, Urtikaria) auch Eosinophilie beobachtet.
	Kategorie S	

Handelsnamen:
Actimax, Actira, Avalox (1), Avelox, Octegra, Vigamox (3), Generika

Applikation:
Oral, intravenös, ophthalmisch

Dosierung:
Die Tagesdosis für Moxifloxacin (oral, intravenös) beträgt 400 mg (über 5-14 Tage) (1). Am Auge werden 0,5%ige Tropfen 3mal täglich angewendet (5).

Einstufung von Moxifloxacinhydrochlorid (CAS-Nr. 186826-86-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36, R52-53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.320
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann unregelmäßigen Herzschlag verursachen. Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar.

Als gelegentlich (0,1–1%) auftretend werden allergische Reaktionen, wie Pruritus, Rash, Urtikaria, Eosinophilie, beschreiben (1).

Einstufung von Moxifloxacin (CAS-Nr. 186826-86-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Bestimmung des kanzerogenen Potenzials sind mit Moxifloxacin nicht durchgeführt worden (4).
In einem Initiations-Promotionsmodell an Ratten wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Moxifloxacin gefunden (1).

Mutagenität:
Moxifloxacin war, wie andere Chinolone auch, in vitro in Bakterien und Säugerzellen genotoxisch. Da diese Effekte auf die Interaktion mit der bakteriellen Gyrase und – in wesentlich höheren Konzentrationen – auf die Interaktion mit der Topoisomerase II in Säugerzellen zurückgeführt werden können, kann ein Schwellenwert für die Genotoxizität angenommen werden. In In-vivo-Tests wurde trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen kein Hinweis auf Genotoxizität gefunden. Daher ist bei therapeutischer Dosierung beim Menschen ein ausreichender Sicherheitsabstand gegeben (1).
Nach (4) zeigte Moxifloxacin keine mutagenen Eigenschaften im Amestest bei vier Bakterienstämmen. Wie bei anderen Chinolonen ist die positive Reaktion des Stammes TA 102 im gleichen Assay vermutlich auf die Inhibition der DNA-Gyrase zurückzuführen. Moxifloxacin war nicht mutagen im CHO/HGPRT-Säugetierzell-Genmutationstest. Mit V79 Zellen ergab dieser Test ein uneindeutiges Ergebnis. Moxifloxacin war klastogen im V79 Chromosomenaberrationstest, induzierte jedoch keine unvorhergesehene DNA- Synthese in kultivierten Hepatozyten der Ratte. Der Mikronukleustest und der Dominant-Letal-Test der Maus erbrachten keine Hinweise auf Genotoxizität in vivo.

Reproduktionstoxizität:
Moxifloxacin hatte keinen Effekt auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bei oralen Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (ca. 12x die maximal empfohlene Humandosis auf Basis der Körperoberfläche in mg/m^2) oder bei intravenösen Dosen bis 45 mg/kg/Tag (ca. äquivalent zur maximal empfohlenen Humandosis auf Basis der Körperoberfläche in mg/m^2). Bei 500 mg/kg, oral appliziert, traten bei männlichen Ratten leichte Effekte auf die Spermienmorphologie und bei weiblichen Ratten auf den Reproduktionszyklus auf (4).
Über die Anwendung von Moxifloxacin in der Schwangerschaft liegen keine Erkenntnisse vor. Tierversuche zeigten eine reproduktionstoxische Wirkung. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichttragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, ist die Anwendung von Moxifloxacin in der Schwangerschaft kontraindiziert (1).
Reproduktionsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen weisen darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p.o. und i.v.) und Affen (p.o.) zeigten keinen Anhaltspunkt für eine Teratogenität oder eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei Kaninchenfeten wurden etwas häufiger Wirbel- und Rippenmissbildungen beobachtet, allerdings nur bei deutlich maternal toxischer Dosis (20 mg/kg i.v.). Bei Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich gab es bei Affen eine erhöhte Inzidenz von Aborten. Bei Ratten wurden bei Dosierungen, die auf einer mg/kg Basis 63mal höher waren als die höchste empfohlene Dosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, verminderte Körpergewicht der Feten, erhöhter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Dauer der Tragzeit und eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Nachkommen beobachtet (1).
Auf einem “Drug package label” wird Moxifloxacin in die FDA-Schwangerschaftskategorie C eingeordnet. Es werden die folgenden Studien angeführt:
Bei trächtigen Ratten waren orale Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag (0,24x die maximal empfohlene Dosis auf Basis der systemischen Exposition (AUC)) nicht teratogen, sie reduzierten jedoch die fetalen Gewichte und verzögerten leicht die fetale skelettale Entwicklung. Die intravenöse Administration von 80 mg/kg/Tag (ca. 2x die maximal empfohlene Humandosis auf Basis der Körperoberfläche (mg/m^2)) an trächtige Ratten führte zu maternaler Toxizität und einem marginalen Effekt auf die Gewichte der Feten und der Plazenta sowie der Erscheinung der Plazenta. Hinweise auf Teratogenität wurden bei intravenösen Dosen bis 80 mg/kg/Tag nicht gefunden. Die intravenöse Verabreichung von 20 mg/kg/Tag (ca. äquivalent zur maximal empfohlenen oralen Humandosis auf Basis der systemischen Exposition) an trächtige Kaninchen während der Organbildung führte zu reduzierten fetalen Körpergewichten und einer verzögerten Ossifikation des fetalen Skeletts. Bei kombinierter

Betrachtung von Fehlbildungen der Rippen und Wirbel trat eine erhöhte Inzidenz dieser Effekte auf. Bei dieser Dosis traten bei den Kaninchen als Zeichen maternaler Toxizität Mortalität, Abortionen, eine signifikante Reduktion des Futterkonsums und der Wasseraufnahme, Körpergewichtsverlust und Hypoaktivität auf. Bei trächtigen Cynomolgusaffen gab es keine Hinweise auf Teratogenität bei oralen Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag (2,5x die maximal empfohlene Humandosis auf Basis der systemischen Exposition). Eine erhöhte Inzidenz kleinerer Feten wurde bei 100 mg/kg/Tag beobachtet. Bei einer oralen prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte eine Dosis von 500 mg/kg/Tag zu einer leicht verlängerten Trächtigkeitsdauer und einem leicht erhöhten pränatalen Verlust, einem reduzierten Geburtsgewicht der Rattenwelpen und einer verminderten neonatalen Überlebensfähigkeit. Eine behandlungsbezogene maternale Mortalität trat in dieser Studie während der Trächtigkeit bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag auf (4).
Präklinische Daten zeigen, dass nach Gabe von Moxifloxacin geringe Mengen in die Muttermilch übergehen können (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Fluorchinolone (Kap. 8.1.7)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling. Speziell zu Moxifloxacin liegen nur wenige Erfahrungen zur Anwendung in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: >90%

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Avalox® Bayer, Stand der Information: Februar 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE CRS. Revised edition no: 3, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000703

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Vigamox®, ALCON, Stand der Information, Dezember 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Drug package label “AVELOX (moxifloxacin hydrochloride) tablet, film coated” [Cardinal Health]. Revised: 05/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=44365

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Vigamox, Alcon, Oktober 2007.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Moxifloxacin, Version 5.2 überarbeitet am 05.07.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.7.4 Norfloxacin (CAS-Nr. 70458-96-7)

Die Bewertung von Norfloxacin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Norfloxacin	Kategorie 2	Begründung: siehe Gruppeneinteilung. „S“: im SDB der Fa. Merck wird vor schwerwiegenden und gelegentlich fatalen hypersensiblen Reaktionen (anaphylaktische Schocks) gewarnt.
	Kategorie S	

Handelsnamen:
Bactracid, Barazan, Firin, Norflohexal, Norflosal, Norflox, Norfloxa, Norfloxacin Helvepharm (1), Norfluxx, Noroxin (3), Generika

Applikation:
Oral

Dosierung:
Die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt 2x täglich 400 mg, für bestimmte Zwecke der Prophylaxe auch dreimal täglich 400 mg (1).

Einstufung von Norfloxacin (CAS-Nr. 70458-96-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Norfloxacin nicht klassifiziert ist (2).

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 4.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar
Auf einem Drug package label „NOROXIN (norfloxacin)“ der Fa. Merck Sharp & Dohme Corp. wird vor schwerwiegenden und gelegentlich fatalen hypersensiblen Reaktionen (anaphylaktischen Schocks) durch Norfloxacin gewarnt (3).

Norfloxacin verursachte bei 3 bis 5 Monate alten Hunden in 4- oder mehrfach höherer Dosis als beim Menschen Blasenbildung und manchmal Erosion der Knorpel der gewichttragenden Gelenke. Ähnliche Veränderungen wurden durch andere strukturverwandte Verbindungen verursacht. Bei 6 Monate alten oder älteren Hunden traten diese Veränderungen nicht auf (1).

Einstufung von Norfloxacin (CAS-Nr. 70485-96-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Bei Ratten, die über 96 Wochen mit der 8-9fachen Humandosis Norfloxacin (auf mg/kg Basis für einen 50 kg-Patienten) behandelt worden waren, wurde im Vergleich zu Kontrollen keine Zunahme neoplastischer Veränderungen beobachtet.

Mutagenität:
Norfloxacin wies im Dominant-Letal-Test an Mäusen keine mutagene Wirkung auf und erzeugte keine chromosomalen Veränderungen in Hamstern und Ratten bei Dosen, die 30-60x der gewöhnlichen Humandosis entsprachen (auf mg/kg-Basis, 50 kg-Mensch). Norfloxacin wies in vitro keine mutagene Aktivität im Amestest, Fibroblasten des Chinesischen Hamsters und im V-79 Säugerzelltest auf. Zwar war Norfloxacin schwach positiv im DNA-Reparaturtest (“recassay“) jedoch in allen anderen Mutagenitätstests negativ.

Reproduktionstoxizität:

Norfloxacin übte keine nachteiligen Wirkungen auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Mäusen bei Dosen aus, die dem 30fachen der gewöhnlichen Humandosis (auf einer mg/kg Basis, 50-kg-Mensch) entsprachen (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Norfloxacin erzeugte einen Embryonenverlust in Affen bei Dosen, die 10x der maximalen täglichen Humandosis (auf mg/kg-Basis, 50 kg-Mensch) entsprachen. Bei dieser Dosis wurden Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht, die 2x über der im Menschen auftretenden Konzentration lagen. Hinweise auf teratogene Effekte in den getesteten Tierspezies (Ratten, Kaninchen, Mäuse, Affen) beim 6-50fachen der maximalen täglichen Humandosis (auf mg/kg-Basis, 50 kg-Mensch) wurden nicht gefunden. Kontrollierte Humanstudien liegen nicht vor (3).
Embryotoxizität wurde bei Dosen von 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet. Diese trat gleichzeitig bei mütterlicher Toxizität auf und ist auf den spezifisch antibiotischen Effekt der Verbindung in Kaninchen zurückzuführen.
Bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten wurde nach oral verabreichten Einzeldosen von bis zu 4 g/kg keine Toxizität beobachtet (1).
Norfloxacin sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Nach Einnahme von 200 mg Norfloxacin ließ sich die Substanz in der menschlichen Muttermilch nicht nachweisen. Da es sich dabei aber um eine geringe Dosis handelt und andere Chinolone in die Muttermilch gelangen, sollte Norfloxacin im Hinblick auf die im Tierversuch nachgewiesenen Knorpelschäden höchstens bei zwingender Indikation gegeben werden (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Fluorchinolone (Kap. 8.1.7)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 30–40%

Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Norfloxacin Helvepharm 400 mg, Stand der Information: Juli 2007.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Norfloxacin CRS. Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=S2100000

(3) Drug package label „NOROXIN (norfloxacin) tablet, film coated" [Merck Sharp & Dohme Corp.]. Revised: 02/2010.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22502&CFID=64663749&CFTOKEN=7d8b24b55cbf94e2DB5619CEB5DA474FE999E787594B3872&jsessionid=ca304c2ba3907a3e4426

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Norfloxacin, Version 4.1 überarbeitet am 20.06.2011.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.7.5 Ofloxacin (CAS-Nr. 82419-36-1)

Die Bewertung von Ofloxacin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ofloxacin	Kategorie 2 Kategorie S	Begründung: s. Gruppeneinteilung

Handelsnamen:
Gyroflox, Floxal (2), Oflo, Oflodura, Oflohexal, Oflox, Oflo-CT, Ofloxacine, Ofloxbeta, Trafloxal, Tarivid(1), Uro-Tarivid, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös, ophthalmisch

Dosierung:
1-2mal 100-200 mg (bzw. bis zu 2× 400 mg) pro Tag. Zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit geschwächter körpereigener Abwehr 400-600 mg (1). Augentropfen (Ofloxacinum 3 mg/ml): 4×tgl. 1 Tropfen, als Augensalbe (Ofloxacinum 3 mg/g): 3×tgl. einen 1 cm langen Salbenstrang in den Bindehautsack einbringen (2).

Einstufung von Ofloxacin (CAS-Nr. 82419-36-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Ofloxacin nicht klassifiziert ist (3).

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 3.590
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Diese Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Präklinische Daten:
Die Verabreichung von Ofloxacin in höheren als den therapeutischen Dosen kann bei Jungtieren bestimmter Arten zu einer Erosion des Gelenkknorpels führen. Beim Menschen wurden bislang keinerlei derartige Läsionen beobachtet. Eine Tagesdosis von 200 mg/kg verursachte beim Hund Veränderungen im Darmtrakt sowie Leber- und Nierenschäden. Außerdem stellten sich beim Hund in Abhängigkeit von Alter und Dosis degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels ein. Eine 14tägige Behandlung ausgewachsener Hunde mit 40 und 80 mg/kg täglich rief keine Knorpelveränderungen hervor. Bei Hunden im Alter von 7 Monaten bildeten sich degenerative Veränderungen mit einer Tagesdosis von 50 bis 200 mg/kg heraus, während Hunde im Alter von 3 bis 4 Monaten mit einer Tagesdosis von 20 mg/kg Knorpelschäden erlitten. Bei einer Tagesdosis von 12,5 mg/kg wurden bei jungen Hunden keine Veränderungen beobachtet. Dieses Arzneimittel darf Kindern nicht verschrieben werden (1).

Einstufung von Ofloxacin (CAS-Nr. 82419-36-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden (5).

Mutagenität:
Ofloxacin war nicht mutagen im Amestest, in zytogenetischen Tests (in vitro und in vivo), Tests auf Schwesterchromatidaustausch (Zelllinien des Chinesischen Hamsters, menschliche Zelllinien), im Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (UDS-Test) mit humanen Fibroblasten, im Dominant-Letal-Test sowie dem Mausmikronukleustest. Ofloxacin war positiv im UDS-Test mit Rattenhepatozyten und im Maus-Lymphom-Test (5).

Reproduktionstoxizität:
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Ofloxacin zeigte bei Ratten und Kaninchen in Dosen von 810 mg/kg/Tag bzw. 160 mg/kg/Tag embryozide Effekte. Diese Dosierungen führten zu einer verringerten Zunahme des Körpergewichts und einer erhöhten fetalen Sterblichkeit bei den Ratten bzw. Kaninchen. Geringgradige fetale Variationen traten bei Ratten auf, denen Dosen von 810 mg/kg/Tag verabreicht worden waren (4). Ofloxacin zeigte in Dosen bis 810 mg/kg/Tag (11x die maximale Humandosis basierend auf mg/m^2 oder 50x basierend auf mg/kg) und 160 mg/kg/Tag (4x die empfohlene Humandosis basierend auf mg/m^2 oder 10x basierend auf mg/kg) bei trächtigen Ratten bzw. Kaninchen keine teratogenen Eigenschaften (5).
Zusätzliche Studien an Ratten führten bei Dosen bis 360 mg/kg/Tag, die während der späten Phase der Trächtigkeit verabreicht wurden, zu keinen nachteiligen Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, Entbindung, Laktation, neonatale Lebensfähigkeit oder das Wachstum des Neugeborenen (5).
Adäquate und kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Eine einmalige orale Dosis von 200 mg Ofloxacin erzeugte bei Frauen Ofloxacinkonzentrationen in der Milch, die ähnlich hoch waren wie die im Plasma (4, 5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe unter Fluorchinolone (Kap. 8.1.7)

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: <3,1%; M/P-Quotient: 0,98–1,66; orale Bioverfügbarkeit: >98%

Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Tarivid®, Sanofi-Aventis. Stand: Oktober 2009.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi#7150

(2) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Floxal®/- DU. Stand der Information: Juni 2006.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi#7150

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Ofloxacin CRS. Revised edition no: 3, Date: 10/12/2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=O0120000

(4) Drug package label “OFLOXACIN OPHTHALMIC solution” [Eon Labs, Inc.]. Revised: 01/2011.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=39038

(5) Drug package label “OFLOXACIN tablet, film coated” [TEVA Pharmaceuticals USA Inc.].
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=32482

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Ofloxacin, Version 4.2 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.8. Aminoglykoside

Wirkungsmechanismus:

Aminoglykoside (4):
Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese → In der Bakterienzelle führen sie über einen Angriff an der 30S-Einheit der Ribosomen zu einer komplexen Störung der Proteinsynthese.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Aminoglykoside zu folgendem Ergebnis:

Aminoglykoside	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Das Risiko für ototoxische Effekte von Aminoglykosiden gilt als erwiesen. Ein nephrotoxisches Risiko für den Feten wird diskutiert. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind vor. Bei einer lokalen Therapie gibt es bisher keine Hinweise für Reproduktionstoxizität.
Aminoglykoside erreichen beim Feten 20–40% der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Im Tierversuch wurden oto- und nephrotoxische Effekte beschrieben. Bei einer parenteralen Therapie mit Aminoglykosiden kann es auch außerhalb einer Schwangerschaft zu oto- und nephrotoxischen Nebenwirkungen kommen. Es gibt einzelne Fallberichte über Kinder, die nach intrauteriner Exposition Hörschäden bis hin zur Taubheit aufwiesen. Die Mütter hatten Streptomycin oder Kanamycin eingenommen (z.B. 1). Die Befürchtung, dass Aminoglykoside bei intrauteriner Exposition auch nephrotoxisch wirken könnten, beruht auf Einzelfallberichten und hat sich bisher nicht bestätigt. Weitere Studien sprechen gegen ein hohes oto- oder nephrotoxisches Risiko von Aminoglykosiden beim Feten bzw. Neugeborenen. Fehlbildungen wurden nicht vermehrt beobachtet (z.B. 2-3).
Aminoglykoside sollten in der Schwangerschaft gemieden werden. Ihr Einsatz ist lediglich bei einer vital bedrohlichen Infektion und fehlenden Alternativen gerechtfertigt. Eine lokale Therapie mit Aminoglykosiden, z.B. als Augentropfen, ist nach derzeitigem Wissenstand nicht mit einem erhöhten Risiko für das ungeborene Kind assoziiert.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein hohes Risiko für den gestillten Säugling.
Aminoglykoside werden nur minimal enteral resorbiert. Deswegen ist mit einem nennenswerten Risiko für den gestillten Säugling nicht zu rechnen. Bisherige Erfahrungen sprechen für eine gute Verträglichkeit in der Stillzeit, insbesondere gibt es keine Berichte über ototoxische Effekte bei Kindern, deren Mütter unter Aminoglykosiden gestillt haben. Da es jedoch in der Neugeborenenperiode zu einer quantitativen Resorption und Anreicherung von Aminoglykosiden kommen kann, ist eine ototoxische Wirkung bei Neugeborenen nicht gänzlich auszuschließen.
Bei zwingender Indikation darf auch unter Aminoglykosiden gestillt werden. Insbesondere in der Neugeborenenperiode sollte die Indikation sehr kritisch geprüft werden.

Quellen:

(1) Donald PR, Sellars SL: Streptomycin ototoxicity in the unborn child. S Afr Med J 1981; 60: 316-318.

(2) Marynowski A, Sianozecka E: Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. Ginekol Pol 1972; 43: 713-715.

(3) Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J et al. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2000; 32: 309-313.

(4) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.759.

8.1.8.1 Framycetin (CAS-Nr. 4146-30-9)

Die Bewertung von Framycetin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Framycetin	Kategorie 1	Begründung: „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.
	Kategorie Sh	

Auch Soframycin

Handelsnamen:
Leukase N (5), Soframycin (1)

Applikation:
Dermal

Dosierung:
Zum Einsatz kommen Wundpuder, Wundsalben und Kegel, welche 20mg bzw. 10mg Framycetin enthalten. Die Salbe und der Puder werden 2mal täglich, die Kegel einmalig angewendet. (5)

Einstufung von Framycetinsulfat (CAS-Nr. 4146-30-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63

Letale Dosen:
Maus, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen

Einstufung von Framycetinsulfat (CAS-Nr. 4146-30-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Boehringer Ingelheim (3):

Kennzeichnung:
Xn; R42, R43, R64

GHS-Klassifikation: Respiratorische Sensibilisierung.1, H334, H317, H362

Chronische Toxizität:
Es existieren keine aussagekräftigen präklinischen Daten im Hinblick auf die Anwendung von Framycetin Augentropfen. Nach subkutaner Verabreichung an Ratten (85–170 mg/kg/Tag über 2 Monate) wurden eine chronische Nephritis und später eine ausgeprägte Schwerhörigkeit gefunden (1).

Sensibilisierung:
Framycetinsulfat ist Bestandteil einer Testreihe (Topische Antibiotika) der deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (4).
Allergische Reaktionen können nach lokaler Behandlung mit Framycetin auftreten und sich in Überempfindlichkeitsreaktionen an Augenlidern und Bindehaut manifestieren (Brennen, Jucken, Erythem, Pruritus, lokale Irritationen) (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Reproduktionstoxizität:
Es gibt keine hinreichenden Daten zur topischen Anwendung am Auge bei Schwangeren. Nach parenteraler Applikation von Aminoglykosiden sind jedoch beim Menschen und in Tierstudien ototoxische und nephrotoxische Effekte beschrieben worden. Falls Framycetin ins mütterliche Blut gelangt, kann es die Plazenta passieren und kann ein theoretisches Risiko für eine fetale Ototoxizität oder Nephrotoxizität darstellen. Soframycin soll unter diesen Umständen in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, wenn dies nicht eindeutig notwendig ist.
Der Übertritt von Framycetin in die Muttermilch ist nicht untersucht worden (1).
Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind – Kategorie 3, Stoffe, die wegen möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zur Besorgnis geben (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Aminoglykoside (Kap. 8.1.8)
Bisher gibt es keine Berichte über eine Hörminderung nach intrauteriner Framycetin-Exposition. Die Erfahrungen reichen jedoch nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine Erfahrungen.
Pharmakokinetik*:* Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Soframycin®, SANOFI-AVENTIS (Zusammensetzung: Wirkstoff: Framycetini sulfas, Hilfsstoffe: Conservans: Benzalkonii chloridum, Excipiens ad solutionem). Stand der Information: Januar 2007. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). FRAMYCETIN SULPHATE CRS. Revised edition no: 8, Date: 14 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=F0450000

(3) Boehringer Ingelheim, Sicherheitsdatenblatt, überarbeitet 11.06.2010, Produkt: Ubro Red® Liquid Bulk. http://www.eu-msds.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/msds/com_EN/documents/000000031180.pdf

(4) Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/dkgblo.html#a005

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Leukase N, Dermapharm, September 2011.

8.1.8.2 Gentamicin (CAS-Nr. 1405-41-0)

Die Bewertung von Gentamicin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Gentamicin	Kategorie 1	Begründung: „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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Gencin-Actavis, Gent-Ophtal, Genta-CT, Gentamytrex, Heraeus PMMA Kette, InfectoGenta, Refobacin, Septopal, Sulmycin, Trerramycin N Gentamicinsulfat, Generika

Anwendung:
Intravenös, ophthalmisch, dermal, implantierbar

Dosierung:
Zur Infusion werden tägliche Dosen von 3-6mg/kg/d angewendet. Die Augenpräparate sind jeweils 0,3%ig und werden 4-6mal täglich angewendet. Dermal werden meist Kombinationen mit Betamethasonvalerat eingesetzt, sie enthalten 1% Gentamicin und werden 2-3mal täglich angewendet. Die Implantate enthalten bis zu 4,5mg Gentamicin. (5)

Einstufung von Gentamicinsulfat (CAS-Nr. 1405-41-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung
Xn; R63

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Gentamicinsulfat (CAS-Nr. 1405-41-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-334

Sensibilisierung:
Gentamicinsulfat ist Bestandteil einer Testreihe (Topische Antibiotika) der deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Studien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Gentamicin sind nicht veröffentlicht worden (3).

Mutagenität:
Aminoglykosid-Antibiotika erwiesen sich als nichtmutagen (3).

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Untersuchung des fertilitätsbeeinträchtigenden Potenzials von Gentamicin sind nicht veröffentlicht worden (3).
Auf „Drug package labels“ wird Gentamicinsulfat entweder in die Schwangerschaftskategorie C (z.B. in 3) oder D (z.B.in 4) eingestuft.
Allgemein können Aminoglykoside fetale Beeinträchtigungen bewirken. Sie passieren die Plazenta, es gibt mehrere Berichte über einen vollständigen bilateralen kongenitalen Hörverlust bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Streptomycin eingenommen hatten (4).
Gentamicin reduzierte das Körpergewicht, die Nierengewichte und die medianen glomerulären Zahlen („median glomerular counts“) bei neugeborenen Ratten, nachdem es systemisch in Dosen an trächtige Muttertiere verabreicht worden war, die ca. 500x der maximal empfohlenen ophthalmologischen Dosis entsprachen. Kontrollierte Studien an schwangeren Frauen liegen nicht vor (3).
Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind – Kategorie 3, Stoffe, die wegen möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zur Besorgnis geben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Aminoglykoside (Kap. 8.1.8)
Es gibt einen Fallbericht über ein Kind mit Hörminderung nach intrauteriner Gentamicin-Exposition (7). Eine Studie fand bei 39 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Gentamicin eingenommen hatten, ein normales Hörvermögen, was gegen ein hohes ototoxisches Risiko bei intrauteriner Exposition spricht (8).
Ein Fall berichtet über ein konnatale Nierendysplasie nach mütterlicher Therapie mit Gentamicin und Corticosteroiden in der Frühschwangerschaft (9). Ein weiterer Fall beschreibt eine letal verlaufende Hydronephrose bei Verdacht auf hochgradige Ureterabgangsstenose nach Gentamicin-Therapie in Schwangerschaftswoche 4 bis 5 und vorangehender Ciprofloxacin-Behandlung (10). Ein kausaler Zusammenhang ist nicht erwiesen, zumal andere Studien kein nennenswertes Fehlbildungsrisiko erkennen konnten.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 3%; ca. 1% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 7 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,11–0,44; orale Bioverfügbarkeit: <1%, bei Neugeborenen höher
In einer Untersuchung wurden bei fünf von zehn gestillten Neugeborenen Serumspiegel gemessen, die bis zu 10% der mütterlichen Werte betrugen (11). Man vermutet eine gewisse enterale Resorption des noch unreifen Darmes oder eine Akkumulation durch verminderte Ausscheidung. Jenseits der Neonatalzeit ist mit einer nennenswerten Aufnahme nicht zu rechnen. Nebenwirkungen insbesondere Oto- und Nephrotoxizität via Muttermilch sind nicht beschrieben.

Quellen:
(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). GENTAMICIN SULPHATE CRS; Revised edition no: 8; Date : 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=G0200000

(2) Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/dkgblo.html#a005

(3) Drug package label “gentamicin sulfate (gentamicin sulfate) solution” [PACIFIC PHAR-MA]. Revised: 12/2006. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=2629

(4) Drug package label “gentamicin sulfate (Gentamicin Sulfate) injection, solution, concentrate” [Hospira, Inc.] Revised: 04/2007. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=3978

(5) Rote Liste. http://www.rote-liste.de

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Gentamicin, Version 4.2 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Sanchez-Sainz-Trapaga C, Gutierrez-Fonseca R, Ibanez-Ruis C et al. Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. An Esp Pediatr 1998; 49: 397-398.

(8) Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G: Is gentamicin ototoxic to the fetus? J Obstet Gynaecol Can 2007; 29(2): 140-145.

(9) Hulton SA, Kaplan BS: Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. Am J Med Genet 1995; 58: 91-93.

(10) Yaris F, Kesim M, Kadioglu M et al. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. Saudi Med J. 2004 Jul; 25 (7): 958-959.

(11) Celiloglu M, Celiker S, Guven H, Tuncok Y, Demir N, Erten O. Gentamicine excretion and uptake from breast milk by nursing infants. Obstet Gynecol 1994; 84: 263-265.

8.1.8.3 Kanamycin (CAS-Nr. 25389-94-0)

Die Bewertung von Kanamycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Kanamycin	Kategorie 1 Kategorie Sh	Begründung: „1“ und „Sh“ s. Gruppeneinstufung. Kanamycin ist Bestandteil der Epikutantestreihe der DKG für Ophthalmika.

Handelsnamen:
Kann-Ophtal, Kana-Stulln, Kanamycin-POS, Kanamytrex (5)

Das Aminoglykosid Kanamycin besteht aus drei Komponenten. Die Hauptkomponente Kanamycin A wird üblicherweise als Kanamycin bezeichnet. Kanamycin B und Kanamycin C sind Nebenkongenere (1).

Applikation:
Ophthalmisch, (oral, intravenös)

Dosierung:
Die Augentropfen und die Augensalbe sind 0,5%ig und werden alle 2-3 Stunden bzw. alle 3-4 Stunden angewendet (5).
(Die empfohlene tägliche orale Dosis für Erwachsene ist 8000 bis 12000 mg/Person (120 bis 200 mg/kg Körpergewicht), die empfohlene parenterale (intramuskuläre) tägliche Dosis reicht von 5 mg/kg Körpergewicht für Kinder bis 15 mg/kg Körpergewicht für Erwachsene (1).)

Einstufung von Kanamycinmonosulfat (CAS-Nr. 25389-94-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 4.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Reproduktionstoxizität:
ungeborenes Kind – Kategorie 3, Stoffe, die wegen möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zur Besorgnis geben.

Kanamycin-B-sulfat (CAS-Nr. 29701-07-3) wird auf einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (3) wie folgt eingestuft:

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Nierenschädigung.

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Kanamycin besitzt nur eine sehr geringe orale Bioverfügbarkeit (ca. 1%) in allen Spezies, einschließlich des Menschen. In Salben und Cremes wies Kanamycinsulfat an Meerschweinchen und freiwilligen menschlichen Probanden appliziert keine hautsensibilisierende Wirkung auf (1).

Einstufung von Kanamycinsulfat (CAS-Nr. 25389-94-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-360

Einstufung von Kanamycin-B-sulfat (CAS-Nr. 4696-76-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (7):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Sensibilisierung:
Kanamycinsulfat wird in der DKG-Epikutantestreihe für Ophthalmika geführt (10).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Studien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden (1).

Mutagenität:
3 Salmonella/Mikrosomen-Tests mit Standardstämmen mit und ohne metabolische Aktivierung wiesen negative Ergebnisse auf. Mutationen traten in zwei Nichtstandardstämmen (TA 104 und TA 2638) auf. Kanamycin war negativ in Tests auf mitotische Rekombination in E. coli und B. subtilis mit und ohne metabolische Aktivierung, einem Maus-Lymphom-Test und einem In-vivo-Mikronukleustest im Knochenmark von Mäusen (intraperitoneale Applikation) (1).

Reproduktionstoxizität:
Bei Patienten, die mit Kanamycin behandelt worden waren, wurden keine Hinweise auf Fertilitätsbeeinträchtigungen berichtet.
Prä-GLP-Studien berichteten über keine groben Fehlbildungen nach parenteraler Verabreichung von Kanamycin an trächtige Labortiere.
Wie andere Aminoglykoside kann Kanamycin das Hörvermögen und die Nierenfunktion von Feten beeinträchtigen.
Bei neugeborenen Meerschweinchen wurden Haarzellverluste im Corti-Organ beobachtet, nachdem die Tiere in utero während der späten Phase der Trächtigkeit (Trächtigkeitstage 55 bis 62) gegenüber einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht (Applikationsweg nicht angegeben) exponiert worden waren.
Signifikante Schädigungen des Cochlea Epithels wurden bei neugeborenen Mäusen festgestellt, die in utero während der mittleren Phase der Trächtigkeit gegenüber 400 mg/kg Körpergewicht i.p. applizierten Kanamycins exponiert worden waren. Bei jungen Ratten traten Schädigungen des Cochlea Epithels auf, nachdem sie während der 2. postnatalen Woche gegenüber 400 mg/ kg Körpergewicht (i.p. appliziert) exponiert worden waren (1)
FDA-Schwangerschaftskategorie D (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Aminoglykoside (Kap. 8.1.8)
Es gibt mehrere Fallberichte mit Hörverlusten bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Kanamycin eingenommen hatten (8–9). Außer Ototoxizität sind bisher keine Risiken für das ungeborene Kind bekannt.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,26%; M/P-Quotient: 0,045; orale Bioverfügbarkeit: 1%

Quellen:

(1) Committee for veterinary medicinal products: “KANAMYCIN. Summary Report”, EMEA/MRL/886/03-FINAL, October 2003.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014538.pdf

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). KANAMYCIN MONOSULPHATE CRS. Revised edition no: 7, Date: 10 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=K0200000

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). KANAMYCIN B SULPHATE CRS. Revised edition no: 4; Date: 10 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=K0100000

(4) New York City Behavioral Health Network of Care, Kanamycin; Copyright 1996-2011, Cerner Multum, Inc. Version: 1.02. Revision date: 4/12/2009. http://newyorkcity.ny.networkofcare.org/mh/library/hwdetail.cfm?hwid=d00271a1&cat=search

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Kanamytrex, Alcon, Mai 2012.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Kanamycinsulfat, Version 4.1 überarbeitet am 14.06.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Sigma-Aldrich, MSDS Kanamycin-B-sulfat, Version 4.0 überarbeitet am 03.02.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(8) Jones HC: Intrauterine ototoxicity. A case report and review of literature. J Natl Med Assoc 1973; 65: 201-203.

(9) Nishimura H, Tanimura T: Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs, Amsterdam, Excerpta Medica, 1976, p 131.

(10) Epikutantestreihen der DKG Ophthalmika, Stand September 2012. http://dkg.ivdk.org/dkgblo.html#a005

8.1.8.4 Neomycin (-sulfat) (CAS-Nr. 1405-10-3)

Die Bewertung von Neomycin(-sulfat) anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Neomycin (-sulfat)	Kategorie 1	Begründung: „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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Cysto-Myacyne N, Myacyne-Salbe, Polyspektran (Kombipräp.) (5)

Applikation:
Ophthalmisch, otologisch, Instillation in Blase

Dosierung:
Augentropfen über 3 Tage alle 2 Stunden 1–2 Tropfen in den Bindehautsack einträufeln, dann 4× täglich 1–2 Tropfen (1). Ohrentropfen werden 3-6mal täglich angewendet. Augen- und Ohrentropfen bzw. –salben enthalten 3.500 I.E /ml bzw. 3.500 I.E./g (3,5mg). Die dermal angewandten Zubereitungen enthalten bis zu 4,3mg Neomycin, oft in Kombinationen und werden bis zu 3mal täglich angewendet. Zur Therapie der ableitenden Harnwege werden 0,45g 1-2mal täglich in die Blase eingebracht. (5)

Einstufung von Neomycinsulfat (CAS-Nr. 1405-10-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63, R36/37/38, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 8.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Substanz kann bei Hautkontakt und Einatmen Sensibilisierungen verursachen.

Einstufung von Neomycinsulfat (CAS-Nr. 1405-10-3) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-317, H-334

Sensibilisierung:
Neomycinsulfat gehört zu einer Epikutantestreihe der DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V.) (4).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität, *Mutagenität*:
Es wurden keine Studien zur Bestimmung des kanzerogenen oder mutagenen Potenzials der Verbindung durchgeführt.

Reproduktionstoxizität:
Es wurden keine Langzeituntersuchungen zur Bestimmung des fertilitätsmindernden Potenzials der Verbindung durchgeführt.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie D.
Es ist nicht bekannt, ob die Verbindung in die menschliche Muttermilch abgegeben wird, jedoch wurde sie nach einer einmaligen intramuskulären Verabreichung in Kuhmilch ausgeschieden (1).
Reproduktionstoxizität – ungeborenes Kind: Kategorie 3: Verdachtskategorie (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Aminoglykoside (Kap. 8.1.8)
Bisher gibt es keine Berichte über eine Hörminderung nach intrauteriner Neomycin-Exposition. Die Erfahrungen reichen jedoch nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine Erfahrungen.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Drug package label “neo-fradin (Neomycin Sulfate) solution” [X-Gen Pharmaceuticals Inc.]. Revised 07/2008. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7945#nlm34068-7

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: NEOMYCIN SULPHATE CRS (CAS-Nr. 1405-10-3). Revised edition no: 7, Date: 4 / 2 / 2010. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=N0400000

(3) GESTIS-Stoffdatenbank: Sicherheitsdatenblatt der Fa. Oxoid Ltd: zu Neomycinsulfat. http://biade.itrust.de/biade/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0

(4) Epikutantestreihen der DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V.), Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/index.html

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Tobramycin, B. Braun, Februar 2010; Fachinformation Polyspektran Tropfen/Salbe, Alcon, September 2007/Oktober 2009.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Neomycinsulfat, Version 4.3 überarbeitet am 13.03.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.8.5 Tobramycin (CAS-Nr. 32986-56-4)

Die Bewertung von Tobramycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Tobramycin	Kategorie 1 Kategorie Sh	Begründung: „1“ und „Sh“ s. Gruppeneinstufung.

Handelsnamen:
Bramitob (2), Gernebcin, Obracin (3), Tobi (4), Tobi Podhaler (4), Tobramaxin, Tobrazid, sowie Generika

Applikation:
Intravenös, intramuskulär, inhalativ, ophthalmisch

Dosierung:
Die übliche parenterale Dosierung beträgt 3mg/kg/d kann aber auf bis zu 10mg/kg/d im Ausnahmefall erhöht werden. Zur Inhalation werden Dosen bis zu 2mal 300mg pro Tag angewendet. Die 0,3%igen Augentropfen und Augensalbe werden 6mal täglich bzw. 3mal täglich angewendet. (5)

Einstufung von Tobramycin (CAS-Nr. 32986-56-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn, R63

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 7.500
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar
Die Zielorgane in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung waren die Nieren und die vestibulären/cochleären Funktionen (2).

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von (CAS-Nr.) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Für ein Arzneimittel namens TOBI® (4) wurde das kanzerogene Potenzial mit einer 2 Jahre dauernden inhalativen Rattenstudie untersucht. TOBI® (4) ist eine Tobramycinlösung zur Inhalation. Jede 5 ml Ampulle enthält 300 mg Tobramycin und 11,25 mg NaCl in sterilem Wasser. Mit Schwefelsäure und NaOH wurde der pH-Wert auf 6.0 eingestellt. Bei der Kanzerogenitätsstudie wurden Ratten für 1,5 Stunden am Tag über einen Zeitraum von 95 Wochen gegenüber der klinischen Formulierung von TOBI exponiert. Dabei wurden in den Ratten Serumspiegel von bis zu 35 µg/ml gemessen, im Mittel wurde in klinischen Studien bei Patienten mit zystischer Fibrose 1 µg/ml gemessen. Eine arzneimittelbezogene Zunahme der Inzidenz von Tumoren wurde nicht festgestellt (4).

Mutagenität:
Tobramycin war negativ im Amestest und im Maus-Lymphom-Test. Tobramycin induzierte keine Chromosomenaberrationen in Ovarzellen des Chinesischen Hamsters und war negativ im Mausmikronukleustest (3).

Reproduktionstoxizität:
Aminoglykoside können den Fetus schädigen (z.B. angeborene Taubheit), wenn bei einer Schwangeren hohe systemische Konzentrationen erreicht werden (2). Aus tierexperimentellen Studien ergeben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Tobramycin. Mit inhalativem Tobramycin wurden keine Reproduktionsstudien durchgeführt, aber die subkutane Applikation von Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag während der Organbildung war bei Ratten nicht teratogen. Bei Kaninchen führte die subkutane Applikation von Dosierungen bis zu 20–40 mg/kg zu maternaler Toxizität und Fehlgeburten, jedoch ohne Hinweis auf teratogene Wirkungen (2). Die Ototoxizität wurde bei den Nachkommen in nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität von Tobramycin nicht evaluiert (4). Aufgrund der bei Tieren gewonnenen Daten kann ein Toxizitätsrisiko (z.B. Ototoxizität) bei Exposition im Mutterleib nicht ausgeschlossen werden (2).
Nach anderen Angaben hatten Dosen von 100 µg/kg pro Tag, die Ratten während der Organogenese und der frühen fetalen Entwicklung s.c. verabreicht wurden, keinen Einfluss auf die fetale Entwicklung und Lebensfähigkeit. Tägliche Dosen von 20 bzw. 40 µg/kg verursachten bei Kaninchen keine teratogenen Schäden (3).
Systemisch verabreichtes Tobramycin geht in die Muttermilch über (2).
FDA-Schwangerschaftskategorie D (4).
Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind – Kategorie 3, Stoffe, die wegen möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zur Besorgnis geben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Siehe Aminoglykoside (Kap. 8.1.8)
Bisher gibt es keine Berichte über eine Hörminderung nach intrauteriner Tobramycin-Exposition. Die Erfahrungen reichen jedoch nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 7,9%; orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). TOBRAMYCIN CRS. Revised edition no: 5, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=T1500000

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Bramitob®, VIFOR FRI-BOURG, Stand der Information: Mai 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi#7650

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Obracin® TEVA PHARMA; Stand der Information: August 2005. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Drug package label "TOBI (tobramycin) solution" [Novartis Pharmaceuticals Corporation]. Revised 01/2009. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=14345

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Gernebcin, Infectopharm, November 2010, Fachinformation Tobramaxin Augentropfen/Augensalbe, Alcon, Dezember 2007.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Tobramycin, Version 4.6 überarbeitet am 30.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

8.1.9. Polypeptide

Wirkungsmechanismus:

Polypeptide (Colistimethat/Colistin, Polymyxin B, Tyrothricin) (1):
Störung der bakteriellen Zellmembran → Als Wirkungsmechanismus wurde eine Schädigung der mikrobiellen Zytoplasmamembran festgestellt, da die Polypeptide als kationische Detergenzien wirken. Als solche haben sie eine hohe Affinität zu den Phosphatgruppen der Lipopolysaccharide in der äußeren Bakterienmembran.

Polypeptid-Komplex Bacitracin (2):
Hemmung der Zellwandsynthese → Bacitracin hemmt die Zellwandsynthese dadurch, dass es die Reaktivierung des Lipidcarriers Undecaprenol verhindert.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Polypetide zu folgendem Ergebnis:

Polypeptide	Kategorie -	Begründung: Eine Einstufung in eine gemeinsame Kategorie (1, 2 oder 3) war nicht möglich. „Sah": Einstufung gemäß TRGS 907.
	Kategorie Sah	

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.781.

(2) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.756.

8.1.9.1 Bacitracin (CAS-Nr. 1405-87-4)

Die Bewertung von Bacitracin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Bacitracin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": s. Gruppen-bewertung. Bacitracin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe (topische Antibioika) der DKG.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Kombipräparat: Polyspectran (7)

Bacitracin ist nach parenteraler Verabreichung hoch nephrotoxisch und wird deshalb, wenn überhaupt, nur als letzte Wahl systemisch verabreicht. Die Nephrotoxizität ist wahrscheinlich durch das Vorhandensein von d-Aminosäuren bedingt. Im Allgemeinen wird das Antibiotikum nur topisch zur Behandlung lokaler bakterieller Infektionskrankheiten z.B. von großflächigen oder stark verschmutzten

Wunden, wie Biss-, Stich-, Schürf- und Risswunden, sowie oberflächlichen Hautinfektionen, Otitis, Otitis externa (Entzündung des äußeren Ohrs) und infektionsgefährdeten Brandwunden oder bakterielle Infektionen des äußeren Auges sowie bakterielle Entzündungen bei Sinusitis und Nasenschleimhautentzündung angewendet (1,2).

Applikation:
Ophthalmisch, otologisch, nasal

Dosierung:
Die Salben werden 3-5mal täglich angewendet und enthalten 300I.E. Bacitracin. (7)

Einstufung von Bacitracin (Zink) (CAS-Nr. 1405-89-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (3):

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Gastrointestinale Störungen

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Einstufung von Bacitracin (CAS-Nr. 1405-87-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (8):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Einstufung von Bacitracin (CAS-Nr. 1405-87-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Serva; Heidelberg (6):

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38, R43
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-317, H-319, H-335

Letale Dosen:
Hund, orale LD50 [mg/kg]: >9.500
Kaninchen, orale LD50 [mg/kg]: >1.200
Maus, orale LD50 [mg/kg]: >3.750
Nach oraler Applikation wird Bacitracin bei Ratten, Hühnchen und Schweinen aus dem gastrointestinalen Trakt kaum absorbiert, ca. 95% der oralen Dosis wird via Fäzes und 3% oder weniger via Urin ausgeschieden.

Sensibilisierung:
Bacitracin ist Bestandteil der DKG-Epikutantestreihe für topische Antibiotika (10).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Die Durchführung von Karzinogenitätsstudien wurde als unnötig betrachtet, da Bacitracin weder genotoxisch ist, noch Anzeichen eines karzinogenen Potenzials bei wiederholter Applikation aufweist (4).

Mutagenität:
Bei In-vitro-Tests wies Bacitracin (Zink) kein Genmutationspotenzial bei Salmonella typhimurium und Lymphomzellen von Mäusen auf. Es konnten auch keine chromosomalen Aberrationen in peripheren Lymphozyten von Menschen sowie in vivo in Knochenmarkszellen von Ratten nachgewiesen werden. Auch die DNA-Synthese in Milzzellen von Ratten wurde nicht verändert. Demzufolge gilt Bacitracin (Zink) als nicht genotoxisch (4).

Reproduktionstoxizität:
In einer nicht-GLP-konformen 1 Jahr dauernden Studie erhielten Ratten über ihr Futter Bacitracin (Zink) in äquivalenten Dosen von 0, 1, 10 und 50 mg/kg/Tag. Am Ende des Versuchs erhielten die Tiere, welche nicht euthanasiert wurden, unbehandeltes Futter und ihre Fertilität und Fortpflanzung wurden untersucht. Auch bei der höchsten Dosis wurden keine toxischen Effekte beobachtet, wobei die klinischen Anzeichen nicht beschrieben wurden. Die Fortpflanzungsfähigkeit wurde nicht negativ beeinflusst. Es wurden keine weiteren Daten bezüglich der Reproduktionstoxizität bestimmt. Nach den Ausführungen in (4) wurde dies als unnötig angesehen, da Bacitracin mit Verbindungen, von denen bekannt sei, dass sie die Reproduktion beeinflussen, strukturell nicht verwandt sei und Bacitracin außerdem nach oraler Gabe kaum resorbiert werde (4).

In einer Teratogenitätsstudie erhielten Ratten über Sondenfütterung Bacitracin (Zink) in Dosen von 0 bis 500 mg/kg Futter an den Trächtigkeitstagen 7 bis 17. Hierbei wies Bacitracin (Zink) keine Effekte auf die Embryonal- und Fetalentwicklung auf und führte bis zur höchsten getesteten Dosis zu keinen irreversiblen strukturellen Missbildungen. Bei den Muttertieren traten nach der Verabreichung von Bacitracin (Zink) Speicheln, weiche Fäzes, erhöhte Wasseraufnahme sowie eine leicht verminderte Körpergewichtszunahme auf (4).
Schwangerschaftskategorie: C (5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es nur sehr geringe Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Eine Veröffentlichung mit 18 im 1. Trimenon exponierten Frauen fand keine Assoziation mit Fehlbildungen (9). Es ist nicht beschrieben, ob es sich in den Fällen um eine systemische oder eine lokale Anwendung handelte. Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Bacitracin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:
(1) Wikipedia; Bacitracin, letzte Änderung 20. März 2011. http://de.wikipedia.org/wiki/Bacitracin

(2) Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, CliniPharm Wirkstoffdaten, Bacitracin – Toxizität. http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm?wir/00000140/5874_08.htm?wir/00000140/5874_00.htm

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). BACITRACIN ZINC CRS. Revised edition no: 7, Date: 14 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=B0100000

(4) EMEA, Veterinary Medicines and Inspections, EMEA/MRL/451/98-Final, June 1998, Committee for Veterinary medicinal products. Bacitracin, Summary report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500010839.pdf

(5) AHFS Drug Information. © Copyright, 1959-2011, Selected Revisions, September 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Drugs information online. Bacitracin. http://www.drugs.com/monograph/bacitracin.html#r145

(6) SERVA Electrophoresis GmbH, Carl-Benz-Str. 7, D-69115 Heidelberg, Sicherheitsdatenblatt gemäß 1907/2006/EG, Artikel 31, überarbeitet am: 15.04.2009. Handelsname: Bacitracin. http://www.serva.de/servaWeb/www_root/documents/sdb14420.pdf

(7) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Polyspektran, Fachinformation, Alcon, Oktober 2009.

(8) Sigma-Aldrich, MSDS Bacitracin, Version 4.2 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(9) Heinonen OP et al: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, Publishing Sciences Group, 1977, pp 297 & 301.

(10) Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/dkgblo.html#a005

8.1.9.2 Colistimethat (CAS-Nr. 8068-28-8) Colistimethat-Natrium / Colistin

Die Bewertung von Colistimethat anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Colistimethat	Kategorie 2	Begründung: Colistimethat wird wegen der reproduktionstoxischen Eigenschaften in „2“ eingestuft (verzögerte Knochenbildung bei Embryonen, erhöhte Resorptionsraten bei Ratten). „Sah“: s. Gruppenbewertung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Bakto-Diarönt, ColiFin (5), Colistimethat-Natrium, Colistin, Colistin Grünenthal (1), Diarönt mono, Promixin
Kombipräp. mit Erythromycin: Ecolicin Augensalbe/ Augentropfen (5)

Colistin, auch bekannt als Polymyxin E, wird fermentativ hergestellt. Es enthält Colistin A und B. Bei oraler Verabreichung wird Colistin (als Sulfat oder Methansulfonat) nur schwach resorbiert (4).

Applikation:
Oral, ophthalmisch, inhalativ

Dosierung:
Es werden Tabletten mit 2,5-10% Colistin angeboten, von denen 4mal 4 Stück bzw. 4mal 1 Tablette eingenommen werden. Die Augensalbe enthält 0,5% Colistin, wird mehrmals täglich appliziert, die Tropfen sind 2,5%ig und werden alle 3 Stunden angewendet; beide sind mit Erythromycin kombiniert. Die Inhalationen enthalten 80mg oder 160mg, was 1.000.000 I.E. bzw. 2.000.000 I.E. entspricht und es werden bis zu 3mal täglich 2.000.000 I.E. angewendet. (1,5)

Einstufung von Colistimethat-Natrium (CAS-Nr. 8068-28-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Colistimethat nicht klassifiziert ist (2).
Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 5.450

Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen. Gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Colistin® (Colistimethat-Natrium) war bei längerfristiger Verabreichung mittels unterschiedlicher Applikationsformen in hohen Dosierungen bei Ratte und Hund nephrotoxisch (1).

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Das "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA)" hat im Jahr 2006 verschiedene Tierarzneimittel, darunter Colistin, als Rückstände in Nahrungsmitteln evaluiert. Auf der Basis von toxikologischen Tierdaten hat das JECFA für Colistin eine akzeptable tägliche Aufnahme (ADI, acceptable daily intake) von 0-500 µg/kg Körpergewicht und Tag abgeleitet. Der ADI-Wert gibt die Schätzmenge einer Substanz in Nahrungsmitteln an, die für Verbraucher mit vernachlässigbarem Risiko ein Leben lang aufgenommen werden kann. Die mikrobiologische ADI (bezogen auf Effekte auf die intestinale Flora) wurde mit 0-7 µg/kg Körpergewicht beziffert (4).

Einstufung von Colistin-Natriummethansulfonat (CAS-Nr. 8068-28-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind mit Colistimethat-Natrium nicht durchgeführt worden (3). Bei Ratten konnten in einer 26 Wochen dauernden Studie nach wiederholten oralen oder parenteralen Dosen keine neoplastischen oder präneoplastischen Läsionen beobachtet werden. Das JECFA schlussfolgerte deshalb, dass Colistinkomponenten wahrscheinlich kein kanzerogenes Risiko bergen (4).

Mutagenität:
Nach Angaben eines "Drug package label" „COLY-MYCIN (colistimethate) injection"
[JHP Pharmaceuticals LLC] sollen Mutagenitätstests mit Colistimethat-Natrium nicht durchgeführt worden sein (3). Nach anderen Angaben (1) haben In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität keine Hinweise hinsichtlich eines klinisch relevanten genotoxischen Potenzials von Colistin ergeben.
Das JECFA kam nach der Gewichtung der Beweiskraft einer Reihe von Tests, die neben negativen Ergebnissen auch zweifelhafte Ergebnisse bei schwer zu beurteilender Validität der Testdurchführung erbrachten, zu dem Ergebnis, dass ein genotoxisches Potenzial von Colistin eher unwahrscheinlich sei.

Reproduktionstoxizität:
Bei Ratten sind keine nachteiligen Effekte auf die Fertilität oder die Reproduktion bei Dosen von 9,3 mg/kg/Tag (0,3x die maximale Humandosis basierend auf mg/m^2) aufgetreten (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Nach intramuskulärer Verabreichung von 4,15 und 9,3 mg/kg Colistimethat-Natrium an Kaninchen während der Organbildung traten bei 2,6% bzw. 2,9% der Feten Sichelfüße (Talipes varus) auf. Diese Dosen entsprechen 0,25 und 0,55x der maximalen täglichen Humandosis basierend auf mg/m^2. Zusätzlich traten vermehrt Resorptionen bei 9,3 mg/kg auf. Colistimethat-Natrium war bei Ratten in Dosen von 4,15 oder 9,3 mg/kg nicht teratogen. Diese Dosen entsprechen 0,13 und 0,30x der maximalen täglichen Humandosis basierend auf mg/m^2 (3).
Nach anderen Angaben (1) erbrachten unzureichend dokumentierte reproduktionstoxikologische Untersuchungen, in denen Colistin® (Colistimethat-Natrium) bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mittels unterschiedlicher Applikationsformen verabreicht wurde, keine Hinweise auf teratogene

Wirkungen. Embryotoxische Effekte (verzögerte Ossifikationen, erhöhte Resorptionsraten) wurden bei i.v.-Applikation in höheren Dosierungen bei allen getesteten Spezies beobachtet. Die Fertilität männlicher und weiblicher Nager war nicht beeinträchtigt. Bei Ratten wurde ein negativer Einfluss auf die Geburtenrate und das Säugen festgestellt, die postnatale Entwicklung war nicht beeinträchtigt. Bei Mäusen führte die i. v.-Gabe von Colistin jedoch zu einer geringeren Spontanaktivität der Nachkommen.
Das JECFA (4) erwähnt zu Colistin die folgenden Studien: Die Reproduktionstoxizität wurde in drei separaten Studien an Mäusen getestet, denen intraperitoneal Colistimethansulfonat injiziert wurde. Die Verabreichung von 24–100 mg Colistin Base/ kg Körpergewicht pro Tag, vom Zeitpunkt vor der Verpaarung und während der ersten 7 Tage der Trächtigkeit erzeugte keine schädigenden Effekte auf die reproduktive Kapazität oder die Feten.
Die Administration von 15–150 mg/kg Körpergewicht per Tag während der Phase der Organbildung steigerte leicht die Resorptionen bei der höchsten Dosis. Die Administration von 125–500 mg/kg Körpergewicht per Tag während der Phase der Organbildung führte zu einer verzögerten Ossifikation der Feten bei 250 und 500mg/kg Körpergewicht und Tag. Bei einem postnatalen Monitoring wurde eine Reduktion der spontanen Aktivität in Nachkommen der 250 und 500 mg/kg Körpergewicht und Tag-Gruppen beobachtet. Maternale Toxizität und fetale Fehlbildungen („Abnormalities“) wurden in keiner Mäusestudie beobachtet. Bei Ratten, die Colistinsulfat in Dosen von 0, 2,6, 65 oder 130 mg Colistin Base/kg Körpergewicht und Tag per Schlundsonde während der Trächtigkeitstage 7–17 erhalten hatten, wurden weder bei den Muttertieren noch den Feten signifikante Anzeichen einer Toxizität gefunden.
Die Reproduktionstoxizität wurde in vier separaten Rattenstudien untersucht. Die intravenöse Verabreichung von 2,5–10 mg Colistin Base/kg Körpergewicht per Tag vom Zeitpunkt vor der Verpaarung und während der ersten 7 Tage der Trächtigkeit erzeugte keine nachteiligen Effekte auf die reproduktive Kapazität, verzögerte jedoch die Ossifikation in Feten der höchsten Dosisgruppe. Die intraperitoneale Verabreichung von 5-40 mg/kg Körpergewicht und Tag während der Organbildung reduzierte leicht das Körpergewicht der Feten bei 20 und 40 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die intravenöse Applikation von 2,5-10 mg Colistin Base/kg Körpergewicht und Tag während der Phase der Organbildung hatte eine reduzierte Ossifikation der Feten bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht und Tag zur Folge. Postnatales Monitoring der Nachkommen zeigte ein verringertes Überleben der Würfe der 10 mg/kg Körpergewicht-Gruppe. Maternale Toxizität und fetale Fehlbildungen wurden in keiner Studie beobachtet. Die intravenöse Verabreichung von 6,25–25mg/kg Körpergewicht per Tag nach der Organbildung bis zum Ende der Laktation hatte keine Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung der Rattennachkommen.
Bei Kaninchen, denen Colistimethansulfonat (Natrium) in Dosen von 0, 20, 25 oder 32 mg Colistin Base/kg Körpergewicht und Tag durch intravenöse Injektionen an den Trächtigkeitstagen 6-18 verabreicht worden war, wurden weder bei den Muttertieren noch den Feten signifikante Effekte beobachtet.
Colistimethat (Natrium) passiert die menschliche Plazenta (3).
Colistin® geht in die Muttermilch über (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Ein plazentarer Übergang von Colistin ist beschrieben (7).
Im Tierversuch finden sich widersprüchliche Ergebnisse, die eventuell auf ein geringes teratogenes Potenzial von Colistin hinweisen.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Colistin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient 0,17–0,18; orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Colistin®, GRÜNENTHAL, Stand der Information: November 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). COLISTIMETHATE SODIUM CRS. Revised edition no: 6, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C2600000

(3) Drug package label "COLY-MYCIN (colistimethate) injection" [JHP Pharmaceuticals LLC]. Revised 02/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=15186

(4) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, WHO Technical Report Series 939, 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241209399_eng.pdf

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Ecolicin Augensalbe, Bausch&Lomb GmbH, April 2009; Fachinformation ColiFin, Pari Pharma GmbH, Juli 2010.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Colistin-Natriummethansulfonat, Version 4.2 überarbeitet am 05.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) MacAulay MA, Charles D, Burgess FM. Placental transmission of colistimethate. Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 578–586.

8.1.9.3 Polymyxin B (CAS-Nr. 1405-20-5)

Die Bewertung von Polymyxin B anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Polymyxin B	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden „Sah": s. Gruppenbewertung. Polymycin ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Kombinationspräparate: Dexa-Polyspectran, Isopto-Max, Maxitrol, Polyspectran (7), Pulpomixine, Generika

Applikation:
Ophthalmisch, otologisch, nasal

Dosierung:
Zum Einsatz kommen Augen-/Ohrentropfen bzw. Augen-/Ohren-/Nasensalben, welche 6.000-7.500 I.E. Polymyxin B enthalten. Die Tropfen 3-5mal täglich mit einem Tropfen am Auge bzw. 2 Tropfen am Ohr angewendet. Die Salbe wird jeweils 3-5mal täglich appliziert. (7)

Einstufung von Polymyxin B-Sulfat (CAS-Nr. 1405-20-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R22

Letale Dosen:
Maus, orale LD50 [mg/kg]: 790
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratten, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Für Polymyxin B-Sulfat findet sich eine analoge Einstufung mit Xn; R22 auf einem Sicherheitsdatenblatt (Polymyxin B Sulfat, Fa. Carl Roth Karlsruhe) (4). Die Fa Serva kennzeichnet die Verbindung mit GHS 07, Signalwort: „Achtung“, H 302 (5).

Einstufung von Polymyxin B (CAS-Nr. 1405-20-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (8):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Sensibilisierung:
Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) führt Polymyxin B-Sulfat in einer Testreihe „DKG Ophthalmika“ (6).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
Studien zur Evaluierung des kanzerogenen und mutagenen Potenzials von Polymyxin sind nicht durchgeführt worden.
Polymyxin B-Sulfat beeinträchtigte die Motilität von Pferdesperma, die Effekte auf die Fertilität von Frauen und Männern sind nicht bekannt. Reproduktionstoxische Untersuchungen an Tieren sind mit Polymyxin B nicht durchgeführt worden (2). Nach anderen Angaben (3) ist die Sicherheit für schwangere Frauen nicht nachgewiesen. Ein teratogenes Potenzial wurde nicht identifiziert, allerdings liegen nur sehr wenige Daten vor.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings sind die Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft begrenzt.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden. Zwei Studien mit insgesamt 26 intrauterin exponierten Kindern konnten kein erhöhtes embryo- oder fetotoxisches Risiko nachweisen (9-10). Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Polymyxin B in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). POLYMYXIN B SULPHATE CRS. Revised edition no: 7, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=P2400000

(2) Drug package label "POLYMYXIN B SULFATE AND TRIMETHOPRIM solution" [STAT RX LLC USA] Revised: 10/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=32575

(3) The Merck Manual, Polymyxin B, Drug Information Provided by Lexi-Comp. http://www.merckmanuals.com/professional/print/lexicomp/polymyxin%20b.html

(4) Fa. Carl Roth, Karlsruhe, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am: 09.11.2009, POLYMYXIN B-SULFAT. http://www.carlroth.com/media/_de-de/sdpdf/0235.PDF

(5) Serva Electrophoresis, Polymyxin-B-sulfate http://www.serva.de/enDE/ProductDetails/778_47976_Polymyxin_B_sulfate_research_grade.html

(6) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG), Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/

(7) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation_Polyspectran Salbe/ Fachinformation POLYSPECTRAN® Tropfen, Alcon Pharma GmbH, September 2007.

(8) Sigma-Aldrich, MSDS Polymyxin B, Version 4.2 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(9) Heinonen OP et al: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, Publishing Sciences Group, 1977, pp 297.

(10) Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Parenteral polymixin B treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 2005; 20: 181-182.

8.1.9.4 Tyrothricin (CAS-Nr. 1404-88-2)

Die Bewertung von Tyrothricin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Tyrothricin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": s. Gruppen-bewertung.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Micasal,Tyrosur, Kombipräp.: Dorithricin, Lemocin

Tyrothricin ist ein Gemisch zweier antibakteriell wirksamer Polypeptide und besteht zu etwa 70-80% aus Tyrocidinen und zu etwa 20-30% aus Gramicidinen (3). Zu diesem Polypeptid-Antibiotikum konnten nur wenige Daten ermittelt werden.

Arzneimittel, die Tyrothricin enthalten sind frei verkäuflich.

Applikation:
Dermal, buccal

Dosierung:
Zur Anwendung auf der verletzten Haut stehen ein Puder und eine Salbe zur Verfügung, welche 0,1%ig sind und welche 2mal täglich angewendet werden. Die Lutschtabletten sind kombiniert mit einem Lokalanästhetikum und werden mehrmals täglich gelutscht (4).

Einstufung von Tyrothricin (CAS-Nr. 1404-88-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Tyrothricin nicht klassifiziert ist (1).

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Einstufung von Tyrothricin (CAS-Nr. 1404-88-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (2):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

LD50 Oral - Maus - > 3.000 mg/kg
Ätz-/Reizwirkung auf die Haut: Keine Daten verfügbar
Schwere Augenschädigung/-reizung: Keine Daten verfügbar
Sensibilisierung der Atemwege/Haut: Keine Daten verfügbar

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
IARC: Kein Bestandteil dieses Produkts, der in einer Konzentration von gleich oder mehr als 0.1% vorhanden ist, wird durch das IARC als voraussichtliches, mögliches oder erwiesenes krebserzeugendes Produkt für den Menschen identifiziert.

Mutagenität:
Keine Daten verfügbar

Reproduktionstoxizität:
Keine Daten verfügbar
Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition: Keine Daten verfügbar (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Tyrothricin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). TYROTHRICIN CRS. Revised edition no: 5, Date: 16 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=T3000000

(2) Sigma-Aldrich, MSDS Tyrothricin, Version 4.0 überarbeitet am 02.02.2011 http://www.sigmaaldrich.com/germany.html#

(3) Wikipedia http://de.wikipedia.org/wiki/Tyrothricin

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Tyrosur Gel/Puder, Engelhard Arzneimittel, November 2010;Fachinformation Dorithricin Halstabletten, Medice Pharma, März 2011.

8.1.10. Andere

8.1.10.1. Chloramphenicol (CAS-Nr. 56-75-7)

Die Bewertung von Chloramphenicol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Chloramphenicol	Kategorie 1	Begründung: Einstufung von Chloramphenicol mit T; kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften. „Sh“: Chloramphenicol ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der DKG.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Posifenicol,Kombipräp. mit Dexamethason: Spersadex Comp (5), Kombipräparat mit Natriumbitumino-sulfonat: Ichthoseptal

Applikation:
Ophthalmisch, dermal

Dosierung:
Die 1%ige Augensalbe wird 2stündlich appliziert. Die Creme und die Lösung zur dermalen Anwendung sind ebenfalls 1%ig und werden 2-3mal täglich angewendet. (7, 13)

Einstufung von Chloramphenicol (CAS-Nr. 56-75-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
T; N; R45, R46, R50, R62, R63, R64
Kanzerogenität: Kategorie 2, Mutagenität: Kategorie 2, Reproduktionstoxizität – Fertilität: Kategorie 3, Entwicklungstoxizität – ungeborenes Kind: Kategorie 3

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.500
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Kann die Blutzellbildung beeinträchtigen. Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen. Sehstörungen, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Die Verbindung kann im Knochenmark die Blutbildung beeinflussen und somit vorbestehende Knochenmarkserkrankungen verschlimmern.

Sensibilisierung:
Kann bei wiederholtem oder längerem Hautkontakt auftreten.

Einstufung von Chloramphenicol (CAS-Nr. 56-75-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Carl Roth GmbH + Co. KG:

Kennzeichnung:
T; R45-46, Xn, R22-63
GHS08, Mutagenität 1B, H340; Kanzerogenität 1B, H350; Reproduktionstoxizität 2, H361d; GHS07, Akut Toxizität 4, H302 (3).

Einstufung von Chloramphenicol (CAS-Nr. 56-75-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (8):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-350

Sensibilisierung:
Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) führt Chloramphenicol in einer Testreihe „DKG Ophthalmika“ (2).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Die „International Agency for Research on Cancer (IARC)“ stufte Chloramphenicol 1990 in die Gruppe 2A („probably carcinogenic to humans“) ein.
Fallbeschreibungen berichten über eine ungewöhnliche Sukzession von Leukämie nach Chloramphenicol-induzierter aplastischer Anämie und Knochenmarksdepression. Zusätzliche Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Chloramphenicol und Leukämie kam aus einer einzigen großen Fall/Kontrollstudie in China, die eine Beziehung mit der Dauer der Exposition herstellte (4).

Mutagenität:
In Genotoxizitätstests ergaben sich mit bakteriellen Testsystemen hauptsächlich negative Ergebnisse und gemischte Ergebnisse mit Säugetierzellen. Die konsistentesten positiven Ergebnisse wurden für zytogenetische Effekte in Säugetierzellen beobachtet. Diese umfassten DNA-Einzelstrangbrüche, erhöhte Frequenzen von Schwesterchromatidaustauschen sowie chromosomale Aberrationen. Die Ergebnisse weisen auf ein genotoxisches Potenzial von Chloramphenicol in Säugetierzellen hin (6).
Die IARC (5) listet die folgenden Tests: Die Verbindung induzierte in vivo chromosomale Aberrationen in Knochenmarkszellen von Mäusen aber nicht von Ratten. Sie induzierte chromosomale Aberrationen in meiotischen Zellen von männlichen Mäusen. Widersprüchliche Befunde traten bei Dominant-Letal-Tests an Mäusen auf. In menschlichen Zellen verursachte Chloramphenicol keinen Schwesterchromatidaustausch oder chromosomale Aberrationen, erzeugte jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich DNA-Schäden. Die Verbindung induzierte Schwesterchromatidaustausch in Zellen des Syrischen Hamsters. Chloramphenicol induzierte Genmutationen in Mauslymphomzellen jedoch keine DNA-Schäden in Hamsterzellen. Chloramphenicol induzierte keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen in Drosophila. Die Verbindung induzierte chromosomale Aberrationen in Pflanzen. In haploiden Hefen induzierte Chloramphenicol “Petite Mutationen”. In den meisten Studien war Chloramphenicol nicht mutagen in Salmonella typhimurium oder Escherichia coli und erzeugte keine DNA-Schäden in Proteus mirabilis oder Bacillus subtilis (4).

Reproduktionstoxizität:
Die Verwendung von Chloramphenicol im ersten Trimester der Schwangerschaft wurde nicht mit einer Zunahme kongenitaler Fehlbildungen in einen Zusammenhang gebracht. Chloramphenicol verursachte Embryo- und Fetoletalität in Mäusen, Ratten und Kaninchen (4).

Wie aus einer Arzneimittelinformation zu Spersadex® comp. (Augentropfen) (Novartis Pharma) hervorgeht, haben Tierstudien mit Chloramphenicol unerwünschte Effekte auf die Feten gezeigt. Chloramphenicol kann beim Neugeborenen das «Grey-Syndrom» zur Folge haben (5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen vor.
Ein Risiko für neonatale Toxizität nach Anwendung im 3. Trimenon gilt als erwiesen.
1. Trimenon: Chloramphenicol ist plazentagängig und kann beim Feten und Neugeborenen toxische Konzentrationen erreichen. Im Tierversuch finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Nach bisherigen Erfahrungen beim Menschen liegen keine fundierten Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor (9).
2./3. Trimenon: Die Toxizität von Chloramphenicol, insbesondere die Gefahr einer Agranulozytose, ist bekannt. Beim Neugeborenen kann Chloramphenicol zu einem vital bedrohlichen Grey-Syndrom führen (z.B. 10). Ein Fallbericht beschreibt eine solche Symptomatik auch bei einem Neugeborenen, dessen Mutter in der Spätschwangerschaft Chloramphenicol erhalten hatte (11).
Wegen seiner Toxizität sollte Chloramphenicol in der Schwangerschaft, insbesondere in der Spätschwangerschaft, gemieden werden.

Stillzeit:
Es gibt Hinweise auf ein Risiko in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 3,2%; M/P-Quotient 0,5–0,6; orale Bioverfügbarkeit: >90%
Weder eine knochenmarksschädigende Wirkung noch ein Grey-Syndrom wurde bei gestillten Kindern, deren Mütter Chloramphenicol einnahmen, beobachtet. Schläfrigkeit, Nahrungsverweigerung und Erbrechen beim Säugling wurden jedoch im Zusammenhang mit der mütterlichen Behandlung beschrieben (12). Unter Chloramphenicol sollte nicht gestillt werden.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CHLORAMPHENICOL. Revised edition no: 5; Date: 29 / 6 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C1200000

(2) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG): Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/

(3) Fa. Carl Roth GmbH + Co. KG; Karlsruhe, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am: 01.12.2010, DICHLORAN-BENGALROT-AGAR (CHLO-RAMPHENICOL). http://www.carlroth.com/media/_de-de/sdpdf/AE25.PDF

(4) International Agency for Research on Cancer (IARC) – Summaries & Evaluations, CHLORAMPHENICOL (Group 2A), VOL.: 50 (1990) (p. 169). http://www.inchem.org/documents/iarc/vol50/08-chloramphenicol.html

(5) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Spersadex® comp. NOVARTIS PHARMA, Stand der Information: Februar 2007. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(6) National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, Twelfth Edition (2011), Chloramphenicol, CAS No. 56-75. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Chloramphenicol.pdf

(7) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Posifenicol, Ursapharm, Mai 2011.

(8) Sigma-Aldrich, MSDS Chloramphenicol, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(9) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. Eur J Epidemiol 2000; 16: 323-327.

(10) Weiss CV et al: Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. N Engl J Med. 1960; 262: 787-794.

(11) Oberheuser F: Praktische Erfahrungen mit Medikamenten in der Schwangerschaft. Therapiewoche 1971; 31: 2200.

(12) Havelka J et al: Excretion of chloramphenicol in human milk. Chemotherapy 1968; 13: 204-211.

(13) PharmNet.Bund, Fachinformation Ichtoseptal, ICHTHYOL-Gesellschaft, Februar 2011. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display#__DEFANCHOR__

8.1.10.2. Daptomycin (CAS-Nr. 103060-53-3)

Die Bewertung von Daptomycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Daptomycin	Kategorie 3 Kategorie -	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.

Handelsnamen:
Cubicin (1)

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
4mg/kg alle 24h, in schweren Fällen auch 6mg/kg alle 24h (1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Daptomycin (CAS-Nr. 103060-53-3) nicht ermittelt werden.

Auf einem Sicherheitsdatenblatt der Fa. Sigma-Aldrich ist Daptomycin gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 nicht als gefährlicher Stoff eingestuft (3).

Chronische Toxizität:
Präklinische Daten zur Sicherheit: In Studien von klinisch relevanter Dauer (14-28 Tage) war die Applikation von Daptomycin bei Ratten und Hunden mit minimalen bis leichten degenerativen/regenerativen Veränderungen der Skelettmuskulatur assoziiert. Mikroskopische Veränderungen der Skelettmuskulatur waren minimal (betrafen ungefähr 0,05% der Muskelfasern) und gingen bei höheren Dosierungen mit einem Anstieg der Kreatinphosphokinase einher. Eine Fibrose oder Rhabdomyolyse wurde nicht beobachtet. In Abhängigkeit von der Studiendauer waren alle muskulären Effekte, einschließlich der mikroskopischen Veränderungen, innerhalb von 1-3 Monaten nach Beendigung der Dosierung vollständig reversibel. In glatter Muskulatur oder Herzmuskulatur wurden keine funktionellen oder pathologischen Veränderungen beobachtet. Der LOEL (Lowest Observable Effect Level) für Myopathie trat bei Ratten und Hunden bei einer Exposition auf, die dem 0,8- bis 2,3fachen der therapeutischen Spiegel beim Menschen entspricht, wenn Patienten mit normaler Nierenfunktion 6 mg/kg erhalten (30-minütige intravenöse Infusion).
Eine Studie an Hunden zeigte, dass eine Myopathie der Skelettmuskulatur bei einmaliger täglicher Gabe im Vergleich zu einer fraktionierten Dosierung bei der gleichen täglichen Gesamtdosis weniger häufig auftrat. Dies weist darauf hin, dass myopathische Effekte bei Tieren vor allem von der Zeit zwischen den Gaben abhängen. Wirkungen auf periphere Nerven wurden nach Anwendung von Dosen beobachtet, die über den Dosen lagen, die mit Wirkungen auf die Skelettmuskulatur bei erwachsenen Ratten und Hunden assoziiert waren. Die Wirkungen standen in erster Linie mit der Cmax im Plasma in Verbindung. Im Gegensatz zu erwachsenen Hunden schienen juvenile Hunde für Läsionen der peripheren Nerven anfälliger zu sein als für Skelettmyopathie. Juvenile Hunde

entwickelten bei Dosen, die unterhalb der mit Skelettmuskeltoxizität assoziierten Dosen lagen, Läsionen der peripheren und spinalen Nerven (2).

Sensibilisierung:
Bei Anwendung von Cubicin wurde über Anaphylaxie/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (2). Überempfindlichkeit, manifestiert durch vereinzelte Spontanberichte über u.a. pulmonale Eosinophilie, vesikobullösen Ausschlag mit Beteiligung der Schleimhaut sowie Gefühl einer oropharyngealen Schwellung, wurde in einer Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz mit der Häufigkeit „sehr selten“ (<1/10’000) angegeben (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien zur Karzinogenität an Nagern sind nicht durchgeführt worden (2).

Mutagenität:
In einer Reihe von In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität hat sich Daptomycin weder als mutagen noch als klastogen erwiesen (2). Negativ verlief eine Batterie aus folgenden Tests: Amestest, Genmutationstest mit Säugetierzellen, Test auf chromosomale Aberrationen in Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters, In-vivo-Mikronukleustest, DNA-Reparaturtest (in vitro), In-vivo-Test auf Schwesterchromatidaustausch mit Chinesischen Hamstern.

Reproduktionstoxizität:
Für Daptomycin gibt es keine klinischen Daten zur Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (2). Daptomycin führte nach intravenöser Applikation von Dosen bis zu 150 mg/kg/Tag (ca. 9x die geschätzte menschliche Exposition basierend auf AUC) zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität oder des reproduktiven Verhaltens von männlichen oder weiblichen Ratten (4).
Für Daptomycin liegen keine klinischen Daten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (2).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität und Teratogenität bei Ratten und Kaninchen mit Dosen bis zu 75 mg/kg (2 bzw. 4x die 6 mg/kg Humandosis auf Basis von Körperoberflächenvergleichen) ergaben keine Hinweise auf nachteilige Wirkungen von Daptomycin auf die Feten (4).
Daptomycin kann bei trächtigen Ratten die Plazenta passieren. Die Ausscheidung von Daptomycin in die Milch laktierender Tiere wurde nicht untersucht (2).
In einer Einzelfallstudie erhielt eine stillende Mutter 28 Tage lang täglich Cubicin in einer Dosis von 500 mg/Tag. Am Tag 27 wurden Proben der Muttermilch über einen Zeitraum von 24 Stunden gewonnen. Die höchste in der Muttermilch gemessene Daptomycin-Konzentration betrug 0,045 µg/ml, wobei es sich um einen geringen Wert handelt (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es nur Einzelfallberichte zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Im Tierversuch ist Daptomycin die plazentagängig. Es wurden keine teratogenen Effekte gesehen.
Die Erfahrungen beim Menschen beruhen auf zwei Fallberichten von unauffälligen Kindern, deren Mütter in der 14. bzw. 27. Schwangerschaftswoche mit Daptomycin behandelt wurden (5–6).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient 0,0012; orale Bioverfügbarkeit: gering

In der Muttermilch einer Stillenden, die einmal täglich 50 mg Daptomycin erhielt, wurde eine maximale Konzentrationen von 44,7 ng/ml in der Milch gemessen (7). Dieser extrem geringe Übergang und die schlechte orale Bioverfügbarkeit lassen kein Risiko für den gestillten Säugling erwarten.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Cubicin®, NOVARTIS PHARMA, Stand der Information: September 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) EMEA, Cubicin, EPAR-Produktinformation 21/01/2011. Cubicin -EMEA/H/C/000637 -II/0035, last updated: 01/06/2011, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf

(3) Sigma-Aldrich; Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 13.03.2011, Daptomycin. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(4) Drug package label "CUBICIN (daptomycin) injection, powder, lyophilized, for solution" [Cubist Pharmaceuticals, Inc.], revised 05/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=44514&CFID=79621303&CFTOKEN=813dd72fdc955414-92965241-CF3C-1925-8825814C5085CB1A&jsessionid=ca30536298811b215778#S6.2

(5) Stroup JS, Wagner J, Badzinski T. Use of daptomycin in a pregnant patient with Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Pharmacother 2010; 44(4): 746-749.

(6) Shea K, Hilburger E, Baroco A, Oldfield E. Successful treatment of vancomycinresistant Enterococcus faecium pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. Ann Pharmacother. 2008; 42(5): 722-725.

(7) Buitrago MI, Crompton JA, Bertolami S, North DS, Nathan RA. Extremely low excretion of daptomycin into breast milk of a nursing mother with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pelvic inflammatory disease. Pharmacotherapy 2009; 29(3): 347-351.

8.1.10.3. Fosfomycin (CAS-Nr. 23155-02-4)

Die Bewertung von Fosfomycin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Fosfomycin	Kategorie 3	Begründung: 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.
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Infectofos, Monuril (4)

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
3 g als Einzeldosis. Für die Prophylaxe 3 g ca. 3 Stunden vor und 24 Stunden nach dem Eingriff (9)

Einstufung von Fosfomycin-calcium (CAS-Nr.: 26016-98-8) und Fosfomycin-trometamol (CAS-Nr. 78964-85-9) nach Sicherheitsdatenblättern des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln:

Daraus ergibt sich für Fosfomycin-calcium (CAS-Nr.: 26016-98-8) folgende Einstufung (1):

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 7g/kg
Ratte, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Die Substanz kann gastrointestinale Beschwerden und allergische Reaktionen verursachen. Ein kanzerogenes, mutagenes und reproduktionstoxisches Risiko kann nicht ausgeschlossen werden; des Weiteren ein Risiko für Sensibilisierung und Narkose.

Fosfomycin trometamol (CAS-Nr. 78964-85-9) ist wie folgt klassifiziert (2):

Kennzeichnung:
Xn; R36/38, R42/43

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar (steht im Widerspruch zu R42/43)

Einstufung von Fosfomycin-trometamol (CAS-Nr. 78964-85-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Roth (3):

Kennzeichnung:
Xi, R36/38

Einstufung von Fosfomycin-Natrium (CAS-Nr. 26016-99-9) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien bei Nagetieren sind mit Fosfomycin nicht durchgeführt worden (5).

Mutagenität:
Monurol (Fosfomycin-tromethamin) erwies sich als nicht mutagen bzw. genotoxisch in vitro im Amestest, kultivierten humanen Lymphozyten, V79 Zellen des Chinesischen Hamsters bzw. in vivo im Mausmikronukleustest (5).

Reproduktionstoxizität:
Monurol zeigte keine Beeinflussung der Fertilität oder des reproduktiven Verhaltens von männlichen und weiblichen Ratten.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Nach intramuskulärer Verabreichung von 1g des Natriumsalzes an schwangere Frauen passierte Fosfomycin die Plazentabarriere. Monurol passiert die Plazentabarriere von Ratten, es erzeugte keine teratogenen Effekte bei trächtigen Ratten in Dosen bis 1000 mg/kg/Tag (ca. 9 und 1,4x die Humandosis basierend auf Körpergewicht bzw. mg/m^2).
Bei Verabreichung an trächtige Kaninchen bis 1000 mg/kg/Tag (ca. 9 und 2,7x die Humandosis basierend auf Körpergewicht bzw. mg/m^2) wurde Fetotoxizität beobachtet. Jedoch traten diese toxischen Wirkungen bei maternal toxischen Dosen auf und wurden auf die Sensitivität der Kaninchen gegenüber antibiotikabedingten Veränderungen der intestinalen Mikroflora zurückgeführt.
Es ist nicht bekannt, ob Fosfomycin in die menschliche Milch ausgeschieden wird (5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang
Hoher Erfahrungsumfang zur Effektivität in der Schwangerschaft

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Fosfomycin ist plazentagängig und in relevanten Konzentrationen beim Feten nachweisbar. Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Es gibt mehrere Veröffentlichungen, die sich mit der Effektivität der oralen Einmalgabe von Fosfomycin-Trometamol in der Schwangerschaft beschäftigen (z.B. 7–8). Insgesamt gibt es Erfahrungen zu mehreren hundert Schwangeren, die (meistens in der Spätschwangerschaft) Fosfomycin eingenommen hatten. Die Studien gehen nur vereinzelt auf das Outcome des Kindes ein, daher ist die Datenlage zum Risiko für das ungeborene Kind nur begrenzt. Zur intravenösen Anwendung liegen keine Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Zusammengefasst sprechen die bisherigen Erfahrungen gegen ein teratogenes oder fetotoxisches Potenzial beim Menschen.
Fosfomycin-Trometamol gilt als Antibiotikum der Reserve in der Schwangerschaft. Von einigen Autoren wird es sogar als Mittel der Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft empfohlen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 0,1; orale Bioverfügbarkeit: 34–58%
Die Datenlage zu Fosfomycin in der Stillzeit ist begrenzt. Die bisherigen Erfahrungen lassen vermuten, dass nur eine geringe Menge des Wirkstoffs in die Muttermilch übergeht. Ein Abstillen bei Fosfomycin-Exposition erscheint nicht gerechtfertigt.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: FOSFOMYCIN CALCIUM. REVISION 01, 31/01/2008: http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000782

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: FOSFOMYCIN TROMETAMOL CRS. Revised edition no: 3, Date: 4 / 2 / 2010. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=F0400000

(3) Fa. Carl Roth GmbH + Co. KG, Schoemperlenstraße 3-5, 76185 Karlsruhe: Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am: 03.06.2009. http://www.carl-roth.de/jsp/de-de/sdpdf/AE15.PDF

(4) Arzneimittelkompendium der Schweiz®. Fachinformation des Arzneimittelkompendium der Schweiz®. Monuril® 3 g, Zambon, Stand April 2008. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(5) Drug package label “monurol (Fosfomycin tromethamine) powder” [Forest Pharmaceuticals, Inc.]. Revised: 11/2007 http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=5887&CFID=36391060&CFTOKEN=35443348611371 6d-D7E9454D-C5EB-7E3B-E450850C7440C8C1&jsessionid=ca302916f65226de3350

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Fosfomycin-Natrium, Version 4.1 überarbeitet am 20.06.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18(5): 525-529.

(8) Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010; 65(9): 1862-77.

(9) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Monuril® 3000 mg Granulat, Pierre Fabre Pharma GmbH, Mai 2012; Fachinformation INFECTOFOS_ 2 g/3 g/5 g/8 g, INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, Juni 2009

8.1.10.4. Fusidinsäure (CAS-Nr. 6990-06-3)

Die Bewertung von Fusidinsäure anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Fusidinsäure	Kategorie 3 Kategorie Sh	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG

Handelsnamen:
Fucidin (2,7),Fucidine (9), Fucithalmic (8), Fusicutan, Generika
Kombipräp. mit Betamethasonvalerat: Fucicort

Applikation:
Oral, ophthalmisch, dermal

Dosierung:
Erwachsene: 2× täglich 1 Filmtablette zu 250 mg bis 3× täglich 2 Filmtabletten zu 250 mg. (2) Dermal werden 2%ige Cremes, Salben und Gazen mit und ohne Betamethasonvalerat angewendet. Die Creme wird mehrmals täglich, die Salbe 3mal täglich und die Gaze für 2-3 Tage angewendet. Die 1%igen Augentropfen werden 2mal täglich verwendet. (2,8,9)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Fusidinsäure (CAS-Nr. 6990-06-3) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Fusidinsäure (CAS-Nr. 6990-06-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Xn, R22
Akute Toxizität, Oral (Kategorie 4), Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
Piktogramm GHS 07, Signalwort „Achtung“, Gefahrenbezeichnung: H302

Letale Dosen:
LD50 Oral - Maus - 1.500 mg/kg (3)

Einstufung von Fusidinsäure-Natriumsalz (CAS-Nr. 751-94-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Letale Dosen:
LD50 Oral – Maus- 975 mg/kg (4)
In Untersuchungen zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten war Fusidinsäure relativ gut verträglich. Toxische Dosierungen führten bei längerfristiger oraler Gabe an Hunden und Ratten zu einer reversiblen Funktionsbeeinträchtigung der Leber (5).

In einer anderen Quelle (1) werden für Ratten und Mäuse die folgenden LD50-Werte (mg/kg Körpergewicht (KG)) gelistet:

Stoff	Spezies	Applikationsweg	LD50 [mg/kg]
Na-Fusidat	Maus	Oral	860
		Intravenös	180
	Ratte	Oral	3.000
		Intravenös	140
Fusidinsäure	Maus	Oral	5.400
		Intraperitoneal	355
	Ratte, adult	Oral	2.263
	Ratte, juvenil	Oral	443

Sensibilisierung:
Fusidinsäure (Na-Salz) ist Bestandteil einer Testreihe (Topische Antibiotika) der deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (6).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien zur Bestimmung des karzinogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (7).

Mutagenität:
In Genotoxizitätsstudien konnte kein mutagenes oder klastogenes Potenzial nachgewiesen werden (7).

Reproduktionstoxizität:
Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Fusidinsäure/Natriumfusidat bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine direkten oder indirekten Schädigungen der Schwangerschaft, embryonalen/fetalen Entwicklungen, Geburt und postnataler Entwicklung gezeigt. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten zeigten keine teratogenen Schäden beim Fetus (7).
Bei Ratten, Mäusen und Kaninchen traten nach oraler Applikation hoher Dosen embryoletale Wirkungen auf. Untersuchungen zur Fertilität verliefen negativ. Zu möglichen Effekten von Fusidinsäure auf die Peri-/Postnatal-Periode liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor (5).
In einer Monographie zu Fucidin (H)® (Fusidinsäure und Hydrocortisonacetat, 2%/1% Creme) der Fa. LEO Pharma Inc. (1) werden die folgenden Studien zur Reproduktionstoxizität aufgeführt:
Je 20 männliche und weibliche Ratten erhielten entweder 0 oder 400mg/kg Na-Fusidat pro Tag beginnend 2 Wochen vor der Paarung bis zur Entwöhnung der Jungtiere. Kaiserschnitte wurden bei der Hälfte der Muttertiere am 20. Tag durchgeführt. Den restlichen Muttertieren wurden natürliche Geburten erlaubt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten und den Kontrollmuttertieren bezüglich der prozentualen Resorptionen, den Zuständen der Uteri oder der Anzahl und den Gewichten der Jungtiere beobachtet. Keine Abweichungen wurden bei den Weichgeweben der Jungen beider Gruppen festgestellt, jedoch traten skelettale Veränderungen bei 4% der Jungtiere beider Gruppen auf (2 Jungtieren der Kontrollgruppe fehlten Rippen; ein Junges aus der Behandlungsgruppe wies eine unvollständige occipitale Knochenbildung auf). Die Überlebensfähigkeit und die Laktationsindizes, welche die neonatale Entwicklung reflektieren, waren in der Behandlungsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, aber alle Werte innerhalb normaler Grenzen.
Teratogenitätsuntersuchungen mit Na-Fusidat erfolgten an trächtigen Mäusen, die in drei Gruppen von je 16-19 Tieren aufgeteilt wurden und per Schlundsonde tägliche Dosen von 20, 100 und 200 mg/kg Na-Fusidat von den Trächtigkeitstagen 6 bis 15 verabreicht bekamen. Eine Kontrollgruppe von 23 trächtigen Mäusen erhielt über die Schlundsonde nur Wasser. Am Tag 18 der Trächtigkeit wurde die Hälfte der Tiere getötet, den restlichen Tieren wurde die natürliche Beendigung der Trächtigkeit erlaubt. Die Geschlechterverteilung der Feten und Jungtiere, die Fetalgewichte, Geburtsgewichte und Körpergewichtszunahmen waren normal und für alle Gruppen ähnlich. Die mittleren Inzidenzen der Resorptionen betrugen 1; 2,1; 0,5 und 0,6 per Muttertier für die 20, 100, 200 mg/kg- Gruppen bzw. die Kontrollgruppe.
Die durchschnittlichen Wurfgrößen der Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant von denjenigen der Kontrollgruppe. Fetale Anomalien wurden in keiner Gruppe beobachtet.
Teratogenitätsuntersuchungen wurden an 3 Gruppen von je 29-31 trächtigen Ratten durchgeführt, die jeweils tägliche Dosen von 20, 100 oder 200 mg/kg Na -Fusidat per Schlundsonde vom 3. bis zum 15. Trächtigkeitstag verabreicht bekamen. Eine andere Gruppe von 59 trächtigen Ratten diente als

Kontrolle und erhielt per Schlundsonde nur Wasser. Am 21. Tag der Trächtigkeit wurde die Hälfte der Tiere getötet und den restlichen Tieren die natürliche Beendigung der Trächtigkeit erlaubt.
Die Wurfgrößen und die Geschlechterverteilung der Feten und Jungtiere waren in den Behandlungsgruppen mit derjenigen in der Kontrollgruppe vergleichbar. Dosisbezogene Unterschiede traten nicht auf. Die Geburtsgewichte und Gewichtszunahmen über 4 Monate waren bei allen Gruppen vergleichbar. Fetale Deformationen wurden in keiner Gruppe beobachtet.
18 trächtige Kaninchen wurden oral mit 125 mg Na-Fusidat in Tablettenform behandelt, einmal pro Tag vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag. 11 trächtige Kaninchen erhielten als Kontrolle täglich ein Placebo. Am 30. Trächtigkeitstag wurden 9 behandelte Tiere und 3 Kontrolltiere getötet und den restlichen Tieren die natürliche Beendigung der Trächtigkeit erlaubt.
Die Geschlechterverteilung der Feten und Jungtiere, die Geburtsgewichte und Gewichtszunahmen waren normal und für beide Gruppen ähnlich. 3 tote Feten wurden in jeweils 2 behandelten Tieren und einem Tier der Kontrollgruppe gefunden. Die durchschnittliche Wurfgröße war in der Behandlungsgruppe niedriger (4,8 Jungtiere pro Wurf) als in der Kontrollgruppe (7,6 Jungtiere pro Wurf). Makroskopische Untersuchungen der Jungtiere erbrachten keine Hinweise auf Teratogenität oder andere Anomalien (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden. Trotz länger zurückliegender Markteinführung gibt es beim Menschen keine relevanten Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Fusidinsäure in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Keine Angabe

Quellen:

(1) Product Monograph, PrFUCIDIN H®, Fusidic acid and Hydrocortisone acetate, 2% / 1% Cream, Topical Antibiotic / Corticosteroid, Date of Revision: March 19, 2009, ®Registered trademark of LEO Pharma A/S used under license by LEO Pharma Inc., Thornhill, ON. http://www.leo-pharma.ca/C1256AD9004FA5C9/sysOakFil/FucidinH%20PM1.01%2019%20Mar%2009/$File/Fucidin.H%20PM%20(1.01)%2019-MAR-2009.pdf

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Fucidin® Filmtabletten (Wirkstoff: Natriumfusidat), LEO PHARMA, Stand der Information: März 2006. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Sigma-Aldrich, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 27.02.2010. Fusidic acid (CAS-Nr. 6990-06-3. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Ampicillin, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Fachinformation Fucidine topische Formen. http://www.malteser.de/56.Apotheke/56.02.Arzneimittelliste/Fachinformationen/000895.pdf

(6) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG): Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/

(7) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Fucidin® Salbe/Crème/Gaze (Wirkstoffe: Natriumfusidat bzw. Fusidinsäure mit verschiedenen Hilfsstoffen), Stand der Information: Oktober 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(8) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Fucithalmic®, LEO Pharma A/S, Januar 2012.

(9) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Fucidine® Creme/Salbe/Gaze, LEO Pharma GmbH, Januar 2012.

8.1.10.5. Linezolid (CAS-Nr. 165800-03-3)

Die Bewertung von Linezolid anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Linezolid	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Zyvoxid (1)

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Die empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene: 2x täglich 600 mg. (1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Linezolid (CAS-Nr. 165800-03-3) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Linezolid (CAS-Nr. 165800-03-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (2):

Kennzeichnung:
Xn; R48/22

Einstufung nach CLP-Verordnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Tierstudien zur Evaluierung des kanzerogenen Potenzials sind nicht durchgeführt worden (1,3).

Mutagenität:
In (3) wird darauf verwiesen, dass weder mutagenes noch klastogenes Potenzial in einer Batterie der folgenden Tests beobachtet wurde: Amestest, CHO-Zellmutationen, In-vitro-Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (UDS), In-vitro-Chromosomenaberrationstest mit humanen Lymphozyten, In-vivo-Mausmikronukleustest (3).

Reproduktionstoxizität:
Bei der männlichen Ratte kam es zu einer Abnahme der Fertilität und Reproduktionsleistung bei Dosierungen, die ungefähr den beim Menschen erwarteten entsprachen. Bei geschlechtsreifen Tieren waren diese Wirkungen reversibel.
Bei Jungtieren, die beinahe über den gesamten Zeitraum ihrer sexuellen Reifung mit Linezolid behandelt worden waren, zeigte sich keine Normalisierung. Bei erwachsenen männlichen Ratten wurde in den Hoden eine veränderte Spermienmorphologie gefunden, im Nebenhoden lag eine Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelialzellen vor. Linezolid scheint die Reifung der Spermatozoen der Ratten zu beeinflussen. Die Gabe von Testosteron hatte keinen Einfluss auf die unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Eine Hypertrophie des Nebenhodens wurde bei Hunden nach einer Behandlungsdauer von einem Monat nicht beobachtet. Allerdings zeigten sich Gewichtsveränderungen von Prostata, Hoden und Nebenhoden (1).

Aus dem „Drug package label“ (3) geht das Folgende hervor: Linezolid zeigte keine Beeinflussung der Fertilität oder des reproduktiven Verhaltens von erwachsenen weiblichen Ratten. Die Substanz verringerte reversibel die Fertilität und das reproduktive Verhalten erwachsener männlicher Ratten bei Dosen von ≥ 50 mg/kg/Tag (Expositionen ca. äquivalent oder größer der erwarteten Humandosis basierend auf AUC-Vergleichen). Die reversiblen Fertilitätseffekte wurden vermittelt durch eine veränderte Spermatogenese. Die beeinflussten Spermatiden enthielten abweichend gebildete und orientierte Mitochondrien und waren nicht lebensfähig. Epitheliale Zellhypertrophie und Hyperplasie in der Epididymis wurde einhergehend mit einer verminderten Fertilität beobachtet. Ähnliche epididymale Veränderungen wurden an Hunden nicht beobachtet (3).
Kontrollierte Studien mit Linezolid bei schwangeren Frauen sind nicht verfügbar. Bei Reproduktionsstudien zur Toxizität an Mäusen und Ratten zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen teratogenen Effekt bei einer Exposition bis zum vierfachen der beim Menschen erwarteten.
Bei Mäusen allerdings waren die gleichen Linezolid-Konzentrationen für Muttertiere toxisch, mit einem Anstieg der Todesrate bei Embryonen einschließlich eines Verlusts des gesamten Wurfes, einer Verringerung des fetalen Körpergewichtes sowie einer Exazerbation der normalen genetischen Prädisposition und Veränderungen des Brustbeines im verwendeten Mäusestamm. Bei der Ratte wurde eine leichte Toxizität bei Muttertieren in Form einer verminderten Gewichtszunahme bei einer Exposition beobachtet, die niedriger lag als die beim Menschen erwartete.
Eine leichte fetale Toxizität wurde beobachtet. Diese manifestierte sich als verringertes Körpergewicht des Feten, verminderte Verknöcherung der Brustbeine, höhere Sterblichkeit der Jungtiere und als leichte Reifungsverzögerung. Nach der Paarung zeigten diese Jungtiere Hinweise auf eine reversible, dosisabhängige Verminderung der Einnistung mit einer daraus folgenden Verringerung der Fertilität (1).
Linezolid ist auf einem „Drug package label“ der FDA-Schwangerschaftskategorie C zugeordnet, die folgende Studien werden erwähnt:
Linezolid war nicht teratogen in Mäusen, Ratten oder Kaninchen bei Expositionen bis zum 6,5fachen (Mäuse), äquivalenten (Ratten), oder 0,06fachen (Kaninchen) der beim Menschen erwarteten (basierend auf AUC-Vergleichen). Jedoch wurden toxische Effekte auf Embryonen und Feten gesehen. In Mäusen traten diese nur bei maternaler Toxizität auf (klinische Anzeichen und reduzierte Köpergewichtszunahme). Eine Dosis von 450 mg/kg/Tag (6,5fache der erwarteten Humandosis) korrelierte mit einer Zunahme des Embryonensterblichkeit nach der Implantation, einschließlich des Verlusts des gesamten Wurfs, einer verringerten Zunahme des fetalen Körpergewichts und einer Zunahme der Inzidenz fusionierter Rippenknorpel („costal cartilage fusion“).
Bei Ratten wurde eine geringgradige fetale Toxizität bei 15 und 50 mg/kg/Tag (0,22 bis ca. 1fache der erwarteten menschlichen Exposition basierend auf AUC-Vergleichen) beobachtet. Die Effekte bestanden in einer verringerten Zunahme des fetalen Körpergewichts und einer reduzierten Ossifikation der Brustwirbel, wobei dieser Befund oft in Zusammenhang mit einer verringerten Körpergewichtszunahme steht. Eine leichte maternale Toxizität in Form einer verringerten Zunahme des Körpergewichts wurde bei 50 mg/kg/Tag beobachtet.
Bei Kaninchen wurde eine verringerte fetale Körpergewichtszunahme nur bei maternaler Toxizität beobachtet (klinische Anzeichen: verringerte Körpergewichtszunahme und verringerter Futterverbrauch). Der Effekt trat bei Dosen von 15 mg/kg/Tag (0,06fache der beim Menschen erwarteten Exposition basierend auf AUC-Vergleichen) auf.
Bei Behandlung von weiblichen Ratten mit 50 mg/kg/Tag Linezolid (ca. äquivalent zur erwarteten menschlichen Exposition basierend auf AUC-Vergleichen) während der Trächtigkeit und Laktation war das Überleben der Jungtiere an den postnatalen Tagen 1 bis 4 reduziert. Männliche und weibliche Jungtiere zeigten nach der Heranreifung und Verpaarung einen erhöhten Präimplantationsverlust (3).
Linezolid und seine Stoffwechselprodukte gehen in die Muttermilch von stillenden Ratten über; die dabei erreichten Konzentrationen lagen höher als die im Plasma der Muttertiere. Es ist hingegen nicht bekannt, ob Linezolid auch beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Im Tierversuch wurde zusammengefasst kein nennenswertes Fehlbildungsrisiko gesehen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine ausreichenden Erfahrungen.
Pharmakokinetik: ca. 7% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 30 mg/kg/d; orale Bioverfügbarkeit: 100%
Ein Fallbericht zeigt einen geringen Übergang von Linezolid in die Muttermilch. Nach der Einnahme von 600 mg betrug die maximale Konzentration in der Milch 12,4 mg/l (4).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Zyvoxid®, PFIZER, Stand der Information: Juli 2008. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sigma-Aldrich; Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 11.02.2011, Produktname: Linezolid. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(3) Drug package label "ZYVOX (linezolid) tablet, film coated" [Cardinal Health], 06/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=45447

(4) Sagirli O, Onal A, Toker S, Oztunc A. Determination of linezolid in human breast milk by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J AOAC Int. 2009; 92: 1658-1662.

8.1.10.6. Metronidazol (CAS-Nr. 443-48-1)

Die Bewertung von Metronidazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Metronidazol	Kategorie 1	Begründung: T und R45/Kanzerogenitätskategorie 2 (nach EU_RL) im SDB des EDQM; mutagenes, kanzerogenes Potenzial aufgrund des Wirkungsmechanismus (s.u.)
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Arilin, Clont, Elyzol Dentalgel, Flagyl, Infectoclont i.v., Metrobac, Metrocreme, Metrogel, Metrolotion, Metronid-Puren, Metronour, Metrosa, Rosiced, Vagi-Metro, Vagimid, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös, dermal, vaginal, dental

Dosierung:
Oral und intravenös wird Metronidazol in Tagesdosen von 200-2000mg eingesetzt, aufgeteilt in 2-3 Einzeldosen. Creme, Gel und Lotion zur dermalen Anwendung sind 0,75%ig und werden 2mal täglich angewendet. Vaginal werden Filmtabletten und Vaginalzäpfchen, verschiedener Dosierungen, mit Tagesdosen von 250-2000mg eingesetzt, welche auf 2-3mal verteilt werden. Das 25%ige Dentalgel wird zweimal im Abstand einer Woche in einer Zahnfleischtasche angewendet. (5)

Einstufung von Metronidazol (CAS-Nr. 443-48-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
T; R45, R52, R68

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50: 3g/kg

Die Substanz wird nach oraler Aufnahme fast vollständig resorbiert. Sie wird ebenfalls durch Einatmen und durch die Haut aufgenommen. Sie geht in sehr geringer Menge in die Muttermilch über.

Die Substanz kann Benommenheit, Schwindel, Halluzinationen, Krämpfe und visuelle Störungen hervorrufen. Sie kann allergische Reaktionen erzeugen.

Begrenzte Beweise für eine Reproduktionstoxizität liegen vor.

Das Risiko einer Sensibilisierung und Narkose kann nicht ausgeschlossen werden.

CMR-Klassifizierung: Kanzerogenität Kategorie 2, Mutagenität Kategorie 3.

IARC-Klassifizierung: Gruppe 2B, möglicherweise kanzerogen für den Menschen.

Einstufung von Metronidazol (CAS-Nr. 443-48-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (2):

Kennzeichnung:
Xn; R40

Einstufung nach CLP-Verordnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Achtung“;
H-351

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Metronidazol erwies sich in einer Reihe von chronischen Tests mit oraler Applikation bei Mäusen und Ratten als karzinogen, ähnliche Untersuchungen an Hamstern ergaben negative Ergebnisse.
Eine Promotion der Tumorigenese der Lunge wurde in allen sechs Studien an Mäusen beobachtet, einschließlich einer Untersuchung mit intermittierender Fütterung (Administration nur während jeder 4. Woche). Bei sehr hohen Dosen (ca. 1500 mg/m^2, die ca. 3x der am häufigsten empfohlenen Dosis für einen 50 kg-Erwachsenen basierend auf mg/m^2-Basis entspricht) ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz maligner Lebertumoren bei den männlichen Tieren. Ebenso ergaben die publizierten Ergebnisse einer Mäusestudie eine Zunahme der Inzidenz maligner Lymphome wie auch pulmonaler Neoplasmen in Zusammenhang mit einer lebenslangen Fütterung der Substanz.
Verschiedene Langzeitstudien mit oraler Dosierung bei der Ratte ergaben im Vergleich zu Kontrollen statistisch signifikante Zunahmen der Inzidenz verschiedener Neoplasmen, besonders von Brustkrebs und Lebertumoren bei weiblichen Ratten.
Zwei Studien bei Hamstern mit lebenslanger Beobachtungszeit verliefen negativ (3).
Die IARC stellte 1987 fest:
“Evidence for carcinogenicity to animals (sufficient)”
Nach oraler Verabreichung an Mäuse und Ratten erhöhte Metronidazol signifikant die Inzidenz von Lungentumoren in Mäusen beiderlei Geschlechts, von Lymphomen in weiblichen Mäusen und von Tumoren der Brust, der Hypophyse, der Leber und testikulärer Tumoren in Ratten. Es verstärkte die Darmtumor erzeugende Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin bei subkutaner Verabreichung.
“Evidence for carcinogenicity to humans (inadequate)”
Zwei epidemiologische Studien unter Frauen, die mit Metronidazol behandelt wurden, zeigten einige Zunahmen von Zervixkarzinomen, einer neoplastischen Veränderung, die Risikofaktoren mit vaginaler Trichomoniasis gemein hat, der Hauptindikation einer Behandlung mit diesem Arzneimittel bei Frauen. In einer Studie wurde eine größere Zunahme von Zervixkrebs bei Frauen mit Trichomoniasis beobachtet, die im Vergleich zur Referenzgruppe nicht mit Metronidazol behandelt worden waren (relatives Risiko: 2,1 versus 1,7). Ein Exzessrisiko für Lungenkrebs (4 beobachtet, 0,6 erwartet) wurde in einer dieser Studien beobachtet, jedoch in der anderen Untersuchung (2 beobachtet, 2,6 erwartet) nicht festgestellt.
In der vorherigen Studie bestand die Zunahme hauptsächlich in Adenokarzinomen (3/4 Fällen) und konzentrierte sich auf einen Zeitraum von 10 Jahren nach dem ersten Einsatz von Metronidazol (3 beobachtet, 0,3 erwartet). Weiteres Nachbeobachten und Analyse der Daten ließen vermuten, dass die Zunahme vollständig durch den Confounder Rauchverhalten erklärt werden kann. Eine andere

Studie, bei der 12 280 Anwender von Metronidazol für 2,5 Jahre nachbeobachtet wurden, ergab ein relatives Risiko von 0,89 (95% Vertrauensintervall, 0,45-1,9) für alle Krebsarten.
Gesamtevaluation:
“Metronidazole is possibly carcinogenic to humans (Group 2B)" (4).

Mutagenität:
Metronidazol zeigte mutagene Wirkung in einer Anzahl von In-vitro-Testsystemen. In-vivo-Untersuchungen ergaben negative Ergebnisse (3).
In Knochenmarkszellen und Lymphozyten einer Reihe von Patienten, die mit Metronidazol behandelt worden waren, wurde keine Zunahme der Inzidenz chromosomaler Schäden beobachtet. Metronidazol induzierte keine Mikronuklei in Knochenmarkszellen von Mäusen oder Ratten, Schwesterchromatidaustausch in Knochenmarkszellen des Chinesischen Hamsters oder unplanmäßige DNA-Synthese in Keimzellen männlicher Kaninchen, die in vivo behandelt worden waren. Menschliche Zellen, die in vitro gegenüber Metronidazol exponiert wurden, zeigten keine Zunahme der Inzidenz chromosomaler Aberrationen, während die Ergebnisse bezüglich Schwesterchromatidaustauschen nicht schlüssig waren. Metronidazol induzierte keine Schwesterchromatidaustausche in kultivierten Hamsterzellen, gegensätzliche Ergebnisse wurden für die Induktion von Mutationen und DNA-Schäden in vitro in Nagetierzellen berichtet. Die Verbindung induzierte keine geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen in Drosophila oder Rekombination in Hefen. Die Verbindung induzierte Mutationen in Pilzen und Bakterien und führte zur Induktion von Prophagen in Bakterien (4).

Ergänzende Informationen zum mutagenen und kanzerogenen Potenzial von Metronidazol im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Metronidazol (11):
Metronidazol gehört zu den Nitroimidazol-Derivaten. (…) Der Wirkungstyp ist bakterizid. (..) Als Wirkungsmechanismus wurde gefunden, dass bei der Reduktion der Nitrogruppe, die vorzugsweise in sauerstoffarmen und nur in geringem Umfang in Zellen mit normaler Sauerstoffversorgung erfolgt, reaktive Zwischenprodukte gebildet und dadurch essentielle Zellbestandteile zerstört werden. Es kommt zu DNA-Strangbrüchen und einer Entspiralisierung der Doppelhelix. Diese Reaktionen erklären neben den antimikrobiellen auch die mutagenen Effekte (z.B. positiver Ames-Test, Kanzerogenität im Tierversuch) der Nitroimidazole. Infolge der guten Sauerstoffversorgung und der in der Kernmembran vorhandenen zusätzlichen Penetrationsbarriere sind menschliche Zellen jedoch weniger empfindlicher als Bakterien.

Reproduktionstoxizität:
Mäusestudien mit Dosen bis zum 6fachen der maximal empfohlenen Humandosis basierend auf mg/m^2 ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Metronidazol passiert die Plazentabarriere und tritt schnell in den fetalen Kreislauf über. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten in Dosen bis zum 5fachen der Humandosis ergaben keine Hinweise auf fertilitätsschädigende Wirkungen oder Effekte auf den Fetus durch Metronidazol. Orale Dosen von 60 mg/m^2/Tag (ca. 10% der Humandosis basierend auf mg/m^2) führten bei trächtigen Mäusen nicht zu Fetotoxizität. Jedoch wurden in einer einzelnen kleinen Studie, bei der die Verbindung intraperitoneal verabreicht wurde, einige intrauterine Todesfälle beobachtet. Die Bedeutung dieser Beobachtung für das Arzneimittel ist unklar. Adäquate und gut kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Metronidazol wird in die humane Milch ausgeschieden und zwar in Konzentrationen, die denen im Plasma gleichen (3).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Zusammengefasst liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Metronidazol passiert die Plazenta und erreicht beim Feten gleichwertige bis höhere Konzentrationen als bei der Mutter.

Im Tierversuch wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Jedoch fand sich ein mutagenes und kanzerogenes Potenzial von Metronidazol.
Auf der Grundlage von über 3.000 analysierten Schwangerschaften besitzt Metronidazol beim Menschen kein teratogenes Potenzial (z.B. 6-8). Insbesondere gibt es auch keine Hinweise für mutagene oder kanzerogene Effekte bei intrauteriner Exposition.
Lediglich im ungarischen Fehlbildungsregister wurde ein vermehrtes Auftreten von Syndaktylien bzw. Hexadaktylien nach einer vaginalen Behandlung mit Metronidazol und Miconazol im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat beobachtet (9).
Metronidazol ist ein Antibiotikum der Reserve in der Schwangerschaft, das bei entsprechender Indikation eingesetzt werden darf.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 12,6%; ca. 14,4% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 15 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,9–1,15; orale Bioverfügbarkeit: 100%
Bei rund 60 publizierten Mutter-Kind-Paaren wurde keine Toxizität via Muttermilch beschrieben (z.B. 10). Therapeutisch wird Metronidazol schon bei Frühgeborenen angewendet und ist im Allgemeinen gut verträglich.
Für experimentell beobachtete mutagene und karzinogene Effekte von Metronidazol gibt es bei Exposition über die Muttermilch bisher keine Anhaltspunkte. Falls es das Keimspektrum erfordert, darf unter Metronidazol gestillt werden.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Metronidazole CRS. REVISION 05, 12/03/10. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=M1850000

(2) Sigma-Aldrich, MSDS Metronidazol, Version 4.1 überarbeitet am 03.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(3) Drug package label “FLAGYL (metronidazole) capsule” [G.D. Searle LLC]. Revised: 05/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=21884

(4) International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries & Evaluations, METRONIDAZOLE, Group 2B, CAS No.: 443-48-1, Chem. Abstr. Name: 2-Methyl-5-nitro-1H-imidazole-1-ethanol, Supplement 7: (1987) (p. 250). http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/metronidazole.html

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(6) Diav-Citrin O, Gotteiner T, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. Teratology 2001: 63: 186-192.

(7) Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 525-529.

(8) Czeizel AE, Rockenbauer M: A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 2-7.

(9) Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly. Populationbased case-control teratologic study. Reprod Toxicol 2005; 20: 89-94.

(10) Passmore CM, McElnayJC, Rainey EA, D'Arcy PF: Metronidazole excretion in human milk and its effects on the suckling neonate. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 45-51.

(11) Mutschler E: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1997, S.692.

8.1.10.7. Mupirocin (CAS-Nr. 73346-79-9)

Die Bewertung von Mupirocin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Mupirocin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Bactroban, InfectoPyoderm, Turixin (5)

Applikation:
Dermal, nasal

Dosierung:
Die 2%ige Salbe wird 1-3mal täglich angewendet. Die Nasensalbe ist ebenfalls 2%ig und wird 2-3mal täglich angewendet. (1, 5)

Einstufung von Mupirocin (Lithium) (CAS-Nr. 73346-79-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Mupirocin nicht klassifiziert ist (2):

Akute Toxizität:
Beeinflusst das zentrale Nervensystem

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Einstufung von Mupirocin (CAS-Nr. 12650-69-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Letale Dosen:
LD50 Oral – Ratte: 5000 mg/kg
LD50 Intravenös – Ratte: 1310 mg/kg (3)

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeittierstudien zur Evaluierung des kanzerogenen Potenzials von Mupirocin sind nicht durchgeführt worden (4).

Mutagenität:
Ergebnisse der folgenden Studien mit Mupirocin (Calcium) oder Mupirocin (Natrium) in vitro und in vivo gaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial: unplanmäßige DNA-Synthese in primären Rattenhepatozyten, Sedimentanalyse auf DNA-Strangbrüche, Amestest, Mutationstest mit E. coli, Metaphase-Analyse von humanen Lymphozyten, Maus-Lymphom-Test, Mikronukleustest in Knochenmarkszellen der Maus (4).

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an männlichen und weiblichen Ratten mit subkutan applizierten Dosen bis zum 14fachen der topischen Humandosis (ca. 60 mg Mupirocin pro Tag) basierend auf mg/m^2 durchgeführt. Sie ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder des reproduktiven Verhaltens durch Mupirocin (4).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen mit subkutan applizierten Mupirocin-Dosen bis zum 22 bzw. 43fachen der topischen Humandosis (ca. 60 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) ergaben keine Hinweise auf Effekte auf den Fetus durch Mupirocin.
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die menschliche Milch ausgeschieden wird (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Im Tierversuch wurde kein Fehlbildungsrisiko gesehen.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine Erfahrungen.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 100%.
In der Pädiatrie ist die lokale Anwendung von Mupirocin in der Regel gut verträglich. Abstillen bei lokaler Therapie mit Mupirocin erscheint nicht begründet.

Quellen:

(1) DocCheck Fexicon. Mupirocin http://flexikon.doccheck.com/Mupirocin

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). MUPIROCIN LITHIUM. Revised edition no: 3, Date: 30 / 9 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=M3806000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Mupirocin, Version 4.0 überarbeitet am 27.01.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Drug package label “MUPIROCIN ointment” [TEVA Pharmaceuticals USA Inc.]. Revised: 01/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=43390

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Turixin®, GlaxoSmithKline, Dezember 2010.

8.1.10.8. Nitroxolin (CAS-Nr. 4008-48-4)

Die Bewertung von Nitroxolin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Nitroxolin	Kategorie 1	Begründung: aufgrund der beschriebenen hohen Toxizität (T-Einstufung)
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Nilox midi, Nitroxolin forte

Applikation:
Oral

Dosierung:
Nitroxolin wird oral als Weichkapsel mit unterschiedl. Dosismengen verabreicht: 80mg/150mg/250mg
Erwachsene: bei akuten Harnwegsinfekten 3 x täglich eine Kapsel bei chronischen Harnwegsinfekten und zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich die tägliche Einnahme von 1-2 Kapseln. (3)
Im Gegensatz zu anderen Antibiotika ist die Datenlage über die Verträglichkeit von Nitroxolin vergleichsweise gering, auch weil der Einsatz im Wesentlichen auf Deutschland beschränkt ist und das Medikament international kaum verwendet wird (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Nitroxolin (CAS-Nr. 4008-48-4) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Nitroxolin (CAS-Nr. 4008-48-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma Aldrich (2):

Kennzeichnung:
T; R23/24/25, R36/37/38

Einstufung nach CLP-Verordnung:
Totenkopf-GHS-06; Signalwort „Gefahr“
H-301, H-311, H-315, H-319, H-331, H-335

Letale Dosen:
Maus; orale LD50 [mg/kg]: 104

Weitere toxikologische Angaben:
Einatmen: Keine Daten verfügbar
Ätz-/Reizwirkung auf die Haut: Keine Daten verfügbar
Schwere Augenschädigung/-reizung: Keine Daten verfügbar
Sensibilisierung der Atemwege/Haut: Keine Daten verfügbar
Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition: Einatmen - Kann die Atemwege reizen
Spezifische Zielorgan-Toxizität - wiederholte Exposition: Keine Daten verfügbar
Aspirationsgefahr: Keine Daten verfügbar

Mögliche Gesundheitsschäden:
Einatmen: Beim Einatmen giftig. Verursacht Reizung des Atemtrakts
Verschlucken: Beim Verschlucken giftig
Haut: Bei Absorption durch die Haut giftig, verursacht Hautreizung
Augen: Verursacht schwere Augenreizung
Anzeichen und Symptome nach Exposition: Gemäß den Kenntnissen der Fa. Sigma Aldrich sind die chemischen, physikalischen und toxikologischen Eigenschaften nicht umfassend untersucht worden.

Ergänzung aus Fachinformation von Nilox® midi, CNP Pharma GmbH, September 2008 (3):

Präklinische Daten zur Sicherheit:
In den Untersuchungen zur akuten und chronischen oralen Toxizität von Nitroxolin an Maus, Ratte, Katze und Hund wurden dosisabhängige neurotoxische Symptome beschrieben. Hohe Dosen führten bei Nagern zu pathomorphologischen Veränderungen in den motorischen Neuronen des Rückenmarks und im peripheren Nervensystem. Weitere toxische Wirkungen von Nitroxolin bedingten dosisabhängige pathomorphologische Veränderungen in den parenchymatösen Organen.
In einer Studie zur Langzeitanwendung hoher Dosierungen wurden bei Ratten Katarakte beobachtet. In anderen Studien und bei anderen Tierspezies wurden solche Effekte jedoch nicht beobachtet.

Bisherige In-vitro- und In-vivo-Tests zur genetischen Toxikologie verliefen negativ. Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potenzial liegen nicht vor. Es wurden keine relevanten tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Nitroxolin durchgeführt.

Ergänzung aus Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (4): Bei experimenteller Intoxikation/ Ratte in der allerdings hohen Dosis von 500 mg/Tier (Schlundsonde) kam es neben beträchtlicher Alteration des Allgemeinzustandes zu schlaffen, z.T. reversiblen Lähmungen sowie einem Querschnittssyndrom, basierend auf diffuser Schädigung der grauen Substanz des Rückenmarks.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
IARC: Kein Bestandteil dieses Produkts, der in einer Konzentration von gleich oder mehr als 0.1% vorhanden ist, wird durch das IARC als voraussichtliches, mögliches oder erwiesenes krebserzeugendes Produkt für den Menschen identifiziert.

Mutagenität/Reproduktionstoxizität:

Keine Daten verfügbar (2)
Weder Anhalt für mutagene Potenz im Ames- und Hypoxanthin-Guaninphosphoribosyl-Transferase-Test, noch für teratogene Potenz (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft. Diese Erfahrungen reichen für eine Risikoeinschätzung nicht aus.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Nitroxolin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gut

Quellen:

(1) Wikipedia (Ausdruck: 20.03.2011). http://de.wikipedia.org/wiki/Nitroxolin

(2) Sigma-Aldrich, MSDS 8-Hydroxy-5-nitroquinoline, Version 4.2 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(3) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation “Nilox mini/midi/forte”, CNP Pharma GmbH, September 2008.

(4) Von Bruchhausen, F.; Ebel, S.; Hackenthal, E.; Holzgrabe, U.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band 5, 5.Auflage, Springer Verlag, 1999, S.328-330.

8.1.10.9. Pentamidin (CAS-Nr. 140-64-7)

Die Bewertung von Pentamidin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Pentamidin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Pentacarinat (2,5)

Applikation:
Intravenös, intramuskulär, inhalativ

Dosierung:
Parenteral werden üblicherweise 3-4mg/kg/d appliziert. Inhalativ werden therapeutisch 300-600mg/d und prophylaktisch 200mg/d angewendet. (5)

Einstufung von Pentamidindiisethionat (CAS-Nr. 140-64-7) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R36/37/38, R43, R63
Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind Kategorie 3: Substanzen, die wegen möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zu Besorgnis geben

Letale Dosen:
Maus, orale LD50 [mg/kg]: 600

Akute Toxizität:
Kopfschmerzen Benommenheit, gastrointestinale Störungen, Erbrechen, Schwindel

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann bei Hautkontakt Sensibilisierungen hervorrufen.

Einstufung von Pentamidin (CAS-Nr. 140-64-7) auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38, R43
Ätzwirkung auf die Haut (Kategorie 2), Augenreizung (Kategorie 2), Sensibilisierung durch Hautkontakt (Kategorie 1), Spezifische Zielorgan-Toxizität -einmalige Exposition (Kategorie 3)

Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“;
H-315, H-317, H-319, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden (2, 4).

Mutagenität:
Pentamidindiisethionat kann prinzipiell mit der DNA interagieren. Die Substanz war jedoch in mehreren In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests unauffällig (2).
Literaturberichte weisen darauf hin, das Pentamidin im Amestest negativ war und in vitro keine chromosomalen Aberrationen in Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) oder humanen Lymphozyten verursachte (4)

Reproduktionstoxizität:
Studien zur Untersuchung fertilitätsbeeinträchtigender Wirkungen von Pentamidindiisethionat sind nicht durchgeführt worden (4).
Im Tierversuch passiert Pentamidindiisethionat die Plazenta in geringen Mengen. Bei Nagern wurden vermehrt Missbildungen (leichtere Skelettanomalien) gefunden nach intrauteriner Pentamidin-Exposition, so dass eine embryotoxische Wirkung nicht auszuschließen ist. Beim Menschen fehlen Erfahrungen.
Die teratologische Prüfung an Kaninchen zeigte eine geringe toxische Wirkung auf den Fetus, die teilweise durch den maternalen toxischen Effekt erklärt werden konnte (2).
Schwangerschaft: FDA- Kategorie C.
Aus einer Literaturquelle geht hervor, dass intravenös verabreichtes Pentamidin an trächtige Ratten in Dosen von 4 mg/kg/Tag embryoletal war, Teratogenität wurde in dieser Studie nicht beobachtet. Es ist unklar, ob Pentamidin auf der aerolisierten Route die Plazenta in klinisch relevanten Mengen passiert.
Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bisher liegen beim Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine relevanten Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft.
Bei In-vitro-Versuchen ging Pentamidin nur in geringen Mengen über die Plazenta über (6). Bei Geburt ließ es sich allerdings in relevanten Mengen im Nabelschnurblut nachweisen (7). Tierexperimentell wurde bei Dosen, die den therapeutischen beim Menschen entsprechen, kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, aber eine erhöhte embryonale Letalität festgestellt (8). Bei Menschen gibt es nur wenige Erfahrungen zur Anwendung von Pentamidin in der Schwangerschaft. Es gibt mehrere Veröffentlichungen zu Schwangerschaften unter Pentamidin. Alle Frauen waren jenseits des 1. Trimenons exponiert, fünf davon intravenös und 29 inhalativ. Die Kinder zeigten keine expositionsbedingten Auffälligkeiten (9-12). Aufgrund der tierexperimentell beschriebenen Embryotoxizität, gab es Diskussionen, ob ein Risiko für medizinisches Personal besteht, das regelmäßig den Aerosolen von inhalativ verabreichtem Pentamidin ausgesetzt ist (13, 14).

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Pentamidin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering
Die geringe orale Bioverfügbarkeit spricht gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). PENTAMIDINE DIISETHIONATE CRS. Revised edition no: 5, Date: 4 / 2 / 2010. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=P0405000

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Pentacarinat®, SANOFI-AVENTIS, Stand der Information: März 2007. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Pentamidin, Version 4.3 überarbeitet am 05.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Drug package label “NEBUPENT (pentamidine isethionate) inhalant” [APP Pharmaceuticals, LLC] Revised: 12/2010 http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=39193&CFID=48016524&CFTOKEN=e594101588a35b01-DB538437-92A3-845B-699D7055F2070100&jsessionid=ca30a94e738c44204655

(5) Fachinformation zu Pentacarinat® 300mg; Sanofi Aventis, Stand der Information: August 2010.

(6) Fortunato SJ, Bawdon RE: Determination of pentamidine transfer in the in vitro perfused human cotyledon with high-performance liquid chromatography. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 759-761.

(7) Schwebke K, Fletcher CV, Acosta EP, Henry K: Pentamidine concentrations in a mother with AIDS and in her neonate. Clin Infect Dis 1995; 20:1569-1570.

(8) Harstad TW et al: Embryofetal effects of pentamidine isethionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 912-916.

(9) Nana D, Tannenbaum I, Landesman S et al: Pentamidine prophylaxis in pregnancy (abst). Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 387.

(10) Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ et al.: A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1992; 326: 857-861.

(11) Stratton P, Mofenson LM, Willoughby AD: Human immunodeficiency virus infectin in pregnant women under care at AIDS clinical trial centers in the United States. Obstet Gynecol 1992; 79: 364-368.

(12) Gates HS Jr, Barker CD: Pneumocystis carinii pheumonia in pregnancy: a case report. J Reprod Med 1993; 38: 483-486.

(13) Conover B et al: Aerosolized pentamidine and pregnancy (letter). Ann Intern Med 1988; 109: 927.

(14) Ito S, Koren G: Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. Chest 1994; 106: 1460-1462.

8.1.10.10. Rifampicin (Rifampin) (CAS-Nr. 13292-46-1)

Die Bewertung von Rifampicin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Rifampicin	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktions-toxischen Eigenschaften (u.a. Teratogenität bei Ratten) sowie R63/R64 im SDB des EDQM.
	Kategorie -	

Auch Rifampin

Handelsnamen:
Eremfat, Rifa, RifampicinHefa-N, Rifampicin Labatec (1), Rimactan (3), Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Erwachsene <50 kg: 450 mg täglich. Erwachsene >50 kg: 600 mg täglich (1)

Einstufung von Rifampicin (CAS-Nr. 13292-46-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36/37/38, R63, R64

Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind – Kategorie 3, Substanz, die aufgrund möglicher entwicklungstoxischer Effekte Anlass zur Besorgnis gibt

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1570
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Kurzatmigkeit, Blutdrucksenkung, die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Eine andere Quelle (4) gibt die LD50 (Route nicht spezifiziert) von Rifampin mit ca. 885 mg/kg (Maus), 1720 mg/kg (Ratte) und 2120 mg/kg (Kaninchen) an.

Einstufung von Rifampicin (CAS-Nr. 13292-46-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Es liegen begrenzte Hinweise für die karzinogene Wirkung von Rifampicin bei Tieren vor. Bei weiblichen Mäusen, die zu einem für Hepatome empfänglichen Stamm gehören, wurde eine bedeutende Zunahme derartiger Tumoren nach einjähriger Behandlung mit Dosen, die dem 2 bis 10fachen der maximalen klinischen Dosen entsprechen, beobachtet.
Bei Mäusen eines anderen Stamms, die über ein Jahr behandelt wurden, sowie bei Ratten, die über 2 Jahre behandelt wurden, konnte keine bedeutende Zunahme der Häufigkeit jedweder Tumorart beobachtet werden (3).
Humandaten bezüglich eines Langzeitpotenzials kanzerogener Wirkungen am Menschen liegen nicht vor (4). Einige wenige Fälle von beschleunigtem Wachstum von Lungenkarzinomen wurden beim Menschen berichtet, jedoch kein Kausalzusammenhang nachgewiesen (4).
Für Rifampin wurde ein immunsuppressives Potenzial in Kaninchen, Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, humanen Lymphozyten (in vitro) und Menschen beschrieben. In vitro wurde ebenfalls eine Antitumoraktivität festgestellt (4).

Mutagenität:
Studien mit Säugetiermodellen und mit Bakterien erbrachten keinen Beweis für eine mutagene Wirkung von Rifampicin (3).
Nach (4) wurden keine Hinweise auf Mutagenität in Bakterien, Drosophila melanogaster oder Mäusen erhalten. Eine Zunahme der Chromatid-Brüche wurde in mit Rifampin behandelten Blutzellkulturen beobachtet. Eine Steigerung der Häufigkeit von chromosomalen Aberrationen wurde in vitro in Lymphozyten beobachtet, die von Patienten gewonnen wurden, die mit Kombinationen von Rifampin, Isoniazid und Pyrazinamid oder Kombinationen von Streptomycin, Rifampin, Isoniazid und Pyrazinamid behandelt worden waren.

Reproduktionstoxizität:
Bei Tagesdosen von 150–250 mg/kg erwies sich Rifampicin bei Mäusen und Ratten insofern als teratogen, als ein häufigeres Auftreten von Spina bifida und Wolfsrachen beobachtet wurde (3). Die Inzidenz der Fehlbildungen war dosisabhängig (4). Bei Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung festgestellt (3). Bei der 20fachen gewöhnlichen täglichen Humandosis wurde eine unvollständige Osteogenese und Embryotoxizität beobachtet (4). Bei allen drei Tierarten trat bei Dosen >150 mg/kg eine unspezifische embryotoxische Wirkung ein (3).
Beim Menschen ist die Wirkung von Rifampicin, alleine oder in Kombination mit anderen Antituberkulostatika, auf den Fetus nicht bekannt (3). Vereinzelt wurden Fälle fetaler Fehlbildungen beschrieben, es gibt jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen (4). Bekannt ist jedoch, dass Rifampicin die Plazenta passiert und im Nabelschnurblut nachgewiesen werden kann. An den Kindern von über 300 Frauen, die während der Schwangerschaft mit Rifampicin behandelt worden waren, war keine signifikante Zunahme von Missbildungen zu beobachten.
Bei Verabreichung während der letzten Schwangerschaftswochen kann Rifampicin zu postnatalen Blutungen bei Mutter und Neugeborenen führen (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Nach Anwendung in den letzten Schwangerschaftswochen kann Rifampicin zu einer erhöhten Blutungsneigung beim Neugeborenen führen.
Rifampicin ist plazentagängig. Im Tierversuch wurden nach Verabreichung hoher Dosen Fehlbildungen (Spina bifida und Gaumenspalten) beobachtet.
Beim Menschen sprechen Erfahrungen mit über 400 Schwangerschaften, mehr als 100 davon im 1. Trimenon exponiert, gegen eine teratogene Wirkung von Rifampicin (z.B. 6-8). Eine Langzeittherapie der Mutter kann die Bildung Vitamin-K abhängiger Gerinnungsfaktoren hemmen und damit das Blutungsrisiko beim Neugeborenen erhöhen.

Rifampicin gehört zu den Tuberkulostatika der Wahl in der Schwangerschaft. Für andere Indikationen sollten besser erprobte Antibiotika bevorzugt werden. Nach längerer Anwendung sollte dem Neugeborenen prophylaktisch eine erweiterte Vitamin-K-Prophylaxe gegeben werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 5%; ca. 7% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 10 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,16–0,23; orale Bioverfügbarkeit: >95%.
Rifampicin gehört zu den Tuberkulostatika der Wahl in der Stillzeit.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Rifampicin «Labatec», Stand der Information: August 2003. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). RIFAMPICIN CRS Revised edition no: 5, Date: 11 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=R0700000

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Rimactan®, Stand der Information: August 2008. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Drug package label “RIFAMPIN capsule” [Cardinal Health]. Revised: 06/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=46300

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Rifampicin, Version 4.4 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep. 2003 Jun 20; 52(RR-11): 1-77.

(7) Steen JSM, Stainton-Ellis DM: Rifampin in pregnancy. Lancet 1977; 2: 604-605.

(8) Warkany J: Antituberculous drugs. Teratology 1979; 20: 133-138.

8.2 Antimykotika

8.2.1 Azole (Imidazol- und Triazol-Derivate)

Wirkungsmechanismus (2):
Angriffspunkt ist die Zellmembran durch Hemmung der Ergosterolsynthese → Alle Azol-Antimykotika hemmen die Biosynthese von Ergosterol, einer Schlüsselkomponente der Zellmembran von Pilzen. Der Angriff erfolgt an der Lanosterol-Demethylase (CYP51), einem Cytochrom-P-450-abhängigen Enzym. Ist das zytoplasmatische Ergosterol aufgebraucht, kommt es zu starken Veränderungen der Membranzusammensetzung. Die Einlagerung falscher Sterole stört die Membranintegrität und die normale Membranfunktion erheblich; insbesondere wird die Funktion membranständiger Enzyme (z. B. der Chitinsynthetase) beeinträchtigt.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Azole zu folgendem Ergebnis:

Azole	Kategorie -	Begründung: Die Azole können aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften keiner gemeinsamen Gruppeneinstufung zugeführt werden.
	Kategorie -	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Siehe Einzelsubstanzen

Risikoeinschätzung:
Siehe Einzelsubstanzen

Azol-Derivate werden in Imidazole und Triazole unterteilt. Im Tierversuch passieren sie die fetoplazentare Schranke und wirken bei hoher Dosierung embryotoxisch. Auch beim Menschen gibt es bei hohen Dosierungen Hinweise auf ein erhöhtes teratogenes Potenzial (siehe Fluconazol Kap. 8.2.1.3). Bei lokaler Therapie besteht nach derzeitigem Wissensstand kein relevantes Risiko für das ungeborene Kind (1).

Stillzeit:
Siehe Einzelsubstanzen

Quellen:
(1) King CT, Rogers PD, Cleary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998; 27: 1151-60.

(2) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.798.

8.2.1.1 Clotrimazol (CAS-Nr. 23593-75-1)

Die Bewertung von Clotrimazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Clotrimazol	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: wegen der Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Antifungal Hexal, Apocanda, Benzoderm myco, Canesten, Canifug, Cloderm, Clotrigalen, Clotri-Denk, Clotrikad, clotri OPT, cutistad, efasit med, Fungiderm, Fungizid-ratiopharm, Gilt, Imazol, Jenamazol, KadeFungin, Mycofug, Mycofungin, Mykohaug, Onymyken, SD-Hermal, Undex Salbe Clotrimazol (1), Uromykol, Vagisan Myko Kombi, Warimazol, sowie Generika

Applikation:
Dermal, vaginal

Dosierung:
Zur dermalen Anwendung stehen Cremes, Salben, Tropf- und Pumplösungen in 1%iger Dosierung zur Verfügung, sie werden 1-3mal täglich angewendet. Zur vaginalen Therapie werden Vaginaltabletten und/oder Cremes eingesetzt. Die Cremes sind 1-2%ig und werden bis zu 3mal täglich angewendet. Die Tabletten enthalten 100/200/500mg und werden für 6/3/1 Tage jeweils einmal angewendet. (6)

Einstufung von Clotrimazol (CAS-Nr. 23593-75-1) auf einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; N; R22, R36/38, R50/53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 708
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Verbindung kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Bluterkrankungen verschlimmern, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Leberschädigung

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Die Exposition kann eine allergische Reaktion auslösen.

Clotrimazol wird nach dermaler Applikation nur schwach resorbiert (3).

Einstufung von Clotrimazol (CAS-Nr. 23593-75-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (7):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319

Sensibilisierung:
Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) führt Clotrimazol in einer Testreihe „DKG Antimykotika“ (5).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Eine 18 Monate dauernde orale Studie an Ratten ergab keine Hinweise auf kanzerogene Effekte (3).

Mutagenität:
Ein Dominant-Letal-Test und zytologische Untersuchungen an Spermatogonien von Hamstern mit Dosierungen von 100 mg/kg Körpergewicht verliefen negativ (1).

Reproduktionstoxizität:
Fertilitätsuntersuchungen an der Ratte mit oralen Dosierungen bis zu 50 mg/kg Körpergewicht ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit (1).
Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Feten gezeigt (1).
Die Auswertung von Daten aus Case-Control-Surveillances in Ungarn über mehr als 12 Jahre an 38151 Neugeborenen, davon 8,1% von Müttern, die während der Schwangerschaft topisch und/oder vaginal mit Clotrimazol behandelt worden waren, haben keine verfrühten Geburten und keine erhöhte Inzidenz von teratogenen Schäden ergeben (1).
Teratogenitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Kaninchen mit oralen Wirkstoffgaben von bis zu 200 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Dabei ergaben sich keine Hinweise für embryotoxische oder teratogene Effekte. Bei den Untersuchungen an Ratten wurden die hohen Dosierungen von 100 mg/kg Körpergewicht nur schlecht von den Muttertieren vertragen, sie wirkten deutlich maternal toxisch und führten zu sekundär-embryotoxischen Effekten. Die höchste Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht war für die Muttertiere letal. Dosierungen von 50 mg/kg Körpergewicht wurden jedoch bezüglich der embryonalen und letalen Entwicklungen schädigungslos vertragen. Dosierungen bis 100 mg/kg KG wirkten nicht teratogen (1).
Auf einem “Drug package label” wird „clotrimazole (Clotrimazole) cream“ der FDA-Schwangerschaftskategorie B zugeordnet (3), das Präparat „BETAMETHASONE CLOTRIMAZOLE cream“ der Kategorie C (4), was aber wahrscheinlich der Betamethasonkomponente zuzuordnen ist.
Nach (3) führten orale Dosen von 50 – 120 mg/kg Clotrimazol bei Ratten und Mäusen zu Embryotoxizität (möglicherweise sekundär zur maternalen Toxizität), Störungen des Paarungsverhaltens, Abnahmen bei der Wurfgröße und der Anzahl lebensfähiger Jungtiere sowie der Überlebensfähigkeit der Jungtiere bis zur Entwöhnung. Jedoch war Clotrimazol nicht teratogen in Mäusen, Kaninchen und Ratten bei oralen Dosen bis zu 200, 180 bzw. 100 mg/kg. Die orale Resorption beträgt in Ratten bis zu ca. 90% der applizierten Dosis.
Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für die topische Anwendung von Clotrimazol liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Clotrimazol gehört zur Gruppe der Imidazol-Derivate. Im Tierversuch wurde zusammengefasst kein erhöhtes embryo- oder fetotoxisches Risiko gesehen. Zu Clotrimazol liegen umfangreiche Untersuchungen zur vaginalen Behandlung vor, aus denen sich kein embryotoxisches Potenzial ableiten lässt (z.B. 8). Der Verdacht, dass die vaginale Applikation im 1. Trimenon mit einem erhöhten Abortrisiko assoziiert ist, konnte nicht bestätigt werden.
Clotrimazol gehört zu den Antimykotika der Wahl in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering, vaginale/dermale Resorption: 3–10%
Es gibt zwar keine Daten zum Übergang von Clotrimazol in die Muttermilch, die geringe enterale Resorption spricht aber gegen ein toxisches Potenzial für den gestillten Säugling. Trotz umfangreicher Anwendung gibt es keine Berichte über Nebenwirkungen beim gestillten Kind. Clotrimazol gehört seit langem zu den Mitteln der Wahl bei einer Pilzinfektion in der Stillzeit.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Undex® Salbe Clotrimazol, MELISANA, Stand der Information: Nov: 2007.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CLOTRIMAZOLE CRS Revised edition no: 6, Date: 4 / 2 / 2010.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C2430000

(3) Drug package label clotrimazole (Clotrimazole) cream [Taro Pharmaceuticals U.S.A., Inc.], 01/2008.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=6359

(4) Drug package label “BETAMETHASONE CLOTRIMAZOLE cream” [Stat Rx USA], 10/2009.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=15200

(5) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG): Epikutantestreihen der DKG, Stand September 2010.
http://dkg.ivdk.org/

(6) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(7) Sigma-Aldrich, MSDS Clotrimazol, Version 4.0 überarbeitet am 27.02.2010.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(8) Czeizel AE, Täoth M, Rockenbauer M: No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. Epidemiology 1999; 10: 437-40.

8.2.1.2 Econazol (CAS-Nr. 27220-47-9)

Die Bewertung von Econazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Econazol	Kategorie 3 Kategorie -	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.

Handelsnamen:
Epi-Pevaryl Depot (2), Gyno-Pevaryl

Applikation:
Dermal, vaginal

Dosierung:
Die dermalen Cremes, Lotionen und Lösungen sind 1%ig und werden 1-2mal täglich angewendet. Die vaginale Therapie besteht aus einer 1%igen Creme, welche 2mal täglich äußerlich und einmal täglich innerlich verwendet wird. Die Vaginalzäpfchen enthalten 50 bzw. 150mg und werden für 6, 3 oder 1 Tag einmal täglich angewendet. (5)

Einstufung von Econazol (CAS-Nr. 27220-47-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36/38

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 668 (Econazolnitrat)
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Das Risiko einer kanzerogenen, mutagenen, reproduktionstoxischen, sensibilisierenden und/oder narkotischen Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

Econazolnitrat (CAS-Nr. 68797-31-9) ist auf einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln analog zu Econazol eingestuft (4):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36/38

Die Substanz kann eine allergische Reaktion verursachen, Blutkrankheiten bewirken und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigung, gastrointestinale Störungen (4).

Es gibt keine Berichte über eine signifikante topische Toxizität, Phototoxizität, lokale Hautirritation oder Sensibilisierung.

Einstufung von Econazol (CAS-Nr. 24169-02-6) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität

Kanzerogenität:
Da die empfohlene Behandlungsdauer kurz ist und keine Hinweise für ein signifikantes Genotoxizitätspotenzial von Econazol vorliegen, wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt (2).

Mutagenität:
Verschiedene Untersuchungen zum Nachweis von strukturellen Chromosomenmutationen verliefen negativ oder ergaben nur limitierte genotoxische Effekte (2).

Reproduktionstoxizität:
Die orale Verabreichung von Econazolnitrat an Ratten führte zu einer Verlängerung der Trächtigkeit (3).
Nach einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität keine Hinweise auf teratogene Effekte oder eine Fertilitätsbeeinträchtigung.

Eine geringere neonatale Überlebenschance und fetale Toxizität wurden ausschließlich zusammen mit maternaler Toxizität beobachtet (2).
Econazol ist auf einem „Drug package label“ in die Schwangerschaftskategorie C eingestuft, die folgenden Studien werden erwähnt:
Econazolnitrat wies nach oraler Verabreichung an Mäuse, Kaninchen oder Ratten keine teratogene Wirkung auf. Fetotoxische oder embryotoxische Effekte wurden in oralen Segment I-Studien an Ratten beobachtet, denen die 10 bis 40fache dermale Humandosis verabreicht worden war. Ähnliche Effekte wurden in Segment II- oder Segment III-Studien an Mäusen, Kaninchen und/oder Ratten festgestellt, denen oral die 40 bis 80fache dermale Humandosis verabreicht worden war (3).
Es ist nicht bekannt, ob Econazolnitrat in die menschliche Milch ausgeschieden wird (3).
Nach oraler Verabreichung von Econazolnitrat an säugende Muttertiere (Ratten), wurden Econazol und/oder dessen Metaboliten sowohl in der Muttermilch als auch in den säugenden Jungtieren gefunden (2).
Bei laktierenden Ratten führte die Verabreichung hoher oraler Dosen (40 oder 80fache humane dermale Dosen) postpartal zu einer verminderten Lebensfähigkeit der Jungtiere. Allerdings kann die bei diesen Dosen festgestellte maternale Toxizität zu diesen Effekten beigetragen haben (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für die topische Anwendung von Econazol liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Econazol gehört zur Gruppe der Imidazol-Derivate. Im Tierversuch wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, aber bei sehr hohen Dosen embryotoxische Effekte beobachtet. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein nennenswertes reproduktionstoxisches Risiko bei topischer Anwendung von Imidazolen. Für Econazol wurde dies in einer Studie mit 68 Schwangeren bestätigt (7).

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering, vaginale/dermale Resorption: <1%
Es gibt zwar keine Daten zum Übergang von Econazol in die Muttermilch, die geringe enterale Resorption spricht aber gegen ein toxisches Potenzial für den gestillten Säugling. Econazol gilt auf Grund geringer Erfahrungen nicht als Mittel der Wahl für die Stillzeit. Ein Abstillen erscheint aber nicht gerechtfertigt.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). ECONAZOLE CRS REVISION 01 30/11/2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0001236

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Gyno-Pevaryl® Depot, JANSSEN-CILAG, Stand der Information: Februar 2011. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Drug package label “ECONAZOLE NITRATE cream” [Perrigo New York Inc.], 03/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=46981

(4) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). ECONAZOLE NITRATE CRS Revised edition no: 6, Date: 17 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=E0050000, ECONA-ZOLE NITRATE CRS

(5) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Epi-Pevaryl® 1% Crème/ 1% Lösung, McNeil GmbH & Co. oHG, Januar 2011; Fachinformation GYNO-PEVARYL® 1 Depot-Ovulum/ Crème/ Kombipackung, JANSSEN-CILAG GmbH, September 2011.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Econazol, Version 4.0 überarbeitet am 27.02.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P: A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111: 135-40.

8.2.1.3 Fluconazol (CAS-Nr. 86386-73-4)

Die Bewertung von Fluconazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Fluconazol	Kategorie 1	Begründung: Einstufung in „1“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (spezifisches Fehlbildungsmuster, Gaumenspalten, Ossifikationsstörungen), außerdem Kennzeichnung als T, R61 und R64 im SDB des EDQM.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Canex, Canifug Fluco, Diflucan, Flucnaz, Flucobeta, Flucoderm, FlucoLich derm, Fluconazol-Teva (3), Flunazul, Fungata, Nazoli, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
bis zu 400 mg am Tag (1).

Einstufung von Fluconazol (CAS-Nr. 86386-73-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
T; R22, R61, R64, R36/37/38, R52

Reproduktionstoxizität: Kategorie 2: Stoffe, die als fruchtschädigend (entwicklungsschädigend) für den Menschen angesehen werden sollten. Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 1.271
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Fluconazol (CAS-Nr. 86386-73-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitstudien mit Mäusen und Ratten, die Fluconazol über 24 Monate in täglichen oralen Dosen von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg oder 10 mg/kg erhielten (ungefähr 2–7fach die empfohlene Dosis beim Menschen), ergaben keine Anhaltspunkte für ein karzinogenes Potenzial von Fluconazol.
Männliche Ratten, die mit 5 mg und 10 mg Fluconazol/kg/Tag behandelt wurden, wiesen eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen auf (1).

Mutagenität:
Mutagenitätsuntersuchungen mit Fluconazol verliefen mit und ohne metabolische Aktivierung bei vier S. typhimurium-Stämmen und beim Maus-Lymphom-System L5178Y negativ.
Zytogenetische Studien in vivo (Knochenmarkzellen von Mäusen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und in vitro (menschliche Lymphozyten in Gegenwart von 1000 µg Fluconazol/ml) ergaben keine Hinweise auf chromosomale Mutationen (1).

Reproduktionstoxizität:
Die Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten durch die tägliche Verabreichung von 5, 10 oder 20 mg/kg Fluconazol p.o. bzw. 5, 25 oder 75 mg Fluconazol/kg i.v. nicht beeinflusst, obwohl die Trächtigkeit bei oralen Dosen von 20 mg/kg leicht verlängert war (1).
In Embryotoxizitätsstudien an Ratten beeinflussten Dosierungen von 5 oder 10 mg/kg den Feten nicht. Bei Dosierungen von 25 mg/kg und 50 mg/kg oder mehr wurden anatomische Anomalien (überzählige Rippe, Nierenbecken-Dilatation) sowie verzögerte Ossifikation vermehrt beobachtet. Bei Ratten, die Dosen zwischen 80 mg/kg (ungefähr 20–60× die empfohlene Dosis beim Menschen) und 320 mg/kg erhielten, kam es gehäuft zu fetalen Anomalien, wie gewellten Rippen, Gaumenspalten und gestörter craniofacialer Ossifikation. Zudem war die Sterberate erhöht. Diese Wirkungen gehen mit einer Hemmung der Östrogensynthese bei Ratten einher und sind möglicherweise Folge der bekannten Wirkung von erniedrigtem Östrogen auf die Schwangerschaft, Organogenese und Geburt.
Bei trächtigen Kaninchen kam es unter allen Fluconazol Dosierungsstärken zu einer Beeinträchtigung der Gewichtszunahmen. Bei Dosierungen über 20 mg/kg traten Aborte auf (3).
Bei einer perinatalen Studie mit Ratten, die mit 5 mg, 20 mg und 40 mg Fluconazol i.v./kg behandelt wurden, kam es bei einigen Tieren unter 20 mg/kg (ungefähr 5–15× die empfohlene Dosierung beim Menschen) und unter 40 mg/kg zur Dystokie und Verlängerung des Geburtsvorganges jedoch nicht unter 5 mg/kg.
Der erschwerte Geburtsvorgang war bei diesen Dosen begleitet von einer leichten Zunahme der Totgeburten und einer Abnahme der Zahl überlebender Neugeborenen.
Die Wirkung auf den Geburtsvorgang bei Ratten kann auf den speziesspezifischen antiöstrogenen Effekt von hohen Fluconazoldosen zurückgeführt werden. Bei Frauen, die mit Fluconazol behandelt wurden, ist diese hormonverändernde Wirkung nicht beobachtet worden (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die mit Dosen < 200 mg/kg Fluconazol, ein- oder mehrmalig während des ersten Trimesters eingenommen, behandelt wurden, zeigten keine unerwünschten Effekte auf den Fetus.
Es liegen Berichte über multiple kongenitale Effekte bei Kindern vor, deren Mütter für 3 Monate oder länger mit hohen Dosen (400-800 mg/kg) Fluconazol behandelt worden waren. Die Kausalität zwischen Behandlung und Arzneimitteltherapie ist unklar.
Fluconazol wird in die Milch in Konzentrationen abgegeben, die der Plasmakonzentration entsprechen (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Dosis bis 150 mg/d: Hoher Erfahrungsumfang
Dosis über 400 mg/d: Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bei hoher Fluconazol-Dosis (ab 400 mg/d) wird ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko diskutiert. Für die kurzfristige Therapie mit einer Dosis bis 150 mg/d liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Fluconazol ist ein Triazol-Derivat, das im Tierversuch plazentagängig ist. Beim Menschen ist der Übergang zum Feten zwar nicht bekannt, aber aufgrund des niedrigen Molekulargewichtes vermutet man eine gute Plazentagängigkeit.

Im Tierversuch wurden bei hohen Dosen Fehlbildungen, insbesondere Gaumenspalten und Ossifikationsstörungen beobachtet. Es liegen fünf Fallberichte über Kinder mit multiplen Fehlbildungen nach einer langfristigen und hochdosierten Fluconazol-Therapie (400–800 mg/d) vor (5–9). Die Kinder wiesen unter anderem Gaumenspalten, Schädel-, Skelett- und Herzfehlbildungen auf. Die Symptome ähnelten dem sogenannten Antley-Bixler-Syndrom. Bei diesem Syndrom handelt es sich um einen seltenen Gendefekt, bei dem es unter anderem über verminderte Enzymaktivitäten zu einer Störung der Steroidsynthese kommt. Daher wird diskutiert, ob Fluconazol, welches die Ergosterolsynthese hemmt, über ähnliche Mechanismen teratogen wirkt.
Kein Anhalt für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko fand sich hingegen in prospektiven Kohortenstudien und retrospektiven Untersuchungen mit über 1000 Frauen, die im 1. Trimenon meist wegen einer Vaginalmykose niedrig dosiert, überwiegend einmalig 150 mg Fluconazol eingenommen hatten (10–14). Fetotoxische Effekte wurden nicht beobachtet. Fluconazol sollte nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft eingesetzt werden, insbesondere eine Exposition im 1. Trimenon sowie eine Langzeit-Therapie sollten besonders kritisch geprüft werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 16,1%; ca. 6% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 6 mg/kg/d; M/P-Quotient: 0,46–0,85; orale Bioverfügbarkeit: >90%
Es gibt Einzelfallberichte von unauffälligen Kindern, deren Mütter unter Fluconazol gestillt hatten. Auch die oft gute Verträglichkeit beim Neugeborenen nach intravenöser Anwendung spricht gegen eine hohe Toxizität für den Säugling. Falls eine systemische Fluconazol-Therapie indiziert ist, erfordert diese keine Einschränkung des Stillens.

Quellen:

(1) Drug package label “IFLUCAN (fluconazole) tablet, DIFLUCAN (fluconazole), powder, for suspension, DIFLUCAN (fluconazole) solution” [Roerig]. Revised: 02/2011.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=39441

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Fluconazole CRS. Revised edition no: 5, Date: 11 / 12 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000557

(3) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Fluconazol-Teva®, Teva Pharma, Stand der Information: November 2008.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Fluconazol, Version 4.0 überarbeitet am 26.02.2010.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy AR: Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 1062-1064.

(6) Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA: Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis 1996, 22: 336-340.

(7) Aleck KA, Bartley DL: Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. Am J Med Genet 1997; 72: 253-6.

(8) Lopez-Rangel E, Can Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: An identifiable dysmorphic phenotype. Birth Defects Res (Part A). 2005; 73: 919-923.

(9) Sanchez JM, Moya G: Fluconazole teratogenicity. Prenat Diagn 1998;18:862-863.

(10) Norgaard M, Pedersen L, et al: Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. J Antimicrob Chemother. 2008. July; 62(1): 172-176.

(11) Jick SS: Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. Pharmacotherapy 1999; 19: 221-222.

(12) Campomori A, Bonati M: Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. Ann Pharmacother 1997; 31: 118-119.

(13) Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, Fusco D. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1645-1650.

(14) Inman W, Pearce G, Wilton L: Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 115-8.

8.2.1.4 Itraconazol (CAS-Nr. 84625-61-6)

Die Bewertung von Itraconazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Itraconazol	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Canifug-Itra, Itracol, Itraconbeta, Itraderm, Itrazol, Sempera, Siros, Sporanox, Generika

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Für verschiedene Mykosen werden tägliche Dosen von 200 mg bis 400 mg empfohlen (1).

Einstufung von Itraconazol (CAS-Nr. 84625-61-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 320
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Schädigung der Leber.

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Itraconazol (CAS-Nr. 84625-61-6) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-315, H-319, H-335

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Bei 23 Monate dauernden Mäusestudien wurden mit oralen Itraconazol-Dosen bis zu 80 mg/kg/Tag (ca. 10x die maximal empfohlene Humandosis) keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial der Verbindung gefunden. Männliche Ratten, die 25 mg/kg/Tag (3,1x die maximal empfohlene Humandosis) erhalten hatten, wiesen eine leicht erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen auf. Diese Sarkome können die Folge eines erhöhten Serumcholesterinspiegels sein, der als Reaktion einer chronischen Itraconazolverabreichung bei Ratten auftritt, aber nicht bei Hunden oder Menschen. Weibliche Ratten, die mit 50 mg/kg/Tag (6.25x die maximal empfohlene Humandosis) behandelt worden waren, wiesen im Vergleich zu unbehandelten Tieren eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen in der Lunge (2/50) auf. Obwohl das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen in der Lunge extrem ungewöhnlich in unbehandelten Ratten ist, war die Zunahme in dieser Studie statistisch nicht signifikant.

Mutagenität:
Itraconazol verursachte keine mutagenen Effekte im DNA-Reparaturtest (unplanmäßige DNA-Synthese) in primären Rattenhepatozyten, in Amestests mit Salmonella typhimurium (6 Stämme) und Escherichia coli, im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test), im Test auf geschlechtsgebundene rezessive Letalmutationen (Drosophila melanogaster), im Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten, in einem Zelltransformationstest mit C3H/10T½ C18 embryonalen Fibroblasten der Maus, einem Test auf dominante Letalmutationen bei männlichen und weiblichen Mäusen und in Mikronukleustests bei Mäusen und Ratten.

Reproduktionstoxizität:
Itraconazol übte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten aus, die mit oralen Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag (5x die maximal empfohlene Humandosis) behandelt worden waren, obwohl eine elterliche Toxizität bei dieser Dosierung vorhanden war. Schwerwiegendere Anzeichen elterlicher Toxizität, einschließlich Mortalität, waren bei der nächsthöheren Dosis (160 mg/kg/Tag, 20 x die maximal empfohlene Humandosis) zu beobachten.
Schwangerschaft: Kategorie C.
Itraconazol bewirkte eine dosisbezogene Zunahme der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität in Ratten bei Dosen von ca. 40 mg/kg/Tag bis 160 mg/kg/Tag (5 bis 20 x die maximal empfohlene tägliche therapeutische Maximaldosis) und in Mäusen bei Dosen von ca. 80 mg/kg/Tag (10x die maximal empfohlene tägliche Maximaldosis). Bei Ratten bestand die Teratogenität in größeren Skelettdefekten, bei Mäusen in Enzephalozele und/oder Makroglossie.
Nach dem Inverkehrbringen dieses Arzneimittels wurden Fälle von kongenitalen Effekten berichtet.
Itraconazol wird in die Muttermilch abgegeben (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang zur kurzfristigen Exposition

Risikoeinschätzung:
Bei kurzfristiger Therapie liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Zu längerfristigen Expositionen liegen nicht genügend Erfahrungen für eine differenzierte Risikobewertung vor.
Itraconazol ist wie Fluconazol (siehe Kap. 8.2.1.3) ein Triazol-Derivat. Im Tierversuch wurden nach hohen Dosen teratogene Effekte, insbesondere Skelettanomalien, beobachtet.
Mehrere Veröffentlichungen mit insgesamt mehreren hundert im 1. Trimenon exponierten Schwangeren fanden keine Hinweise auf Teratogenität (4–6). Die Behandlungsdauer lag in den meisten Fällen bei acht Tagen. Die bisherigen Erfahrungen sprechen gegen ein fetotoxisches Risiko. Trotz dieser beruhigenden Ergebnisse sollte Itraconazol aufgrund der Beobachtungen im Tierversuch und der Erfahrungen bei hochdosierter Langzeit-Therapie mit Fluconazol nur bei zwingender Indikation in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling, aber auch keine ausreichenden Erfahrungen.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,18%; M/P-Quotient: 0,51–1,77; orale Bioverfügbarkeit: 55%

Quellen:

(1) Drug package label "ITRACONAZOLE capsule" [Eon Labs, Inc.]. Revised: 02/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=39314

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Itraconazole CRS. Revised edition no: 6, Date: 11 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=I7000000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Itraconazol, Version 4.0 überarbeitet am 26.02.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al: The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 882-889.

(5) Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, Mareels G, Van Tittelboom T, Verspeelt J, Koren G. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 617-620.

(6) De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Staface G, Clementi M. Firsttrimester itraconazole exposure and pregnancy outcome. Drug Saf 2009; 32(3): 239-244.

8.2.1.5 Miconazol (CAS-Nr. 22916-47-8)

Die Bewertung von Miconazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Miconazol	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Castellani-Lösung mit Miconazol, Daktar, Daktarin, Derma-Mykotral, Fungur M, Gyno-Daktar, Gyno-Mykotral, Infectosoor Mundgel, Loramyc, Micobeta Crème, Micotar, Monistat (3), Mykoderm, Mykotin, Oravig (4) Vobamyk

Applikation:
Dermal, vaginal, buccal

Dosierung:
Dermal werden verschiedene Cremes, Gele, Pasten und Lösungen teils mit anderen Wirkstoffen, wie Gluccocorticoiden oder Zinkoxid angewendet. Miconazol ist immer 2%ig enthalten und die Präparate werden 1-3mal täglich appliziert. Die Vaginalcreme ist ebenfalls 2%ig und wird gegebenenfalls mit Vaginaltabletten zu 100mg kombiniert. Die Tabletten werden 1mal täglich, die Creme mehrmals täglich angewendet. Zur buccalen Anwendung kommen 2%ige Gele, welche 4mal oder nach jeder Mahlzeit angewendet werden. Ersatzweise kann eine mucoadhäsive Buccaltablette mit 50 mg einmal täglich verwendet werden. (5)

Einstufung von Miconazol (CAS-Nr. 22916-47-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R22, N; R50-53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 550
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Konvulsionen, Erbrechen. Die Substanz kann Blutkrankheiten bewirken und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigung, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Miconazolnitrat ist auf einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln analog eingestuft (2): Xn; R22, N; R50-53. Orale LD50 bei der Ratte: 920 [mg/kg], ansonsten entsprechen die Angaben denjenigen des Sicherheitsblatts für Miconazol.

Lokale Toleranztests (wie der LLNA auf hautsensibilisierende Wirkung) zeigten keine Toxizität (4).

Einstufung von Miconazolnitrat (CAS-Nr. 22832-87-7) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-317

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind nicht durchgeführt worden.

Mutagenität:
Miconazolnitrat war nicht genotoxisch in einem In-vitro-Rückmutationstest in Bakterien (Ames-Test) oder in einem In vivo-Mikronukleustest im Knochenmark der Maus. Intraperitoneale Injektionen von Miconazol in Mäuse induzierte chromosomale Aberrationen in Spermatozyten und Knochenmarkzellen sowie morphologische Anomalien in Spermien bei Dosen ähnlich oder unterhalb klinischer Dosen. Jedoch wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität bei intravenösen Dosen von 40 mg/kg/Tag bei Ratten oder 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet, die ca. 8x höher ist, als die auf Körperoberflächenvergleichen basierende Dosis, die ein Patient erhält, wenn er eine buccale Tablette (50mg) verschluckt (4).

Reproduktionstoxizität:
Auf einem „Drug package label“ wird Miconazol der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet, die folgenden Studien werden erwähnt:
Oral verabreichtes Miconazolnitrat in Dosen von 80 mg/kg/Tag oder höher an trächtige Ratten oder Kaninchen passierte die Plazenta und bewirkte Embryo- und Fetotoxizität z.B. fetale Resorptionen. Diese Dosen verursachten eine verlängerte Tragzeit und Dystokie bei Ratten, aber nicht bei Kaninchen. Embryofetotoxizität wurde nicht beobachtet bei intravenöser Verabreichung in niedrigeren Dosen als 40 mg/kg/Tag an Ratten und 20 mg/kg/Tag an Kaninchen, diese Dosen sind basierend auf Körperoberflächenvergleichen ca. 8x höher als die Dosis, die ein Patient erhält, wenn er eine 50 mg buccale Tablette verschluckt. Teratogenität wurde in keiner Tierstudie beobachtet (4).
Es ist nicht bekannt, ob Miconazol in die menschliche Milch abgegeben wird (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Lokale Therapie: Hoher Erfahrungsumfang

Systemische Therapie: Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Miconazol gehört zur Gruppe der Imidazol-Derivate. Im Tierversuch wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Bei sehr hohen Dosen wurden allerdings embryotoxische Effekte beobachtet.
Bisherige Erfahrungen mit mehreren tausend ausgewerteten Schwangerschaften sprechen gegen ein teratogenes Risiko von Miconazol (z.B. 7–8). Lediglich im ungarischen Fehlbildungsregister wurde ein vermehrtes Auftreten von Syndaktylien bzw. Hexadaktylien nach einer vaginalen Behandlung mit Metronidazol und Miconazol im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat beobachtet (9). Der Verdacht, dass die vaginale Applikation im 1. Trimenon mit einem erhöhten Abortrisiko assoziiert sei, konnte nicht bestätigt werden.
Zur intravenösen Therapie mit Miconazol im 1. Trimenon liegen bisher nur einzelne Fallberichte vor, die alle einen normalen Schwangerschaftsausgang beschreiben.
Miconazol gehört zu den Mitteln der Wahl zur lokalen Therapie einer Pilzinfektion in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 25–30%
Es liegen zwar keine Veröffentlichungen zu Miconazol in der Stillzeit vor, es ist jedoch enteral für den Säugling kaum verfügbar. Auch die umfangreichen Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung im Säuglingsalter sprechen gegen ein toxisches Potenzial.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). MICONAZOLE CRS Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009, Supersedes: 18 / 12 / 2007. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=M1880000

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). MICONAZOLE NITRATE CRS Revised edition no: 4, Date: 10 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=M1900000

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Monistat, Janssen-Cilag, Stand der Information: Dezember 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Drug package label “ORAVIG (miconazole) tablet” [Par Pharmaceuticals Companies, Inc.], revised: 05/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=43067#nlm34089-3

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Miconazolnitrat, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) McNellis D et al: Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy: a comparative study. Obstet Gynecol 1977; 50: 674-678.

(8) Czeizel AE, Kazy Z, Puho E: Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. Congenit Anom (Kyoto) 2004; 44: 41-5.

(9) Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly. Populationbased case-control teratologic study. Reprod Toxicol 2005; 20: 89-94.

8.2.1.6 Voriconazol (CAS-Nr. 137234-62-9)

Die Bewertung von Voriconazol anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Voriconazol	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Vfend (3)

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Die orale Dosis beträgt 200-400mg alle 12h. Infundiert werden nach Schwere der Infektion 4-7mg/KG bis zu 2mal täglich. (4)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Voriconazol (CAS-Nr. 137234-62-9) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Voriconazol (CAS-Nr. 137234-62-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (1):

Kennzeichnung:
T; R61, R25, R48/22, R40, R52/53
Einstufung nach CLP-Verordnung:
Kennzeichnung:
Totenkopf-GHS-06, Gesundheitsgefahr-GHS08; Gefahr;
H-301, H-351, H-361, H-373, H-412

Letale Dosen:
LD50 Oral - Ratte - < 300 mg/kg
LD50 Haut - Ratte - > 2.000 mg/kg.

Akute Toxizität:
Akute Toxizität, Oral (Kategorie 3), Karzinogenität (Kategorie 2), Reproduktionstoxizität (Kategorie 2), Spezifische Zielorgan-Toxizität - wiederholte Exposition (Kategorie 2), Chronische aquatische Toxizität (Kategorie 3).
Nach (3) war bei Studien mit wiederholter Voriconazolanwendung die Leber das Zielorgan toxischer Wirkungen. Wie auch bei anderen antimykotischen Wirkstoffen kam es zur Hepatotoxizität bei Plasmakonzentrationen, wie sie auch unter therapeutischen Dosen beim Menschen auftreten. Bei Ratten, Mäusen und Hunden erzeugte Voriconazol auch minimale Funktionsstörungen der Nebennieren.
Bei Therapie mit Voriconazol wurden über Photosensitivität bzw. Phototoxizität sowie über Fälle von Pseudoporphyrie (3) sowie bei Patienten mit photosensitiven Hautreaktionen während einer Langzeittherapie über Plattenepithelkarzinome der Haut und Melanome berichtet (2).

Kanzerogenität; Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
2 Jahre dauernde Kanzerogenitätsstudien wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Die Ratten erhielten orale Dosen von 6, 18 oder 50 mg/kg Voriconazol, oder 0,2, 0,6 oder 1,6fach die empfohlene Erhaltungsdosis („maintenance dose“, RMD) basierend auf mg/m^2. Hepatozelluläre Adenome wurden bei der 50 mg/kg-Dosis-Gruppe der Weibchen beobachtet und der 6 und 50 mg/kg-Dosis-Gruppe der Männchen. Mäuse erhielten orale Dosen von 10, 30 oder 100 mg/kg Voriconazol, oder 0,1, 0,4 oder 1,4x die RMD basierend auf mg/m^2. Hepatozelluläre Adenome wurden in den männlichen und weiblichen Mäusen und hepatozelluläre Karzinome in den Männchen bei dem 1,4fachen der RMD des Voriconazols beobachtet (2).
Mutagenität:

Voriconazol zeigte klastogen Wirkung (hauptsächlich Chromosomenbrüche) in vitro in Kulturen menschlicher Lymphozyten. Voriconazol war nicht genotoxisch im Amestest, CHO-Test, dem Mausmikronukleustest oder dem Test auf unplanmäßige DNA-Synthese (2).

Reproduktionstoxizität:
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Vfend bei Schwangeren vor (3).
In Reproduktionsstudien hat sich Voriconazol in Konzentrationen, die auch beim Menschen unter therapeutischen Dosierungen erreicht werden, bei Ratten als teratogen und bei Kaninchen als embryotoxisch erwiesen. In der pränatalen und postnatalen Studie an Ratten verlängerte Voriconazol, bei geringeren Konzentrationen als sie beim Menschen unter therapeutischen Dosierungen erreicht werden, die Dauer der Trächtigkeit und die Kontraktionszeit des Uterus und führte zu Dystokie mit Tod der Muttertiere und verringerter perinataler Überlebensrate der Jungtiere. Die Auswirkungen auf den Geburtsvorgang werden vermutlich durch artspezifische Mechanismen gesteuert, schließen eine Verringerung der Estradiol-Spiegel ein und entsprechen denen, die bei anderen Azol-Antimykotika ebenfalls beobachtet werden. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt (3).
Aus dem „Drug package label“ ergibt sich das Folgende:
FDA-Schwangerschaftskategorie D.
Voriconazol kann bei Verabreichung an schwangere Frauen zu Schädigungen des Feten führen. In Labortieren war die Verabreichung von Voriconazol assoziiert mit Teratogenität, Embryotoxizität, längerer Trächtigkeit, Dystokie und Embryosterblichkeit.
Voriconazol war teratogen in Ratten (Gaumenspalten, Harnstauungsniere (Hydronephrose), Hydronephrose/Hydroureter) bei Dosen von 10 mg/kg (0,3x die empfohlene RMD basierend auf mg/m^2) und embryotoxisch in Kaninchen bei Dosen von 100 mg/kg (6x die RMD). Andere Effekte bei Ratten beinhalteten eine reduzierte Ossifikation der sakralen und kaudalen Wirbel, des Schädels und des Scham- und Zungenbeins, überzählige Rippen, Anomalien der Brustwirbel und Dilatation des Ureters/Nierenbeckens. In trächtigen Ratten war das Estradiol im Plasma bei allen Dosierungen reduziert. Die Behandlung von Ratten mit Voriconazol erzeugte eine verlängerte Tragzeit und Dystokie, die einherging mit einer gesteigerten perinatalen Sterblichkeit der Jungtiere bei einer Dosis von 10 mg/kg. Bei Kaninchen wurden u.a. gesteigerte Embryosterblichkeit, reduzierte Fetengewichte, erhöhte Inzidenzen skelettaler Variationen und überzählige zervikale Rippen beobachtet (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Voriconazol ist wie Fluconazol (siehe Kap. 8.2.1.3) ein Triazol-Derivat. Im Tierversuch wurden teratogene und embryotoxische Effekte beobachtet. Es liegen zwar keine Berichte über Fehlbildungen beim Menschen vor, aber aufgrund der fehlenden Erfahrungen beim Menschen, der Ergebnisse aus Tierversuchen und der engen Verwandtschaft zu Fluconazol sollte Voriconazol in der Schwangerschaft gemieden werden.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Voriconazol in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: >90%

Quellen:

(1) Sigma-Aldrich, MSDS Voriconazol, Version 4.1 überarbeitet am 24.05.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(2) Drug package label „VFEND (voriconazole) tablet, film coated, VFEND (voriconazole) injection, powder, lyophilized, for solution, VFEND (voriconazole) powder, for suspension” [Roerig]. Revised: 06/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=46119

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Vfend®, PFIZER, Stand der Information: November 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation VFEND®, Pfizer, April 2012.

8.2.2 Polyen-Antimykotika

Wirkungsmechanismus (1):

Störung der Membranfunktion → Polyen-Antimykotika bilden durch hydrophobe Wechselwirkung ihres lipophilen Molekülteils mit Sterolen der Zellmembran Komplexe, wobei Poren entstehen, durch die Kaliumionen, sonstige Kationen und schließlich auch Aminosäuren und andere Moleküle die Zelle verlassen können. Polyen-Antimykotika haben zwar zu Ergosterol der Pilzzellmembran eine höhere Affinität als zu Cholesterol in tierischen Zellen, dennoch sind sie bei parenteraler Gabe relativ toxische Pharmaka.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die beiden Leitsubstanzen aus der Gruppe der Polyen-Antimykotika (Amphotericin B und Nystatin) zu folgendem Ergebnis:

Polyen-Antimykotika	Kategorie 3 Kategorie -	Begründung: Beide Leitsubstanzen sind als „3“ eingestuft; eine gemeinsame Einstufung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist nicht möglich.

Quelle:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.803.

8.2.2.1 Amphotericin B (CAS-Nr. 1397-89-3)

Die Bewertung von Amphotericin B anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Amphotericin B	Kategorie 3 Kategorie -	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.

Handelsnamen:
Abelcet (4), AmBisome (5), Ampho-Moronal,Fungizone, Kombipräp. mit Tetracyclin: Mysteclin, Generika

Applikation:
Oral, intravenös, vaginal, buccal

Dosierung:
Die Tabletten zur oralen Anwendung enthalten100mg und werden 2mal täglich angewendet. Die Infusionslösung wird mit 0,1-5mg/kg/d dosiert, das liposomale Pendant mit 1-3mg/kg/d. Vaginal werden einmal täglich eine 1,25%ige Creme oder Vaginaltabletten à 50mg angewendet. Zur buccalen Therapie stehen eine Suspension mit 10% oder Tabletten zu 10mg zur Verfügung, welche 4mal täglich angewendet werden. (6)

Einstufung von Amphotericin B (CAS-Nr. 1397-89-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar
Akute Toxizität:
Gastrointestinale Krankheiten. Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar.

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar.

Einstufung von Amphotericin B (CAS-Nr. 1397-89-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (2):

Kennzeichnung:
Xi, R36/37/38

Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319, H-335

Die Fa. Roth stuft Amphotericin auf einem Sicherheitsdatenblatt analog ein und erwähnt u.a., dass bei längerer Exposition eine sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt möglich sei (3).
Für Injektionszwecke wird Amphotericin offensichtlich mit Hilfe einer Lipidkomplexierung oder liposomaler Modifizierung in die wasserlösliche Form gebracht. Diese Modifikationen können die funktionellen Eigenschaften des Antibiotikums verändern.

„Drug package labels“ liegen z.B. vor für „ABELCET® (amphotericin b, dimyristoylphosphatidylcholine, dl- and dimyristoylphosphatidylglycerol, dl-) injection“ [Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.]. Dabei handelt es sich um Amphotericin B komplexiert mit zwei Phospholipiden in einem 1:1 molaren Arzneimittel/Lipid-Verhältnis. Die beiden Phospholipide l-α-Dimyristoylphosphatidylcholin (DMPC) und l-α-Dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG) liegen in einem 7:3 molaren Verhältnis vor (4).
AmBisome® [Astellas Pharma US, Inc.] ist ein liposomales Amphotericin B (5).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien sind mit ABELCET® und AmBisome nicht durchgeführt worden.(4,5)

Mutagenität:
ABELCET® erwies sich als negativ in den folgenden In-vitro- und in In-vivo-Tests, wobei die In vitro-Tests mit und ohne metabolische Aktivierung durchgeführt wurden: Amestest, Maus-Lymphom-Test auf Vorwärtsmutationen, Test auf chromosomale Aberrationen in CHO-Zellen, In-vivo-Mausmikronukleustest. AmBisome® wurde nicht auf mutagenes Potenzial getestet.(4,5)

Reproduktionstoxizität:
ABELCET® hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in Dosen bis zum 0,32fachen der empfohlenen Humandosis (auf Basis der relativen Körperoberflächen). AmBisome erzeugte in einer Segment I-Studie bei Ratten veränderte Ovulationszyklen (verlängerter Diöstrus) und verringerte die Anzahl der Gelbkörper in der höchsten Dosisgruppe (10 und 15 mg/kg, entsprechend 1,6 und 2,4 mg/kg Humandosen auf Basis der relativen Köperoberflächen (Anmerkung: empfohlen werden Dosen von 6 mg/kg/Tag AmBisome)).
ABELCET und AmBisome® wurden jeweils in die Schwangerschaftskategorie (FDA) B eingestuft. ABELCET® erzeugte in Dosen, die bis zu 0,64x den Humandosen entsprachen, bei Ratten und Kaninchen keine Effekte auf die Feten.
AmBisome® erzeugte in Segment II-Studien bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Effekte. Die maternale nicht-toxische Dosis wurde für Ratten auf 5 mg/kg geschätzt (äquivalent zum 0,16 und 0,8fachen der empfohlenen klinischen Humandosis von 1-5 mg/kg), für Kaninchen auf 3 mg/kg (äquivalent zum 0,16 und 0,8fachen der empfohlenen Humandosis auf Basis der relativen Körperoberflächen). Kaninchen, die die höheren Dosen erhalten hatten (äquivalent zum 0,5-2,0fachen der empfohlenen Humandosis) wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Rate spontaner Aborte auf.
Es ist nicht bekannt, ob ABELCET® oder AmBisome® in die menschliche Milch abgegeben werden (4,5).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Allerdings gibt es keine größeren Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft.
Amphotericin B ist plazentagängig. Bei einem Neugeborenen waren bei Geburt relevante Plasmakonzentrationen messbar, obwohl die Mutter die letzte Dosis vier Wochen vorher erhalten hatte (7). Als mögliche Ursache wurde eine Anreicherung in der Plazenta oder eine verlangsamte Elimination durch die kindliche Niere diskutiert.
Im Tierversuch wurde keine Teratogenität beobachtet.
Zu Amphotericin B liegen zahlreiche Fallberichte ohne Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind vor (8–10). Mehr als zehn Schwangerschaftsverläufe mit liposomalem Amphotericin B sprechen ebenfalls gegen ein embryo- oder fetotoxisches Risiko (11-13).
Da Amphotericin B nephrotoxisch wirkt, wurde immer wieder diskutiert, ob diese Effekte auch beim Feten auftreten können. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein relevantes nephrotoxisches Risiko. Insgesamt reichen die Erfahrungen für eine differenzierte Risikobewertung jedoch nicht aus.
Bei oraler und lokaler Anwendung erscheint ein Risiko unwahrscheinlich, da die Resorption minimal ist, daher ist diese Applikationsart in der Schwangerschaft akzeptabel. Parenteral sollte Amphotericin B nur bei vital bedrohlichen, generalisierten Mykosen eingesetzt werden.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Amphotericin B in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: <9%
Die hohe Proteinbindung, das hohe Molekulargewicht und die schlechte orale Resorption von Amphotericin B lassen keinen nennenswerten Übergang zum gestillten Säugling erwarten. Die meisten Autoren halten daher ein Weiterstillen für akzeptabel.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: AMPHOTERICIN B CRS. Revised edition no: 8, Date: 25 / 11 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000005

(2) Sigma-Aldrich, MSDS Amphotericin B, Version 4.4 überarbeitet am 11.01.2012. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(3) Carl Roth GmbH + Co. KG, Schoemperlenstraße 3-5, 76185 Karlsruhe: Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am: 10.11.2009. http://www.carlroth.com/media/_de-de/sdpdf/0246.PDF

(4) Drug package label „ABELCET (amphotericin b, dimyristoylphosphatidylcholine, dl- and dimyristoylphosphatidylglycerol, dl-) injection“ [Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.]. Revised: 10/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31623

(5) Drug package label “AMBISOME (amphotericin b) injection, powder, lyophilized, for solution” [Astellas Pharma US, Inc.], Revised: 10/2008. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8367

(6) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Ampho-Moronal Lutschtabletten/Suspension/ Tabletten, Dermapharm AG, Juli 2011; Fachinformation Abelcet, TEVA GmbH, Mai 2012; Fachinformation Mysteclin Genitalcreme/ Vaginaltabletten, Dermapharm AG, Juli 2011.

(7) Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA: Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 364-368.

(8) Ely EW, Peacock JE Jr, Haponik EF, Washburn RG: Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. Medicine 1998; 77: 153-167.

(9) Costa ML, Souza JP, Oliveira Neto AF et al. Cryptococcal meningitis in HIV negative pregnant women: case report and review of literature. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009; 51(5): 289-294.

(10) King CT, Rogers PD, Cleary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998; 27: 1151-1160.

(11) Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. J Antimicrob Chemother. 2006; 58(4): 811-815.

(12) Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. J Antimicrob Chemother. 2005; 55(2): 229-233.

(13) Pipitone MA, Gloster HM. A case of blastomycosis in pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2005; 53(4): 740-741.

8.2.2.2 Nystatin (CAS-Nr. 1400-61-9)

Die Bewertung von Nystatin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Nystatin	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden, allerdings dünne Datenlage. „Sh“: wegen der Zugehörigkeit zu einer Epikutantestreihe der DKG
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Adiclair, Biofanal, Candio-Hermal, Candida-Lokalicid, Lederlind, Ledernyst, Moronal, Mycostatin (1), Mykundex, Nystaderm, sowie Generika

Applikation:
Oral, dermal, vaginal, buccal

Dosierung:
Zur peroralen Anwendung kommen Tabletten mit 500.000 I.E., von welchen 1-3mal 1-2 Stück eingenommen werden oder eine Suspension zu 100.000 I.E./ml, welche 3-6mal mit 1-2ml eingenommen wird. Dermal werden verschiedene Cremes, Salben und Pasten zu 100.000 I.E./g 3mal täglich angewendet. Tabletten mit 100.000I.E. und Cremes mit 100.000 I.E./g werden vaginal 2mal täglich eingesetzt. Mundsoor wird mit Suspensionen und Gelen zu 100.000 I.E./g 4mal täglich therapiert. (7)

Einstufung von Nystatin (CAS-Nr. 1400-61-9) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Nystatin nicht klassifiziert ist (2):

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 10.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten bewirken und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigung, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann Sensibilisierungen verursachen.

Auch auf anderen Sicherheitsdatenblättern (Sigma-Aldrich (6), Serva Electrophoresis GmbH (5) ist die Substanz gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 nicht als gefährlicher Stoff eingestuft.

Kanzerogenität, Mutagenität, *Reproduktionstoxizität*:
Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Nystatin sind nicht durchgeführt worden sowie auch keine Studien zur Bestimmung der Mutagenität oder den Effekten auf die männliche und weibliche Fertilität (4).
Nystatin wird nach oraler Einnahme und durch intakte Haut und Schleimhaut wenig resorbiert. Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen kongenitalen Missbildungen und der Einnahme der Verbindung während des 1. Trimesters der Schwangerschaft gefunden. Dieses Missbildungsrisiko während des ersten Trimesters konnte durch weitere Studien an Frauen nicht bestätigt werden, es gibt keine Hinweise für Risiken in den folgenden Trimestern.
Da Nystatin nur schwach resorbiert wird, konnten weder im Serum noch in der Muttermilch detektierbare Konzentrationen gemessen werden (1).
Auf einem „Drug package label“ wird Nystatin der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet. Es wird darauf verwiesen, dass Tierstudien zur Untersuchung des reproduktionstoxischen Potenzials von Nystatin nicht durchgeführt worden seien (4).

Sensibilisierung:
Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG) führt Nystatin in einer Testreihe „DKG Antimykotika“ (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Nach topischer Anwendung von Nystatin liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Im Tierversuch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet.
In verschiedenen Studien mit mehreren hundert ausgewerteten Schwangerschaften konnte kein nennenswertes Risiko für das ungeborene Kind gesehen werden (z.B. 8). Auch in einer Studie mit Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters wurde kein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko beobachtet. Die Autoren fanden aber eine Assoziation zwischen Hypospadien und einer Behandlung mit Nystatin im 2. und 3. Monat. Die geringe Resorptionsquote von Nystatin und methodische Schwächen der Studie lassen Zweifel an der Plausibilität der Ergebnisse aufkommen (9). Nystatin gehört zu den Antimykotika der Wahl in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering; keine Resorption durch die Haut
Es liegen zwar keine Veröffentlichungen zu Nystatin in der Stillzeit vor, es ist jedoch enteral für den Säugling kaum verfügbar. Auch die umfangreichen Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung im Säuglingsalter sprechen gegen ein toxisches Potenzial. Nystatin gehört zu den Mitteln der Wahl bei einer Pilzinfektion in der Stillzeit.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Mycostatin® Suspension, SANOFI-AVENTIS, Stand der Information: Mai 2007.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Nystatin CRS Revised edition no 7, Date: 1 / 10 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=N1400000V

(3) Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG); Epikutantestreihen der DKG. Stand September 2010. http://dkg.ivdk.org/

(4) Drug package label “NYSTATIN powder” [Midlothian Laboratories, Inc.]. Revised: 08/2009. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=12287

(5) SERVA Electrophoresis GmbH, D-69115 Heidelberg, Sicherheitsdatenblatt gemäß 1907/2006/EG, überarbeitet am: 29.07.2009, Handelsname: Nystatin. http://www.serva.de//www_root/documents/sdb29870.pdf

(6) SIGMA-ALDRICH, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 02.02.2011, Produktname: Nystatin. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(7) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(8) Wallenburg HCS, Wladimiroff JW: Recurrence of vulvovaginal candidiasis during pregnancy. Comparison of miconazole vs nystatin treatment. Obstet Gynecol 1976; 48: 491-494.

(9) Czeizel AE, Kazy Z, Puho E: A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2003; 35: 830-835.

8.2.3 Echinocandine

Wirkungsmechanismus (1):

Angriffspunkt ist die Zellwand → Zu den Echinocandinen zählen Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin. Echinocandine hemmen die ß-(1,3)-D-Glucan-Synthese und damit den Aufbau einer wichtigen Komponente der Pilzzellwand. (…) Die Hemmung der Glucan-Synthese führt schließlich zur osmotischen Instabilität der Zelle bis hin zur Zelllyse. Da Glucane in Säugetierzellen nicht vorkommen, handelt es sich bei dem Angriffspunkt der Echinocandine um ein selektives Target.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Echinocandine zu folgendem Ergebnis:

Echinocandine	Kategorie -	Begründung: Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist eine gemeinsame Bewertung nicht möglich.
	Kategorie -	

Quelle:
(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.804-805.

8.2.3.1 Anidulafungin (CAS-Nr. 166663-25-8)

Die Bewertung von Anidulafungin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Anidulafungin	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2“ aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (Rattenversuche führten zu skelettalen Änderungen, welche aber nicht dosisabhängig waren, keine nennenswerten Erfahrungen beim Menschen).
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Ecalta (1)

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Tag 1 200 mg, danach Erhaltungsdosis von 100 mg täglich (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Anidulafungin (CAS-Nr. 166663-25-8) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Anidulafungin (CAS-Nr. 166663-25-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Pfizer (3):

Kennzeichnung:
N; R50/53, Xi; R36

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 > 500 mg/kg
Hund, orale LD50 > 500 mg/kg
Kaninchen, dermale LD50 > 1000 mg/kg
Ratte i.v. LD50: 71 mg/kg
Reizung der Augen (Kaninchen): positiv,
Reizung der Haut (Kaninchen): mild.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Evaluierung des karzinogenen Potenzials von Anidulafungin wurden nicht durchgeführt (1,2).

Mutagenität:
In vivo und in vitro durchgeführte Genotoxizitätsstudien mit Anidulafungin lieferten keine Hinweise für ein genotoxisches Potenzial (1).
Anidulafungin war nicht genotoxisch in den folgenden In vitro-Studien: Rückmutationstests an Bakterien, Chromosomenaberrationstest mit Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters, Test auf Vorwärtsgenmutationen mit Mauslymphomzellen. Anidulafungin war nicht genotoxisch im In-vivo-Mausmikronukleustest (2).

Reproduktionstoxizität
Anidulafungin verursachte keine nachteiligen Effekte auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten bei intravenösen Dosen von 20 mg/kg/Tag (äquivalent zum 2fachen der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis von 100 mg/Tag auf der Basis von relativen Körperoberflächenvergleichen) (2).
Es liegen keine klinischen Daten für die Anwendung von Anidulafungin bei Schwangeren vor.
Die Verabreichung von Anidulafungin an trächtige Kaninchen verursachte maternale Toxizität und geringfügige Entwicklungsstörungen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Anidulafungin führte bei Ratten bei der höchsten getesteten Dosis zu keiner arzneimittelbedingten Entwicklungstoxizität. Auswirkungen auf die Entwicklung, die bei Kaninchen beobachtet wurden (leicht reduziertes Gewicht des Fetus), traten nur in der Gruppe mit der höchsten Dosis auf, die auch zu einer Toxizität bei den Muttertieren führte (1). Auf einem “Drug package label” wird Anidulafungin der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet. Danach wurden Studien zur embryofetalen Entwicklung mit Dosen bis zu 20 mg/kg/Tag bei Ratten und Kaninchen durchgeführt (äquivalent zum 2- bzw. 4fachen der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis von 100 mg/Tag auf der Basis von relativen Körperoberflächen). Die Verabreichung von Anidulafungin verursachte skelettale Veränderungen in den Rattenfeten einschließlich unvollständiger Ossifikation von verschiedenen Knochen, gewellten, falsch ausgerichteten oder deformierten Rippen. Diese Veränderungen waren nicht dosisabhängig und lagen innerhalb des Rahmens der historischen Kontrolldatenbank des Labors. Entwicklungseffekte, die bei Kaninchen beobachtet wurden (leicht reduzierte Gewichte der Feten), traten nur in der höchsten Dosisgruppe zusammen mit maternaler Toxizität auf.
Anidulafungin passiert die Rattenplazenta und wurde in fetalem Plasma nachgewiesen (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Anidulafungin gehört zur Gruppe der Echinocandine, die im Tierversuch plazentagängig sind. Teilweise wurden tierexperimentell reproduktionstoxische Effekte beobachtet. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Anidulafungin in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: minimal

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Ecalta®, PFIZER, Stand der Information: Oktober 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label "ERAXIS (anidulafungin) injection, powder, lyophilized, for solution" [Roerig] Revised: 11/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=32435&CFID=48564013&CFTOKEN=e339b1d44ecf8075-F53D349B-93F0-F437-FD848D34223C9C39&jsessionid=ca30f315222746712618

(3) Pfizer Inc., New York, MATERIAL SAFETY DATA SHEET, Material Name: Anidulafungin for Injection, Trade Name: ERAXIS; ECALTA, Chemical Family: Mixture, Intended Use: Pharmaceutical product. Revision date: 28-Aug-2007. http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ00406.pdf

8.2.3.2 Caspofungin (CAS-Nr. 162808-62-0)

Die Bewertung von Caspofungin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Caspofungin	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2" aufgrund des Nachweises von reproduktionstoxischen Wirkungen im Tierversuch.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Cancidas (1)

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Initialdosis 70 mg i.v. danach 50 mg i.v. pro Tag. (1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Caspofungin (CAS-Nr. 162808-62-0) nicht ermittelt werden.

Das immunotoxikologische Potenzial von Caspofungin bzw. das der entstehenden Proteinaddukte von Caspofungin ist nicht bekannt (1).

In einer 5 Wochen dauernden Studie an Affen mit Dosen, die ca. dem 4-6fachen der Erwachsenendosis (70 mg/kg) entsprechen, wurden mikroskopisch zerstreute kleine Foci subkapsulärer Nekrosen in den Lebern einiger Tiere (2/8 Affen bei 5 mg/kg und 4/8 Affen bei 8 mg/kg) festgestellt, diese histopathologischen Befunde wurden in einer anderen 27 Wochen dauernden Studie nicht beobachtet.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Evaluierung des karzinogenen Potenzials von Caspofungin sind nicht durchgeführt worden (2).

Mutagenität:
Caspofungin wurde in einer Reihe von In-vitro-Tests untersucht und zeigte weder mutagene noch genotoxische Wirkungen. Weiterhin ergab sich kein Hinweis auf Genotoxizität in dem in vivo durchgeführten Chromosomentest an Knochenmarkzellen von Mäusen, wobei Caspofungin intravenös in Dosierungen bis zu 12,5 mg/kg verabreicht wurde (1).
In (2) wird angeführt, dass Caspofungin keine Hinweise auf mutagenes oder genotoxisches Potenzial in den folgenden In-vitro-Tests zeigte: Mutagenitätstest mit Bakterien (Amestest) und Säugetierzellen (V79-Zellen, Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters), Test auf Induktion von DNA-Strangbrüchen in Rattenhepatozyten mittels der Technik der Alkalischen Elution, Chromosomenaberrationstest mit Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters. Caspofungin war nicht genotoxisch im Chromosomentest in Knochenmarkzellen von Mäusen bei intravenösen Dosen von 12,5 mg/kg (äquivalent zu einer Humandosis von 1 mg/kg basierend auf Körperoberflächenvergleichen) (2).

Reproduktionstoxizität:
Die Fertilität und das reproduktive Verhalten wurden durch die intravenöse Applikation von Caspofungindosen bis 5 mg/kg an Ratten nicht beeinflusst. Die Expositionen bei 5 mg/kg sind ähnlich derjenigen bei Patienten, die mit 70 mg der Verbindung behandelt werden (3).
Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren vor. Nach (1) ergaben tierexperimentelle Daten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Jedoch wurden im maternaltoxischen Bereich auch embryotoxische Effekte beobachtet (1).
Bei Ratten verursachte Caspofungin in der für das Muttertier toxischen Dosis von 5 mg/kg/Tag eine Gewichtsabnahme bei den Feten, und es kam vermehrt zu unvollständiger Ossifikation an Kopf und Rumpf. Außerdem kam es unter dieser für das Muttertier toxischen Dosis bei Ratten vermehrt zum Auftreten zusätzlicher Halsrippen (1).
In (2) wird Caspofungin der FDA-Schwangerschaftskategorie C zugeordnet und die folgenden Studien erwähnt:
In Tierstudien (Aufnahmeweg nicht erwähnt) verursachte Caspofungin embryofetale Toxizität. Diese bestand in einer Steigerung von Resorptionen, einem erhöhten Periimplantationsverlust und einer unvollständigen Ossifikation an multiplen Stellen des Feten. Bei Nachkommen von Ratten, die während ihrer Trächtigkeit mit Caspofungindosen behandelt worden waren, die basierend auf Körperoberflächenvergleichen mit der menschlichen Dosis vergleichbar waren, traten unvollständige Ossifikationen des Schädels und des Rumpfes und zusätzliche zervikale Rippen auf. Eine Zunahme von Resorptionen und ein erhöhter Periimplantationsverlust wurden ebenfalls beobachtet. Bei trächtigen Kaninchen, die basierend auf Körperoberflächenvergleichen mit ca. dem 2fachen der menschlichen Dosis behandelt worden waren, trat eine erhöhte Inzidenz unvollständiger Ossifikation des Talus und des Kalkaneus der Nachkommen auf, und die Resorptionen waren erhöht. Caspofungin passiert die Plazenta in Ratten und Kaninchen und war in fetalem Plasma nachweisbar (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Caspofungin gehört zur Gruppe der Echinocandine, die im Tierversuch plazentagängig sind. Teilweise wurden tierexperimentell reproduktionstoxische Effekte beobachtet. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Caspofungin in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Cancidas®, MSD (Merck Sharp & Dohme-Chibret AG), Stand der Information: März 2011.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label "CANCIDAS (caspofungin acetate) injection, powder, lyophilized, for solution" [Merck Sharp & Dohme Corp.]. Revised: 06/2010.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=21726&CFID=85917126&CFTOKEN=2788e55b918fb584-849DF8A6-C767-7BD5-D62C8B38309497E6&jsessionid=ca30477320dc45374767

8.2.3.3 Micafungin (CAS-Nr. 235114-32-6)

Die Bewertung von Micafungin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Micafungin	Kategorie 1	Begründung: Micafungin wurde wegen der bei männlichen Ratten beobachteten testikulären Schäden (Nebenhoden, Nebenhodengang, Spermienzahl etc.) insgesamt als „1" eingestuft. Tierversuche begründen Verdacht auf kanzerogene Wirkung.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Mycamine

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Therapeutische Dosen liegen zwischen 100-200mg/d (4)
Micafungin ist ein Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine und wird intravenös eingesetzt. Micafungin bewirkt eine Hemmung der Synthese von 1,3-beta-D-Glucan, einem Grundbestandteil der Pilzzellwand. 1,3-beta-D-Glucan kommt in Säugetierzellen nicht vor (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wie auch andere aussagekräftige Sicherheitsdatenblätter, konnten für Micafungin(CAS-Nr. 235114-32-6) nicht ermittelt werden.

Wie sich aus einer Produktinformation der „European Medicine Agency" ergibt, zeigten präklinische Daten zur Sicherheit von Micafungin toxische Effekte nach wiederholter intravenöser Dosierung bei Ratten und/oder Hunden in Leber, Harnwegen, Erythrozyten und den männlichen Reproduktionsorganen. Die Expositionen, bei denen diese Wirkungen nicht auftraten (NOAEL) lagen im Bereich der klinischen Exposition oder darunter. Somit muss mit dem Auftreten dieser unerwünschten Reaktionen auch bei der klinischen Verwendung von Micafungin beim Menschen gerechnet werden.
In den Standarduntersuchungen zur pharmakologischen Sicherheit von Micafungin waren kardiovaskuläre Effekte und eine Freisetzung von Histamin zu beobachten, die anscheinend von der Zeit über der Schwellendosis abhängig waren. Bei einer längeren Infusionsdauer und einer damit verbundenen Herabsetzung der maximalen Plasmakonzentration waren diese Wirkungen abgeschwächt.
In Studien nach wiederholter Gabe (chronische Toxizität) wurde bei Ratten Hepatotoxizität in Form von erhöhten Leberenzymwerten und degenerativen Veränderungen der Leberzellen in Verbindung mit einer kompensatorischen Regeneration gesehen. Bei Hunden wurden eine Erhöhung des Lebergewichts und zentrilobuläre Hypertrophien gesehen. Degenerative Veränderungen der Leberzellen wurden nicht beobachtet.
Bei Ratten, die 26 Wochen behandelt wurden, waren eine Vakuolisierung des Nierenbeckenepithels sowie eine Vakuolisierung und Verdickung (Hyperplasie) des Blasenepithels zu beobachten. Die Hyperplasie von Übergangszellen in der Harnblase trat allerdings in einer zweiten 26-wöchigen Studie

viel seltener auf. Diese Befunde erwiesen sich in einer 18-monatigen behandlungsfreien Periode als reversibel. Die Dauer der Behandlung mit Micafungin in diesen Studien an der Ratte (6 Monate) überschritt die übliche Behandlungsdauer mit Micafungin bei Patienten.
Micafungin hämolysierte Kaninchenblut in vitro. Bei Ratten fanden sich Anzeichen hämolytischer Anämie nach wiederholter Bolusinjektion von Micafungin. In Studien nach wiederholter Verabreichung an Hunde wurde hämolytische Anämie nicht beobachtet.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Bei Ratten entwickelten sich zeit- und dosisabhängig Herde histologisch alterierter Hepatozyten (FAH) und hepatozelluläre Tumore. Die nach einer Behandlung von ≥ 13 Wochen beobachteten FAH waren auch nach Absetzen der Behandlung über 13 Wochen nicht reversibel, und bildeten sich nach einer behandlungsfreien Periode, die der Lebenserwartung von Ratten entspricht, zu hepatozellulären Tumoren aus. Es wurden keine Standard-Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Die Entwicklung der FAH wurde allerdings bei weiblichen Ratten bis zu 20 bzw. 18 Monate nach Ende einer 3- bzw. 6-monatigen Behandlung beobachtet. Beide Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz/Anzahl hepatozellulärer Tumore nach 18 und 20 Monaten behandlungsfreier Zeit in der Gruppe mit hoher Dosierung von 32 mg/kg/Tag sowie in einer Gruppe mit niedrigerer Dosierung (auch wenn nicht statistisch signifikant).
Die Plasmaexposition an dem vermutlichen Schwellenwert für Tumorentwicklung bei Ratten (d. h. die Dosis, bei der keine FAH und Lebertumore nachgewiesen wurden) befand sich in demselben Bereich wie die klinische Exposition (2).

Mutagenität:
Micafunginnatrium war nicht mutagen oder klastogen in einer Standardbatterie von In-vitro- und In-vivo-Tests (z.B. Rückmutationstest an Bakterien - S. typhimurium, E. coli; chromosomale Aberration; intravenöser Mausmikronukleustest) (3). Zudem war Micafungin auch negativ in einer In-vitro-Studie zur außerplanmäßigen DNA-Synthese (UDS-Test) an Rattenhepatozyten (2).

Reproduktionstoxizität:
In Tierstudien wurde testikuläre Toxizität beobachtet. Micafungin kann möglicherweise die männliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen. In Studien zur Reproduktionstoxizität und Entwicklung wurde ein verringertes Geburtsgewicht der Jungtiere beobachtet. Bei der Gabe von 32 mg/kg/Tag abortierte ein Kaninchen. In männlichen Ratten, die über neun Wochen intravenös behandelt wurden, zeigten sich eine Vakuolisierung der Epithelzellen des Nebenhodengangs, ein erhöhtes Nebenhodengewicht und eine Verringerung der Spermienzahl (um 15 %) (2). Nach (3) trat eine Vakuolisierung der Epithelzellen des Nebenhodengangs nach intravenöser Behandlung mit Micafungin Natrium in einer 9 Wochen dauernden Studie bei oder oberhalb von 10 mg/kg auf (basierend auf Körperoberflächenvergleichen ca. 0,6x die empfohlene klinische Dosis für ösophagale Candidiasis). Diese Veränderungen traten allerdings bei Studien von einer Dauer von 13 bzw. 26 Wochen nicht auf. Beim erwachsenen Hund kam es nach einer verlängerten Behandlung über 39 Wochen, jedoch nicht nach einer 13-wöchigen Behandlung, zu einer Atrophie der Hodenkanälchen mit Vakuolisierung des Keimepithels und einer Verringerung der Spermienzahl in den Nebenhoden (2). Nach (3) wurden die Effekte beim Hund bei 10 und 32 mg/kg, ca. äquivalent zum 2 bis 7fachen der empfohlenen klinischen Dosis basierend auf Körperoberflächenvergleichen gefunden.
Bei heranwachsenden Hunden wurden am Ende einer 39-wöchigen Behandlung nicht dosisabhängig Läsionen von Hoden und Nebenhoden beobachtet. Allerdings zeigten sich nach einer 13-wöchigen behandlungsfreien Periode dosisabhängige Anstiege dieser Läsionen. Keine Störungen der männlichen oder weiblichen Fertilität wurden in der Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten beobachtet (2).
Über die Anwendung von Micafungin bei schwangeren Patientinnen liegen keine klinischen Daten vor. In Tierstudien passierte Micafungin die Plazentabarriere und induzierte Reproduktionstoxizität (2).
Auf einem „Drug package label“ wurde Micafungin der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet.
Die Verabreichung von Micafungin an trächtige Ratten (intravenöse Dosierung an den Trächtigkeitstagen 6-18) führte zu viszeralen Anomalien und Abortion bei 32 mg/kg (ca. 4x die empfohlene Dosis basierend auf Köperoberflächenvergleichen). Die viszeralen Anomalien beinhalteten unnormale Lappenbildung (Lobation) der Lunge, Lävocardie, retrocavaler Harnleiter, anormale Schlüsselbeinschlagader und Dilatation des Harnleiters (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen vor.
Micafungin gehört zur Gruppe der Echinocandine, die im Tierversuch plazentagängig sind. Teilweise wurden tierexperimentell reproduktionstoxische Effekte beobachtet. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Micafungin in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) Arzneistoffe von A-Z, Micafungin. http://www.arzneistoffe.net/Micafungin.html

(2) European Medicine Agency, Product information 20/12/2010 Mycamine – EMEA/H/C/000734 -II/0006, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf

(3) Drug package label "MYCAMINE (micafungin sodium) injection, powder, lyophilized, for solution" [Astellas Pharma US, Inc.]. Revised: 06/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=45813&CFID=48598311&CFTOKEN=4e270a38c4a0f7ea-FAA445F2-CD4A-DEC8-1CDD5AB89304811F&jsessionid=ca3048f32ae57b4a1754

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Mycymine, Astellas Pharma B.V., August 2011.

8.2.4 Andere

8.2.4.1 Ciclopirox (CAS-Nr. 29342-05-0)

Die Bewertung von Ciclopirox anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ciclopirox	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sah": wegen R42/43 in SDB des EDQM
	Kategorie Sah	

Handelsnamen:
Batrafen, Ciclocutan, Ciclotau, Ciclopoli (5), Decme, Hauticum, inimur myko, Miclast, Nagel Batrafen, Sebiprox

Applikation:
Dermal, vaginal

Dosierung:
Zur dermalen Therapie werden 0,7-1,5%ige Cremes, Gele, Lösungen, Shampoos und Puder 2mal täglich verwendet. Für die Therapie von Nagelpilz stehen spezielle Lacke zur Verfügung die 8%ig sind und bis zu 1mal täglich verwendet werden. Die 1%igen Vaginalcremes werden 1mal täglich appliziert. (6)

Einstufung von Ciclopirox (CAS-Nr. 29342-05-0) und Ciclopiroxolamin (CAS-Nr. 41621-49-2) nach Sicherheitsdatenblättern des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln:

Einstufung von Ciclopirox (CAS-Nr. 29342-05-0) nach (1):

Kennzeichnung:
Xn; N; R36/37/38, R42/43, R50

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.100-3.600
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann die Augen, Haut und den Atmungstrakt reizen. Die Verbindung kann Blutkrankheiten bewirken und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigung, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Kann Sensibilisierungen durch Einatmen und Hautkontakt verursachen

Einstufung von Ciclopiroxolamin (CAS-Nr. 41621-49-2) nach (2):

Kennzeichnung:
Xn; N, R36/37/38, R41, R42/43, R50/53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.350

Einstufung von Ciclopiroxolamin (CAS-Nr. 41621-49-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“;
H-315, H-319, H-335

Einstufung von Ciclopirox-Olamin (CAS-Nr. 41621-49-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Fagron (7):

Kennzeichnung:
Ätzwirkung-GHS-05, Ausrufezeichen-GHS-07, Gesundheitsgefahr-GHS08, Umwelt-GHS-09; Signalwort „Achtung“, Signalwort „Gefahr“
H-315, H-317, H-318, H-334, H-335, H-400, H-410

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Weibliche Mäuse, die über 50 Wochen zweimal wöchentlich mit 1 und 5%igen Lösungen der Verbindung (in Polyethylenglykol) topisch behandelt und 6 Monate behandlungsfrei nachbeobachtet wurden, wiesen an der Behandlungsstelle keine Tumoren auf (3).

Mutagenität:
Die folgenden In-vitro-Genotoxizitätstests wurden mit Ciclopirox durchgeführt: Test auf Genmutationen im Amestest mit Salmonella und in Tests mit E. coli (negativ), Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen (Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters) mit und ohne metabolische Aktivierung (positiv), HGPRT-Genmutationstest mit V79-Zellen (Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters) (negativ), Test auf unplanmäßige DNA-Synthese an menschlichen A549-Zellen (negativ), BALB/c3T3-Zelltransformationstest (negativ). In vivo erzeugte Ciclopirox (5.000 mg/kg) keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Chinesischen Hamstern (3).

Reproduktionstoxizität:

Für die Verbindung liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keinen direkt oder indirekt schädigenden Einfluss auf die Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Feten und/oder die Geburt. Allerdings liegen keine hinreichenden Daten zu möglichen Langzeitwirkungen auf die postnatale Entwicklung vor (4).
Bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht wurde bei der Ratte ein erniedrigter Fertilitätsindex beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Anzeichen für eine Embryo-/Fetotoxizität bzw. Teratogenität beobachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine peri- oder postnatale Toxizität, jedoch sind mögliche Langzeitfolgen für die Nachkommen nicht untersucht worden (4).
Auf einem „Drug package label“ ist die Verbindung der Schwangerschaftskategorie B zugeordnet worden. Danach ergaben orale Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität mit Ratten bei Dosen bis zu 3,85 mg Ciclopirox (als Ciclopiroxolamin)/kg/Tag (äquivalent zum ca. 1,4fachen der potenziellen Dosis bei der maximal empfohlenen topischen Humandosis (MRHTD)) keine Hinweise auf spezifische Effekte auf die Fertilität oder andere reproduktions-bezogene Parameter. Die MRHTD (mg/m^2) basiert auf der Annahme einer 100%igen systemischen Resorption von 27,12 mg Ciclopirox (~340 mg Ciclopirox Topical Solution, 8% (Nail Lacquer)), die alle Finger- und Fußnägel einschließlich ihrer benachbarten Falzgebiete sowie Onycholyse (Nagelablösung) bis maximal 50% einschließt (3).
Studien zur Teratogenität mit Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen mit oralen Dosen von jeweils bis zu 77, 23, 23 bzw. 38,5 mg Ciclopirox als Ciclopiroxolamin/kg/Tag (14, 8, 17 und 28x MRHTD) oder an Ratten und Kaninchen mit topikalen Dosen von bis zu 92,4 bzw. 77 mg/kg/Tag (33 bzw. 55x MRHTD) wiesen auf keine signifikanten fetalen Fehlbildungen hin (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Allerdings wird ein nennenswertes Risiko nach topischer Anwendung nicht vermutet.
Tierexperimentell wurde keine Reproduktionstoxizität beobachtet. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Ciclopirox in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik : Vaginale/dermale Resorption: ca. 1,3%

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CICLOPIROX CRS Revised edition no: 3, Date: 17 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000040

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). CICLOPIROX OLAMINE CRS Revised edition no: 6, Date: 17 / 12 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=C2162700

(3) Drug package label “CICLOPIROX solution” [Actavis Mid Atlantic LLC]. Revised: 11/2008. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8730

(4) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Ciclopoli® Nagellack, AS-TELLAS PHARMA, Stand der Information: Mai 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Batrafen® Lösung/ Creme/Puder/ Vaginalcreme, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Mai 2011; Fachinformation Batrafen® Shampoo, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Februar 2011, Fachinformation Nagel Batrafen®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Juni 2012.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Ciclopirox-Olamin, Version 4.2 überarbeitet am 22.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Fagron, MSDS Ciclopirox-Olamin, überarbeitet am 17.11.2010. http://www.fagron.de/catalogue_items/1/download_file?file=sd701706_-_Ciclopirox-Olamin__D_.pdf&in=printable_assets%2Fstore%2Fdocuments%2Fsd%2F70%2F17%2F06%2F

8.3 Virustatika

8.3.1 Antimetabolite

Unter Antimetabolite werden hier nur die Nukleosid- und Nukleotid-Analoga sowie Pyrophosphat-Analoga verstanden.

Wirkungsmechanismus:

Nucleosid- und Nucleotid-Analoga (1):
Hemmung der Nukleinsäuresynthese (Polymerase- Inhibitoren) → Analoga natürlicher Nukleoside oder Nukleotide, die sich von den natürlichen Nukleosiden durch eine Veränderung der Pyrimidin- bzw. Purin-Base oder der Zuckerkomponente unterscheiden. Sie werden intrazellulär durch Nukleosidkinasen zu den entsprechenden Triphosphaten aktiviert, die die virale Polymerase kompetetiv hemmen. Nach Einbau in die virale DNA führen sie zum Kettenabbruch, wenn keine OH-Gruppe im Molekül vorhanden ist, die der in Position 3 des Zuckers entspricht, da dann die 3´, 5´-Verknüpfung weiterer Nukleotide ausgeschlossen ist. Die Triphosphate der Nukleosidanaloga bzw. Diphosphate der Nukleotidanaloga, die bereits einen Phosphatrest im Molekül besitzen, haben in der Regel eine wesentlich höhere Affinität zur viralen DNA-Polymerase als zu zellulären Polymerasen und hemmen somit weitgehend selektiv die Aktivität des viralen Enzyms. Aufgrund der hohen Hydrophilie können die aktiven Formen der Virustatika Zellmembranen nur schwer permeieren. Daher findet man intrazellulär deutlich länger antiviral wirksame Konzentrationen an Nukleosid-Triphosphaten, als es deren Plasmahalbwertszeiten erwarten lassen.

Pyrophosphat-Analoga (Foscarnet) (2):
Hemmung der Nukleinsäuresynthese (Polymerase-Inhibitor) → Das Pyrophosphat-Analogon Foscarnet blockiert die DNA-Polymerase durch Bindung an die Akzeptorstelle von Pyrophosphat. Dadurch wird die Abspaltung von Diphosphat aus den Nukleosidtriphosphaten verhindert und somit die Nukleinsäuresynthese unterbrochen.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Antimetabolite zu folgendem Ergebnis:

Antimetabolite	Kategorie -	Begründung: Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist eine Einstufung der Antimetabolite in eine gemeinsame Kategorie nicht möglich. Siehe Einzelsubstanzen.
	Kategorie -	

Quellen:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.812-813.

(2) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.814.

8.3.1.1 Aciclovir (CAS-Nr. 59277-89-3)

Die Bewertung von Aciclovir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Aciclovir	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Acerpes, Acic, Aciclo, Aciclobeta, Aciclo-CT, Aciclostad, Acivir-Actavis, Acyclovir-Mepha (1), Acic-Ophtal, Acivir-Actavis, AciVision, Dynexan, Herpetad, Herpolips, Lippenherpescreme elac, Supraviran, Virax-Puren, Virulax, Virupos, Virzin, Zoliparin, Zovirax, sowie Generika

Applikation:
Oral, intravenös, ophthalmisch, dermal

Dosierung:
Je nach Patientenstatus und Infektion 4× 200 mg bis 5× 800 mg täglich in Tablettenform. Intravenös werden Maximaldosen bis zu 20 mg/kg alle 8 Stunden angewendet. Am Auge wird eine 3%ige Salbe 5mal täglich 4-stündlich angewendet. Dermal werden 5%ige Cremes 5mal täglich appliziert. (1)

Einstufung von Aciclovir (CAS-Nr. 59277-89-3) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Aciclovir nicht klassifiziert ist (2):

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 20.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: > 15,1

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Erkrankungen des Nervensystems hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Aciclovir (CAS-Nr. 59277-89-3) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Aciclovir wurde in Lebenszeitstudien an Ratten und Mäusen mit einmaligen täglichen Dosen bis zu 450 mg/kg (Sondenfütterung) verbreicht. Statistisch signifikante Unterschiede der Tumorinzidenzen zwischen behandelten und unbehandelten Kontrolltieren wurden nicht beobachtet, ebenfalls keine Verkürzung der Tumorlatenz. Bei 450 mg/kg/Tag waren die Plasmakonzentrationen in Mäusen und Ratten niedriger als die Konzentrationen im Menschen (3).
Die IARC stufte Aciclovir (CAS No.: 59277-89-3) und „Aciclovir sodium" (CAS-Nr. 69657-51-8) im Jahr 2000 wie folgt ein:
Evaluation:
"There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of aciclovir.
There is inadequate evidence in experimental animals for the carcinogenicity of acyclovir".
Gesamtevaluation:
"Aciclovir is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)" (4)

Mutagenität:
Aciclovir wurde in 16 In-vitro- und In-vivo-Gentoxizitätstests untersucht. Aciclovir war in 5 der Tests positiv (k.w.A. = keine weiteren Angaben) (3).

Die IARC (4) verwies im Jahr 2000 darauf, dass die verfügbaren Mutagenitätsdaten darauf hinweisen, dass Aciclovir bei hohen Dosen primär klastogen wirkt, was in Konsistenz mit der Wirkung als DNA-Kettenterminator steht.

Reproduktionstoxizität:
Keine testikulären Veränderungen wurden bei Hunden beobachtet, denen Dosen von 50 mg/kg/Tag, i.v. über einen Zeitraum von einem Monat (1-3x Humanspiegel) oder 60 mg/kg/Tag oral über ein Jahr (ca. äquivalent zum Humanspiegel) verabreicht worden waren. Testikuläre Atrophie und Aspermatogenese wurden bei höheren Dosen in Ratten und Hunden beobachtet (3).
Bei Männern mit normaler Spermienzahl konnten nach chronischer Verabreichung von Aciclovir keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Zahl, die Morphologie und die Motilität der Spermien nachgewiesen werden (1).
Es gibt bis jetzt keine Daten über die Auswirkung von oral verabreichten Acyclovir-Mepha auf die weibliche Fertilität.
Aciclovir hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder die Reproduktion bei Mäusen (450 mg/kg/Tag, p.o.) oder Ratten (25 mg/kg/Tag, s.c.). In der Mausstudie entsprachen die Plasmaspiegel denen im Menschen, während in der Rattenstudie das 1-2fache der Humanspiegel erreicht wurde. Höhere Dosen (50 mg/kg/Tag, s.c.) in Ratten und Kaninchen (1-2x bzw. 1-3x Humanspiegel) reduzierten die Implantationseffizienz, nicht jedoch die Wurfgröße. In einer peri- und postnatalen Rattenstudie mit 50 mg/kg pro Tag, s.c. war eine statistisch signifikante Abnahme der mittleren Gruppenanzahl der Gelbkörper, der Gesamtimplantationsstellen und der lebenden Feten zu verzeichnen (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B.
Die Verabreichung von Aciclovir während der Organogenese war nicht teratogen bei Mäusen (450 mg/kg/Tag, p.o.), Kaninchen (50 mg/kg/Tag, s.c. und i.v.) oder Ratten (50 mg/kg/Tag, s.c.). Diese Expositionen resultierten in Plasmaspiegeln, die das 4, 9, 1 bzw. 2fache der Humanspiegel entsprachen (3).
Adäquate und kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
Im Rahmen eines prospektiven epidemiologischen Registers zur Aciclovirverwendung während der Schwangerschaft, das 1984 erstellt und 1999 komplettiert wurde, wurden 749 Schwangerschaften bei Frauen mit systemischer Aciclovirexposition im ersten Schwangerschaftstrimester beobachtet. Die Rate der Geburtsdefekte war ungefähr gleich hoch wie die in der Allgemeinbevölkerung. Jedoch erlaubt die kleine Studienpopulation keine Risikobeurteilung für weniger häufige Anomalien oder definitive Schlussfolgerungen bezüglich der Sicherheit der Aciclovirverwendung während der Schwangerschaft (3).
Ein Schwangerschaftsregister hat die Geburten von Frauen (basierend auf freiwilligen Angaben) dokumentiert, die mit Aciclovir behandelt worden waren. Es wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keine erhöhte Anzahl von Geburtsdefekten und von einzelnen Anomalien festgestellt. Bei 1082 Geburten wurden 28 Missbildungen beobachtet, für die weder ein gleichbleibendes Muster noch eine gemeinsame Ursache anzunehmen ist. Trotzdem sind i.v. und orale Therapie während der Schwangerschaft nur angezeigt, wenn dies eindeutig erforderlich ist (1).
Nach einer peroralen Dosierung von 200 mg 5× täglich wurden Aciclovir-Konzentrationen in der Muttermilch gefunden, die 0,6 bis 4,1fach dem Plasmaspiegel entsprechen. Diese Konzentrationen würden den Säugling einer Dosis bis zu 0,3 mg/kg täglich aussetzen. Deshalb sollte Acyclovir-Mepha während der Stillzeit nicht verwendet werden (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Fertilität:
Eine Studie mit 20 Männern, die über sechs Monate täglich maximal 1g Aciclovir einnahmen, konnte eine Anreicherung der Substanz in der Spermienflüssigkeit nachweisen. Dabei wurden keine negativen Auswirkungen auf die Spermienproduktion gesehen (6).

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.

Aciclovir ist gut plazentagängig und wurde teilweise sogar in höheren Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen als im mütterlichen Serum. Tierversuche ergaben keine Hinweise auf ein nennenswertes Fehlbildungsrisiko.
Auch die Erfahrungen beim Menschen aus mehreren Veröffentlichungen mit insgesamt über tausend ausgewerteten Schwangerschaften unter systemischer Aciclovir-Exposition sprechen gegen ein embryo- oder fetotoxisches Risiko (z.B. 7-8). Aciclovir gilt als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft, wenn eine systemische Virustatikatherapie indiziert ist.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: max. 7%; ca. 1% einer therapeutischen Säuglingsdosis von 15 mg/kg/d; M/P-Quotient: 2–4; orale Bioverfügbarkeit: 15-30%.
Aciclovir geht gut in die Muttermilch über und ist in höheren Konzentrationen in der Milch als im mütterlichen Plasma nachweisbar (9–11). Toxische Symptome wurden nicht beobachtet. Die bisherigen Erfahrungen und die im Allgemeinen gute Verträglichkeit bei der Therapie von Neugeborenen, sprechen gegen ein Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Acyclovir-Mepha® 200/400/800, Mepha Pharma AG, Aesch/BL., Stand der Information: Dezember 2008. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Aciclovir CRS, Date 30 / 11 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=A0220000

(3) Drug Package label „ACYCLOVIR (acyclovir sodium) injection, powder, lyophilized, for solution" [Bedford Laboratories]; Revised: 04/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=17144

(4) World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 76, Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents, Summary of Data Reported and Evaluation, Antiretroviral agents, Aciclovir. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/volume76.pdf

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Aciclovir, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Douglas JM Jr, Davis LG, Remington ML: A double-blind, placebo-controlled trial of the effect of chronically administered oral acyclovir on sperm production in men with frequently recurrent genital herpes. J Infect Dis 1988; 157: 588-593.

(7) Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al:Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999.Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 201-207.

(8) Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclocir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304(8): 859-866.

(9) Meyer L et al: Acyclovir in human breast milk. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 586.

(10) Bork K, Benes P: Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 1053-1055.

(11) Taddio A, Klein J, Koren G: Acyclovir excretion in human breast milk. Ann Pharmacother 1994; 28: 585-587.

8.3.1.2 Brivudin (CAS-Nr. 69304-47-8)

Die Bewertung von Brivudin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Brivudin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Brivex (1), Menavir, Premovir, Zostex

Applikation:
Oral

Dosierung:
Erwachsene nehmen 125 mg Brivudin einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen ein (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Brivudin (CAS-Nr. 69304-47-8) nicht ermittelt werden.

Die Firma Sigma-Aldrich stuft Brivudin (CAS-Nr. 69304-47-8) auf einem Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 nicht als gefährlich ein. Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008. (2):

Letale Dosen: LD50 Intraperitoneal - Maus - 1.420 mg/kg

Ätz-/Reizwirkung auf die Haut: Keine Daten verfügbar

Schwere Augenschädigung/-reizung: Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung der Atemwege/Haut: Keine Daten verfügbar

Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition: Keine Daten verfügbar

Spezifische Zielorgan-Toxizität - wiederholte Exposition: Keine Daten verfügbar

Aspirationsgefahr: Keine Daten verfügbar

Mögliche Gesundheitsschäden:
Einatmen: Kann beim Einatmen gesundheitsschädlich sein. Kann Reizung des Atemtrakts verursachen. Kann beim Verschlucken schädlich sein, Kann bei Absorption durch die Haut gesundheitsschädlich sein. Kann eine Hautreizung verursachen. Kann eine Augenreizung verursachen.
Gemäß den Kenntnissen der Fa. Sigma-Aldrich sind die chemischen, physikalischen und toxikologischen Eigenschaften nicht umfassend untersucht worden (2).

Eine Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® liegt zu Brivex® der Fa. Menarini AG, Zürich vor, das als Wirkstoff Brivudin und als Hilfsstoffe „Excip. pro compresso“ enthält. Danach zeigten die präklinischen Studien zur Pharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität bei kurzzeitiger Verwendung keine spezielle Gefährdung für den Menschen. Das Zielorgan der Toxizität in den subchronischen und chronischen Versuchen war in allen untersuchten Spezies die Leber. Die Exposition im NOEL-Bereich beim Tier lag im Bereich der Exposition bei klinischer Anwendung. Ein Sicherheitsabstand besteht nicht, weshalb nur eine kurzfristige Behandlung durchgeführt werden darf.

Weitere Informationen zur Sicherheit (Rote-Hand-Brief zu Zostex® (Brivudin): Potenziell tödliche Wechselwirkung mit 5-Fluoropyrimidinen, 3.9.2012)(3):
Brivudin entwickelt seine antivirale Aktivität (Varicella-Zoster-Virus) durch die Inhibition der viralen DNA-Polymerase. Zusätzlich hemmt Brivudin irreversibel auch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). DPD ist ein Enzym, das den Metabolismus sowohl von natürlichen Nukleosiden (z. B. Thymidin) als auch von Pyrimidin-basierten Arzneimitteln wie 5-Fluoropyrimidinhaltige Arzneimittel und 5-Fluorouracil (5-FU) reguliert. 5-Fluoropyrimidin-haltige Arzneimittel und 5-Fluorouracil (5-FU) werden durch die DPD in den weniger toxischen Metaboliten Dihydro-5Fluorouracil umgewandelt. Die

gleichzeitige Gabe von Brivudin und den genannten Wirkstoffen erhöht daher die 5-FU-Plasmaspiegel stark. Die Hemmung des Enzyms führt im Ergebnis zu Akkumulation und erhöhter Toxizität von 5-Flurorouracil.
Da mindestens vier Wochen notwendig sind, um die DPD-Plasmaspiegel nach Brivudin-Gabe wiederherzustellen, müssen zwischen der letzten Einnahme von Brivudin und einem Therapiebeginn mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln mindestens vier Wochen vergehen.

Zur Vermeidung der Arzneimittelinteraktion ist in der Fachinformation zu Zostex der folgende Warnhinweis enthalten:
Zostex® und 5-Fluorouracil, einschließlich topisch anzuwendender 5-FU-Zubereitungen, oder 5-FU-Prodrugs (z. B. Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder Kombinationsarzneimittel mit diesen Wirkstoffen oder andere 5-Fluoropyrimidine (z. B. Flucytosin) dürfen nicht zusammen verabreicht werden. Weiterhin muss zwischen einer Behandlung mit Zostex® und dem Beginn einer Therapie mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten, die vor kurzem Zostex® erhalten haben, die DPD-Enzymaktivität ermittelt werden, bevor die Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimittel begonnen wird

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
von der IARC nicht gelistet

Mutagenität:
Genotoxizität in vitro - Menschen – Fibroblasten, DNA Inhibition, Genotoxizität in vitro - Menschen - HeLa-Zellen, Mutation in somatischen Zellen von Säugetieren, Genotoxizität in vitro - Menschen – Fibroblasten, „Schwesterchromatidaustausch (?)“ (2)

Reproduktionstoxizität:
Brivex sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Tierexperimentelle Studien zeigten nach (1) keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen. Fetotoxische Wirkungen traten erst bei hohen Dosen auf und betrafen lediglich die Verringerung des Gewichtes der Feten. Bei einer Studie mit Beagle-Hunden (4) kam es nach täglicher Behandlung mit 5 bzw. 30 mg/kg (oral, 52 Wochen) bei jeweils 2 von 4 Hunden zu testikulärer Atrophie, die allerdings nicht statistisch signifikant war.
Die Sicherheit von Brivex in der Schwangerschaft beim Menschen ist jedoch nicht erwiesen.
Tierversuche haben gezeigt, dass Brivudin und der Hauptmetabolit Bromovinyluracil (BVU) in die Muttermilch übergehen (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Tierexperimentell wurden keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte gefunden. Lediglich bei hohen Dosen wurde Fetotoxizität beobachtet. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Brivudin in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: ca. 30%

Quellen:
(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Brivex®, Menarini, Stand der Information: März 2004. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sigma-Aldrich, MSDS (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine, Version 4.0 überarbeitet am 08.02.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(3) Rote-Hand-Brief zu Zostex® (Brivudin): Potenziell tödliche Wechselwirkung mit 5-Fluoropyrimidinen, 3.9.2012. http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2012/rhb-zostex.pdf;jsessionid=CF90375EEE1369F22AE71B05743E38BE.1_cid332?__blob=publicationFile

(4) The chronic toxicity of bromovinyldeoxyuridine in beagle dogs, Chengelis, C. P., Port, C. D., Fundamental and applied toxicology 11, 143-154 (1988).

8.3.1.3 Cidofovir (CAS-Nr. 113852-37-2)

Die Bewertung von Cidofovir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Cidofovir	Kategorie 1	Begründung: 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)
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Vistide

Applikation:
Intravenös

Dosierung:
Initialbehandlung Cidofovir-Dosis 5 mg/kg einmal pro Woche. Erhaltungstherapie Cidofovir 5 mg/kg einmal alle zwei Wochen. (1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Cidofovir (CAS-Nr. 113852-37-2) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Cidofovir (CAS-Nr. 113852-37-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
T; R25
Akute Toxizität, Oral (Kategorie 3), Reizwirkung auf die Haut (Kategorie 2).

Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Totenkopf-GHS-06; Signalwort „Gefahr"
H-301, H-315
Daten zur akuten Toxizität (orale LD50-Werte) sind lt. Sigma-Aldrich allerdings nicht verfügbar.

Einstufung von Cidofovir (CAS-Nr. 113852-37-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Pfizer (4):

Kennzeichnung:
Xn; R40, R62, R63, R68, R38
In präklinischen Tierstudien erwies sich die Nephrotoxizität als die hauptsächliche dosislimitierende Toxizität von Cidofovir.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:

Im Verlauf einer 26-wöchigen intravenösen Toxizitätsstudie wurde bei subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Cidofovir bei weiblichen Ratten ein signifikanter Anstieg von mammären Adenokarzinomen und bei männlichen und weiblichen Ratten von Zymbal'schen Drüsenkarzinomen festgestellt. In einer weiteren Studie, in der im Verlauf von 19 aufeinander folgenden Wochen einmal wöchentlich Cidofovir subkutan injiziert wurde, entwickelten weibliche Ratten bei niedrigen Dosen von 0,6 mg/kg/Woche mammäre Adenokarzinome. In beiden Studien wurden innerhalb von 3 Monaten nach Applikation Tumoren beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen, die 52 Wochen lang einmal wöchentlich Cidofovir in intravenösen Dosen von bis zu 2,5 mg/kg/Woche erhielten, wurden keine Tumoren festgestellt (1).

Mutagenität:
Cidofovir war in Studien in einer Konzentration von 100 µg/ml in vitro klastogen.
In mikrobiellen Tests, bei denen an Salmonella typhimurium Basenpaar-Substitutionen oder Frameshift-Mutationen (Ames) und an Escherichia coli Revers-Mutationen untersucht wurden, war Cidofovir bei Dosen bis zu 5 mg/Platte ohne und mit metabolische Aktivierung durch Rattenleber (S-9-Fraktion) nicht mutagen.
Bei Mäusen, die eine hohe toxische Dosis Cidofovir (≥ 2.000 mg/kg) intraperitoneal erhalten hatten, wurde eine vermehrte Bildung mikrokernhaltiger polychromatischer Erythrozyten beobachtet. Cidofovir induzierte in vitro chromosomale Aberrationen in humanen peripheren Blut-Lymphozyten ohne metabolische Aktivierung (S-9-Fraktion). Bei 4 untersuchten Cidofovir-Konzentrationen (12,5 bis 100 µg/ml) erhöhten sich der Prozentsatz der geschädigten Metaphasen und die Anzahl der Aberrationen pro Zelle in Abhängigkeit von der Konzentration (1).

Reproduktionstoxikologie:
Cidofovir wurde intravenös in Dosen bis 15 mg/kg/Woche, einmal pro Woche über 13 aufeinander folgenden Wochen an männliche Ratten verabreicht. Dabei konnte kein Einfluss auf die Fertilität oder allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt werden. Bei weiblichen Ratten, die einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion (1,2 mg/kg/Woche oder mehr) bis zu 6 Wochen lang vor der Paarung und 2 Wochen nach der Paarung erhalten hatten, fand man kleinere Wurfgrößen und weniger Lebendgeburten pro Wurf sowie erhöhte frühe Resorptionsraten pro Wurf. In peri- und postnatalen Entwicklungsstudien wurde weiblichen Ratten ab dem 7. Trächtigkeitstag bis einschließlich dem 21. postpartalen Tag (etwa 5 Wochen lang) einmal täglich bis zu 1,0 mg/kg Cidofovir subkutan injiziert. Die Nachkommen zeigten keine Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit, des Wachstums, des Verhaltens, der sexuellen Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit. Die tägliche intravenöse Verabreichung von Cidofovir während der Organogenese führte bei trächtigen Ratten (1,5 mg/kg/Tag) und bei trächtigen Kaninchen (1,0 mg/kg/Tag) zu einem reduzierten Körpergewicht der Feten. Bei Kaninchen traten signifikant häufiger fetale äußere, Weichteil- und Skelettanomalien bei einer Dosis von 1,0 mg/kg/Tag auf, die auch für das Muttertier toxisch waren. Die Dosen für Embryotoxizität, bei denen keine Auswirkungen beobachtet wurden, betrugen bei Ratten 0,5 mg/kg/Tag und bei Kaninchen 0,25 mg/kg/Tag (1).
Es sind keine Studien bei schwangeren Frauen verfügbar.
Auf einem „Drug package label“ wird Cidofovir der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet (2).
Es ist nicht bekannt, ob Cidofovir in die Muttermilch übergeht. Bei trächtigen Ratten wurde ein Passieren der Plazenta-Schranke von Verbindungen, die mit dem Arzneimittel zusammenhängen, beobachtet. Die Ausscheidung von mit dem Arzneimittel zusammenhängenden Verbindungen in die Muttermilch wurde nicht untersucht (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Tierversuche ergaben Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Cidofovir in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: gering

Quellen:

(1) European Medicine Agency, 24/01/2011, Vistide -EMEA/H/C/000121 -II/0032, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000121/WC500052072.pdf

(2) Drug package label "VISTIDE (cidofovir) injection" [Gilead Sciences, Inc.]. Revised 10/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=31482&CFID=48598311&CFTOKEN=4e270a38c4a0f7ea-FAA445F2-CD4A-DEC8-1CDD5AB89304811F&jsessionid=ca307c3d7ad772167865

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Cidofovir, Version 4.2 überarbeitet am 21.12.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Pfizer, New York, Material Safety Data Sheet, Revision date 15-Oct-2009, Material Name: Cidofovir Solution for Injection. http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ00163.pdf

8.3.1.4 Famciclovir (CAS-Nr. 104227-87-4)

Die Bewertung von Famciclovir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Famciclovir	Kategorie 1	Begründung: Einstufung in „1" aufgrund der Fertilitätsbeeinträchtigungen bei Männchen mehrerer Versuchtierarten.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Famvir (1), Famvir Zoster

Famciclovir ist ein Prodrug von Penciclovir, das nach oraler Einnahme metabolisiert wird und dabei durch Deacetylierung sowie anschließender Oxidation zu Penciclovir umgewandelt wird. (10)

Applikation:
Oral

Dosierung:
bis 3x täglich 500 mg (1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Famciclovir (CAS-Nr. 104227-87-4) nicht ermittelt werden.

Die Firma Sigma-Aldrich stuft auf einem Sicherheitsdatenblatt Famciclovir als nicht gefährlich laut GHS bzw. gemäß Richtlinie 67/548/EWG ein. Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008. (4)

Einstufung von Famciclovir (CAS-Nr. 104227-87-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Calbiochem (3):

Kennzeichnung:
Mutagenität 1; R46, Reproduktionstoxizität 2; R60, R61
Mutagenität 1B, H340, Reproduktionstoxizität 1B, H360FD
Gefahrenpiktogramm GHS 08, Signalwort „Gefahr“.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Studien über 2 Jahre Dauer wurden bei 200 mg/kg/Tag keine Veränderungen beobachtet. Mit der maximal tolerierten Dosis von 600 mg/kg/Tag wurde bei weiblichen Ratten eine erhöhte Inzidenz von Adenokarzinomen der Mamma beobachtet. Der Tumor tritt bei dem Rattenstamm, welcher für diese Studie eingesetzt wurde, häufig auf. Ein Einfluss auf die Inzidenz von Neoplasien bei männlichen Ratten oder von Mäusen beiderlei Geschlechts wurde nicht beobachtet (2).
Keine Zunahme der Tumorinzidenz wurde bei männlichen Ratten bei Dosen bis zu 240 mg/kg/Tag oder bei männlichen und weiblichen Mäusen bei Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag beobachtet (5).

Mutagenität:
Famciclovir wurde in einer Reihe von Untersuchungen in vivo und in vitro, die angelegt waren, um Genmutation, Chromosomenschäden und irreversible Schäden an der DNA zu erkennen, als nicht genotoxisch identifiziert. Penciclovir, wie andere Substanzen dieser Klasse, führt in vitro zu Chromosomenschäden, aber es induziert weder Genmutation in Zellsystemen, noch liegt eine Evidenz für eine erhöhte Reparatur der DNA in vitro vor (2).
Nach (5) waren Famciclovir und Penciclovir negativ in Genmutationstests an S. typhimurium und E. coli sowie im Test auf unplanmäßige DNA-Synthese in HeLa-83-Zellen (bei Dosen bis zu 10.000 bzw. 5.000 µg/Platte). Famciclovir war ebenfalls negativ im L5178Y-Maus-Lymphom-Test (5.000 µg /ml), dem In-vivo-Mausmikronukleustest (4.800 mg/kg) und dem Dominant-Letal-Test an der Ratte (5.000 mg/kg). Famciclovir induzierte in vitro Zunahmen der Polyploidie humaner Lymphozyten in Abwesenheit chromosomaler Schäden (1.200 µg /ml). Penciclovir war positiv im L5178Y-Maus-Lymphom-Test auf Genmutationen/chromosomale Aberrationen mit und ohne metabolische Aktivierung (1.000 µg /ml). In humanen Lymphozyten erzeugte Penciclovir ohne metabolische Aktivierung chromosomale Aberrationen (250 µg /ml). Penciclovir erhöhte in vivo die Inzidenz von Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen nach intravenöser Applikation von Dosen, die hochtoxisch für das Knochenmark waren (500 mg/kg), aber nicht nach oraler Verabreichung (5).

Reproduktionstoxizität:
Klinische Daten gaben keine Hinweise auf einen Einfluss von Famciclovir auf die männliche Fertilität bei Langzeitbehandlung mit oralen Dosen von 250 mg zweimal täglich (1).
Eine Verringerung der Fertilität wurde bei männlichen Ratten beobachtet, die 500 mg/kg Famciclovir erhielten. Es wurden keine Effekte auf die Fertilität weiblicher Ratten beobachtet (2). Zudem wurden degenerative Veränderungen des testikulären Epithels bei allgemeinen Toxizitätsuntersuchungen gefunden. Dieser Befund war reversibel und wurde auch mit anderen Substanzen dieser Klasse beobachtet (1)
Auf einem “Drug package label” wird darauf verwiesen, dass testikuläre Toxizität bei Ratten, Mäusen und Hunden nach wiederholter Administration von Famciclovir oder Penciclovir auftraten. Der Grad der Toxizität war abhängig von der Dosis und der Dauer der Exposition. In männlichen Ratten wurde eine Abnahme der Fertilität nach 10-wöchiger Dosierung von 500 mg/kg/Tag (1,4 bis 5,7x die humane AUC) beobachtet. Der NOAEL (no observable effect level) für Spermien- und testikuläre Toxizität in Ratten bei chronischer Administration (26 Wochen) war 50 mg/kg/Tag (0,15 bis 0.6x die systemische humane Exposition basierend auf AUC-Vergleichen). Testikuläre Toxizität wurde beobachtet nach chronischer Verabreichung an Mäusen (104 Wochen) und Hunden (26 Wochen) bei Dosen von 600 mg/kg/Tag (0,3 bis 1,2x die humane AUC) bzw. 150 mg/kg/Tag (1,3 bis 5,1x die humane AUC).
Famciclovir wies auf das allgemeine reproduktive Verhalten oder die Fertilität von weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag (2,7 bis 10,8x die humane AUC) keine Effekte auf (5).
Es liegend limitiert Daten (von weniger als 300 Schwangerschaften mit Famciclovirtherapie) vor, aus denen sich bei kumulativer Analyse keine Hinweise auf spezifische fetale Defekte oder kongenitale Anomalien ableiten lassen (1).
Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für die Feten gezeigt (2). Die Auswirkungen von Famciclovir auf die embryo-fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurden untersucht mit oral verabreichten Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag (ca. 3,6–21,6x bzw. 1,8–10,8x die systemische Exposition gegenüber Penciclovir beim Menschen, basierend auf AUC-Vergleichen) und mit intravenös verabreichten Dosen von 360 mg/kg/Tag bei Ratten (2–12x die Dosis beim Menschen basierend auf Köperoberflächenvergleichen [body surface area = BSA]) oder 120 mg/kg/Tag bei

Kaninchen (1,5–9,0-mal die Dosis beim Menschen [BSA]). Es wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet. Entsprechend wurden auch keine Auswirkungen festgestellt nach intravenöser Verabreichung von Penciclovir an Ratten (80 mg/kg/Tag, 0,4–2,6x die Dosis beim Menschen [BSA]) oder Kaninchen (60 mg/kg/Tag, 0,7–4,2x die Dosis beim Menschen [BSA]). Es gibt jedoch keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen (2).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie B (5).
Studien mit Ratten haben gezeigt, dass Penciclovir nach oraler Gabe von Famciclovir in der Muttermilch ausgeschieden wird. Es gibt keine Information über die Exkretion in menschliche Muttermilch (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Fertilität
Eine Studie mit 18 Männern, die Famciclovir einnahmen, konnte keine negativen Effekte auf die männliche Fertilität nachweisen (6).

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Weder zu Famciclovir, noch zu dem aktiven Metabolit Penciclovir, wurden im Tierversuch Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte gefunden.
Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes, dessen Mutter in der 5. Schwangerschaftswoche dreimal täglich 250 mg Famciclovir eingenommen hatte. Der Junge, der an einer schweren neonatalen Infektion verstarb, hatte einen hypoplastischen Thymus, eine milde Pulmonalklappenstenose, einen Vorhofseptumdefekt (ASD II) und eine Lebervergrößerung mit Stenose der extrahepatischen Gallenwege (7). Ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation ist nicht erwiesen.
Eine weitere Publikation beschreibt vier gesunde Kinder, eine ektope Schwangerschaft und zwei missed abortions nach Exposition im 1. Trimenon (8). In einer retrospektiven Studie mit Daten des dänischen Geburtenregisters an 26 Frauen, die im 1. Trimenon oral Famciclovir eingenommen hatten, fand sich keine erhöhte Fehlbildungsrate (9).

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Famciclovir in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: >1; orale Bioverfügbarkeit: 77%
Tierversuche lassen einen hohen Übergang in die Muttermilch erwarten.

Quellen:

(1) EMA-Europe, Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Famvir_30/WC500089635.pdf

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Famvir® Filmtabletten, NOVARTIS PHARMA, Stand der Information: September 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Calbiochem, USA, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH), Anhang II – Europa, Penciclovir, II/I/2011. http://www.merck-chemicals.com/germany/life-science-research/penciclovir/EMD_BIO-516090/p_O36b.s1LAAgAAAEWhmEfVhTm;sid=ee-dOFi-0LmZOBaGhZqIb_B-quwYJ5CqvsCjH_d_XN9wyUiiejZgAHG5WBuEfKH5gGlVLJ-RquwYJ4u9_PC8zEH6?attachments=MSDS

(4) Sigma-Aldrich, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am 01.06.2011. Produktname: Famciclovir. http://www.sigmaaldrich.com/catalog/DisplayMSDSContent.do

(5) Drug package label “FAMCICLOVIR tablet” [Roxane Laboratories, Inc.]. Revised: 03/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=40350

(6) Sacks SL, Bishop AM, Fox R, Lee GCY. A double-blind, placebo (PLB)-controlled trial of the effect of chronically administered oral famciclovir (FCV; BRL 42810) on sperm production in men with recurrent genital herpes (RGH) infection. Antiviral Res 1994;23:72.

(7) Neou P, Gyftodemou Y, Valti E, Tsamadou A, Sofidiotou V: Famciclovir Exposure During Organogenesis. Reprod Toxicol 2004; 18: 742.

(8) Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al: The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 882-889.

(9) Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclocir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304(8): 859-866.

(10) Wikipedia, http://de.wikipedia.org/wiki/Famciclovir

8.3.1.5 Foscarnet (CAS-Nr. 63585-09-1)

Die Bewertung von Foscarnet anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Foscarnet	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2“ aufgrund von Hinweisen auf mögliches mutagenes (EU_RL: Cat. 3) und reproduktions-toxisches Potenzial (EU_RL: Cat. 3) im SDB des EDQM.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Foscavir (2), Triapten

Applikation:
Intravenös, dermal

Dosierung:
Induktionstherapie i.v. 60 mg/kg 3× täglich bzw. 90 mg/kg 2x täglich, Erhaltungstherapie bis 90–120 mg/kg 1× täglich (2). Eine 2%ige Creme wird 5mal täglich appliziert. (4)

Einstufung von Foscarnet (CAS-Nr. 63585-09-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (3):

Kennzeichnung:
Xn; R48/22, R63, R68
Mutagenität: Kategorie 3 (Verdachtskategorie)
Reproduktionstoxizität – ungeborenes Kind – Kategorie 3 (Verdachtskategorie)

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 4.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Ungleichgewicht von Elektrolyten, Schäden an den roten Blutkörperchen (hämolytisches Agens). Die Substanz kann Blutkrankheiten bewirken und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Schädigungen des Nervensystems.

Chronische Toxizität:
Nierenschädigung, Knochenveränderungen (6)

Sensibilisierung:
Die Substanz kann eine allergische Reaktion hervorrufen. (3)

Einstufung von Natrium-Phosphonoformiat (CAS-Nr. 34156-56-4) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319, H-335

Kanzerogenität; Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Die Kanzerogenitätsstudien zeigten kein tumorbildendes Potenzial (2). Kanzerogenitätsstudien wurden mit Ratten und Mäusen bei oralen Dosen von 500 mg/kg/Tag und 250 mg/kg/Tag durchgeführt. Die orale Bioverfügbarkeit bei normal ernährten (engl. „unfasted“) Nagetieren ist < 20%. Hierbei werden keine Hinweise auf Onkogenität bei Plasmaspiegeln äquivalent zu 1/3 bzw. 1/5 derjenigen in Menschen (bei der maximal empfohlenen täglichen Humandosis) gemessen als AUC beobachtet (1).

Mutagenität:
Mutagenitätstests zeigten, dass Foscarnet ein genotoxisches Potenzial hat. Eine mögliche Erklärung des beobachteten Effektes in den Mutagenitätsstudien ist, dass die DNA-Polymerase in der verwendeten Zelllinie gehemmt wird. Foscarnet wirkt als Arzneimittel beim Menschen durch die Hemmung der virusspezifischen DNA-Polymerase. Die in den menschlichen Zellen vorkommende Polymerase-α ist ca. 100mal weniger empfindlich auf Foscarnet (2). Foscarnet Natrium zeigte genotoxische Effekte im BALB/3T3-in-vitro-Transformationsassay bei Konzentrationen größer als 0,5 µg/ml und erzeugte eine erhöhte Frequenz von Chromosomenaberrationen im Test auf Schwesterchromatidaustausch bei 1000 µg /ml. Eine hohe Dosis Foscarnet (350 mg/kg) erzeugte in vivo eine Zunahme von mikronukleierten polychromatischen Erythrozyten in Mäusen bei Dosen, die vergleichbar sind mit erwarteten klinischen Expositionen (AUC) (1).

Anmerkung: Bei der im letzten Versuch intravenös verabreichten hohen Dosis (350 mg/kg) Foscarnet, die vergleichbaren klinischen Expositionen entsprach, handelt es sich um eine „maximal tolerierbare Dosis“ (8). Diese führte nach Angaben der Fachinformation der Fa. Astra Zeneca zu Foscavir bei Mäusen zu „*akuten Intoxikationseffekten (Konvulsionen, einige Tiere verstarben)*“(8).

Akute Intoxikationseffekte nach i.v. Gabe von Foscarnet-Natrium-Hexahydrat bei verschiedenen Tierarten (8):

Tierart	Infusionsrate mg/min/kg	Gesamtdosis mg/kg	Max. Konzentrationen im Plasma mmol/l	Klinische Zeichen
Maus	350	100	1,2-1,5	
	350	175	2,0-2,3	
	350	350	4,2-7,0	Konvulsionen, einige Tiere verstarben

Nach der Fachinformation Foscavir (8):
Folgende Mutagenitätstests wurden mit Foscarnet-Natrium durchgeführt:
Ames-Test, Mäuse-Lymphom-Test, SCE-Test und Chromosomen-Aberrations-Test bei CHO-Zellen, Zell-Transformationstest und Micronucleus-Test an Mäusen.
Foscarnet-Natrium zeigte keine genotoxischen Effekte im Ames-Test, im Mäuse-Lymphom-Test und in der SCE-Bestimmung in CHO-Zellen. Es zeigte sich, dass bei hohen Konzentrationen von Foscarnet (3,3 mmol/l ohne und 10 mmol/l mit metabolischer Aktivierung) die Chromosomen-Aberrationsfrequenz in CHO-Zellen erhöht war. Foscarnet-Natrium war im Zell-Transformationstest ebenfalls aktiv.
Im Micronucleus-Test wurden bei einer Dosis von 175 mg/kg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG i.v. keine Anzeichen eines statistisch signifikanten Anstiegs der Zahl polychromatischer Erythrozyten mit Mikrotubuli gefunden, jedoch bei der maximal tolerierbaren Dosis von 350 mg Foscarnet-Natrium-Hexahydrat/kg KG i.v.
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten auf ein genotoxisches Potential dieser Substanz bei hohen Dosen hin.

Reproduktionstoxizität:
Kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen sind nicht verfügbar.
Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien bei Tieren sind nicht ausreichend, um eine potenzielle teratogene Wirkung von Foscarnet auszuschließen. Die Informationen aus den Teratogenitäts- und Fertilitätsstudien ließen keine unerwünschte Wirkung auf die Reproduktion erkennen. Diese Resultate sind jedoch von beschränktem Wert, da die Dosierungen niedriger oder höchstens gleich hoch waren wie diejenigen, die bei Patienten zur Behandlung der CMV-Retinitis verwendet werden (75–150 mg/kg, s.c.) (2).
FDA-Schwangerschaftskategorie C.
Die tägliche subkutane Applikation von Dosen bis zu 75 mg/kg an Ratten vor, während der Paarung und Trächtigkeit sowie 21 Tage post partum erzeugte leichte Erhöhungen (<5%) der Anzahl skelettaler Anomalien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die tägliche subkutane Verabreichung von Dosen bis zu 75 mg/kg an Kaninchen und 150 mg/kg an Ratten während der Trächtigkeit erzeugte eine Zunahme der Häufigkeit skelettaler Anomalien/Variationen. Auf der Basis geschätzter Arzneimittelexposition (gemessen als AUC) betrugen die 150 mg/kg-Dosis bei Ratten und die 75 mg/kg-Dosis bei Kaninchen ca. 1/8 (Ratte) und 1/3 (Kaninchen) der geschätzten maximalen täglichen Exposition des Menschen. Diese Studien sind nicht geeignet, um eine potenzielle Teratogenität bei Expositionshöhen von Frauen zu definieren.
Die Gabe von Foscarnet an neugeborenen Ratten in einer Dosierung von 10 mg/KG s.c. führte zu einer Hypoplasie des Zahnschmelzes. Inwieweit diese Befunde eine Rolle bei der pränatalen Entwicklung spielen ist nicht bekannt (6).

Es ist nicht bekannt, ob Foscarnet in die menschliche Milch abgegeben wird. Bei laktierenden Ratten, denen 75 mg/kg der Verbindung verabreicht worden war, wurde Foscarnet Natrium in die Muttermilch ausgeschieden und zwar in Konzentrationen, die 3x höher waren als die Spitzenkonzentrationen im mütterlichen Blut (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Tierexperimentell traten bei Foscarnet schon bei relativ niedrigen Dosen Skelettanomalien auf.
Ein Fallbericht beschreibt eine AIDS-Patientin, die in der 18. Schwangerschaftswoche über acht Tage intravenös Foscarnet erhielt (40mg/kg alle 12 h). Das Kind war gesund und mit einem Jahr normal entwickelt (7). Die Autoren berichten von zwei weiteren Fällen. Eine Frau, die in der 32. Schwangerschaftswoche Foscarnet erhielt, wurde von einem gesunden Kind entbunden. Bei einer weiteren Patientin, mit Exposition in der 25. Schwangerschaftswoche ist der Schwangerschaftsausgang nicht bekannt.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Foscarnet in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 3; orale Bioverfügbarkeit: 12–21%
Tierexperimentell wurde eine Anreicherung von Foscarnet in der Milch beobachtet.

Quellen:

(1) Drug package label „FOSCARNET SODIUM injection, Solution" [Hospira, Inc.]. Revised: 09/2009. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=21737

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Foscavir® ASTRAZENECA. Stand der Information: Juli 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). FOSCARNET SODIUM HEXAHYDRATE CRS SAFETY DATA SHEET, Revised edition no: 4, Date: 30/11/2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=F0389000

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(5) Sigma-Aldrich, MSDS Natrium-Phosphonoformiat, Version 4.0 überarbeitet am 28.02.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Fachinformation Triapten® Antiviralcreme, RIEMSER Arzneimittel AG, März 2008.

(7) Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE: Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. Clin Infect Dis 1999; 29: 937-938.

(8) Fachinformation Foscavir Infusionslösung, AstraZeneca GmbH, März 2007.

8.3.1.6 Ganciclovir (CAS-Nr. 82410-32-0)

Die Bewertung von Ganciclovir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ganciclovir	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Cymeven (5), Cymevene (2), Virgan (5)

Applikation:
Intravenös, ophthalmisch

Dosierung:
Intravenös werden 12-stündlich 5mg/kg Ganciclovir verabreicht. Die 0,15%igen Augentropfen werden 5-mal täglich bis zu in der Regel 21 Tagen angewendet.(5)

Einstufung von Ganciclovir (CAS-Nr. 82410-32-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
T; R46, R60, R61

Mutagenität: Kategorie 2
Reproduktionstoxizität: Fortpflanzungsfähigkeit: Kategorie 2
Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind: Kategorie 2

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems, Schwäche

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Ganciclovir (CAS-Nr. 82410-32-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
T; R46, R61, R60
Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“;
H-360

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg] > 2.000

Nach einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz® für Cymevene ® (Wirkstoff: Ganciclovirum) handelt es sich bei der in präklinischen Studien beobachteten Toxizität um irreversible Gonadotoxizität (Hodenzellverlust) und Nephrotoxizität (Urämie, Zelldegeneration) sowie um reversible Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie) und Magen-Darm-Toxizität (Nekrose der Schleimhautzellen).
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 (2).

Kanzerogenität, Mutagenität, Kanzerogenität:

Kanzerogenität:
Ganciclovir war kanzerogen in Mäusen bei oralen Dosen von 20 und 1000 mg/kg/Tag (ca. 0,1× und 1,4× die mittlere Arzneimittelexposition in Menschen nach intravenöser Applikation der empfohlenen Dosis von 5 mg/kg basierend auf AUC-Vergleichen). Bei 1000 mg/kg/Tag trat eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Tumoren der Vorhautdrüse bei Männchen, des Vormagens (nonglanduläre Mukosa) bei Männchen und Weibchen, der reproduktiven Gewebe (u.a. Eierstöcke, Uterus, Brustdrüse) und der Leber bei Weibchen auf. Bei Dosen von 20 mg/kg/Tag wurde eine schwach erhöhte Zunahme der Inzidenz von Tumoren der Vorhaut und Harderschen Drüse bei Männchen und des Vormagens bei Männchen und Weibchen und der Leber bei Weibchen beobachtet. Keine kanzerogenen Effekte bei Mäusen wurden mit 1 mg/kg/Tag beobachtet (geschätzt als 0,01fache Humandosis basierend auf AUC-Vergleichen, 5mg/kg Einzeldosis). Mit Ausnahme von histiozytischen Sarkoma der Leber waren die Ganciclovir-induzierten Tumore epithelialen oder vaskulären Ursprungs. Obwohl die Vorhautdrüsen, der Vormagen und die Harderschen Drüsen der Mäuse keine menschlichen Entsprechungen haben, sollte Ganciclovir als mögliches Karzinogen beim Menschen betrachtet werden.

Mutagenität:
Ganciclovir steigerte Mutationen in Mauslymphomzellen und DNA-Schäden in menschlichen Lymphozyten in vitro bei Konzentrationen zwischen 50 bis 500 bzw. 250 bis 2000 µg/ml. Im Mausmikronukleustest war Ganciclovir klastogen bei Dosen von 150 und 500 mg/kg (i.v.) (entspricht 2,8 bis 10× der menschlichen Exposition basierend auf AUC-Vergleichen mit einmaligen 5mg/kg-Dosen), jedoch nicht bei 50 mg/kg (ca. vergleichbar mit der menschlichen Exposition basierend auf AUC-Vergleichen). Ganciclovir war nicht mutagen im Ames-Salmonella-Test bei Konzentrationen von 500 bis 5000 µg/ml.

Reproduktionstoxizität:
Tierversuche gaben Hinweise, dass Ganciclovir die Spermatogenese hemmt und anschließende Infertilität verursacht. Diese Effekte sind bei niedrigen Dosen reversibel und irreversibel bei hohen Dosen. Obwohl keine Humandaten bezüglich dieses Effekts erhalten wurden, wird es als wahrscheinlich angesehen, dass Ganciclovir bei der empfohlenen Dosis vorübergehende oder dauerhafte Hemmungen der Spermatogenese bewirkt. Tierdaten weisen zudem darauf
hin, dass eine Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung bei weiblichen Tieren eintreten kann.
Ganciclovir beeinträchtigte das Paarungsverhalten und die Fertilität und erhöhte die Inzidenz der Embryosterblichkeit bei weiblichen Mäusen nach intravenösen Dosen von 90 mg/kg/Tag (entspricht ca. 1,7x der mittleren Arzneimittelexposition beim Menschen nach Dosen von 5 mg/kg basierend auf AUC-Vergleichen). Ganciclovir verursachte eine Abnahme der Fertilität bei männlichen Mäusen und verminderte die Spermatogenese bei Mäusen und Hunden nach täglichen oralen oder intravenösen Dosen zwischen 0,2 und 10 mg/kg. Die systemische Arzneimittelexposition (AUC) bei der niedrigsten Dosis zeigte Toxizität bei jeder Spezies im Bereich von 0,03 bis 0,1x der AUC der empfohlenen intravenösen Humandosis von 5 mg/kg.
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Ganciclovir erwies sich bei Kaninchen und Mäusen nach intravenöser Verabreichung als embryotoxisch und teratogen bei Kaninchen. Resorptionen von Feten traten bei mindestens 85% der Kaninchen und Mäuse nach Dosen von 60 mg/kg/Tag bzw. 108 mg/kg/Tag (entspricht 2× der

menschlichen Exposition von 5 mg/kg basierend auf AUC-Vergleichen) auf. Die bei Kaninchen beobachteten Effekte umfassten fetale Wachstumsverzögerung, Embryosterblichkeit, Teratogenität und/oder maternale Toxizität. Teratogene Effekte waren Gaumenspalten, Anophthalmus/Mikrophthalmus, aplastische Organe (Niere und Pankreas), Hydrocephalie und Brachygnathie. Bei Mäusen wurden maternale/fetale Toxizität und Embryosterblichkeit beobachtet.
Tägliche intravenöse Dosen von 90 mg/kg, die vor der Verpaarung, während der Trächtigkeit und Laktation an Mäusen verabreicht wurden, erzeugten Hyperplasie der Testes und Samenblasen der ein Monat alten Nachkommen, wie auch pathologische Veränderungen der nonglandulären Region des Magens (die geschätzte Dosis entsprach 1,7x der Humandosis basierend auf AUC-Vergleichen).
Ganciclovir kann teratogen oder embryotoxisch bei Humandosen sein (3).
Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir in die Muttermilch übertritt. Die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch übertritt und bei gestillten Säuglingen schwerwiegende Nebenwirkungen auslöst, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Ein plazentarer Übergang von Ganciclovir ist beschrieben (6). Bei Kaninchen und Mäusen wurden teratogene Effekte bei zweifachen humantherapeutischen Plasmakonzentrationen beobachtet. Insgesamt gibt es fünf Fallberichte nach intrauteriner Ganciclovir-Exposition, zwei davon nicht publiziert, die alle einen normalen Schwangerschaftsausgang beschreiben (7–9). In zwei Fällen fand die Exposition im 1. Trimenon statt, in zwei weiteren im 2. Trimenon. Eine Frau wurde in den letzten vier Wochen vor der Geburt behandelt.

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Ganciclovir in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 1,6; orale Bioverfügbarkeit: 5%
Tierexperimentell wurde ein Übergang von Ganciclovir in die Milch beobachtet. Beim Menschen gibt es keine publizierten Erfahrungen. Da es aber bei einer Therapie im Säuglingsalter häufig zu relevanten Nebenwirkungen kommt, sollte Ganciclovir in der Stillzeit möglichst gemieden werden.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Ganciclovir CRS Revised edition no: 2, Date: 30 / 11 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0001129

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Cymevene, Roche Pharma (Schweiz) AG, 4153 Reinach. Stand der Information: Februar 2006. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Drug package label “CYTOVENE (ganciclovir sodium) injection, powder, lyophilized, for solution” [Genentech, Inc.]. Revised: 08/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22608

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Ganciclovir, Version 4.2 überarbeitet am 05.11.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Cymeven i.v., Roche Pharma AG, Dezember 2007.

(6) Henderson GI, Hu ZQ, Yang Y et al: Ganciclovir transfer by human placenta and its effects on rat fetal cells. Am J Med Sci 306:151-6, 1993.

(7) Miller BW, Howard TK, Gross JA et al: Renal transplantation one week after conception. Transplantation 1995; 60;1353-1354.

(8) Pescovitz MD: Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. Transplantation 1999; 67: 758-759.

(9) Puliyanda DP, Silverman NS, Lehman D, et al: Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. Transpl Infect Dis. 2005; 7(2): 71-74.

8.3.1.7 Ribavirin (CAS-Nr. 36791-04-5)

Die Bewertung von Ribavirin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ribavirin	Kategorie 1	Begründung: 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 (1). „Sh“: wegen R 43 in SDB des EDQM.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Copegus, Rebetol, Virazole, Generika

Applikation:
Oral, inhalativ

Dosierung:
Tagesdosis auf Grundlage des Körpergewichts (65 – 80 kg): 1.000 mg (1). Inhalativ werden 6g in 300ml Wasser für Injektionszwecke gelöst und über 12-18h verabreicht.

Einstufung von Ribavirin (CAS-Nr. 36791-04-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R36/37, R43, R48/20/21/22, R52/53, R62, R63, R68

Mutagenität: Kategorie 3

Reproduktionstoxizität: Kategorie 3 (Fruchtbarkeit); Kategorie 3 (Entwicklungsschädigung) -Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 2.700
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen. Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Erkrankungen des Nervensystems induzieren.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Ribavirin (CAS-Nr. 36791-04-5) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Gefahr“
H-360

Für Ribavirin (Mylan) liegt ein Europäischer öffentlicher Bereitstellungsbericht (EPAR) vor, aus dem das Folgende hervorgeht:

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Herkömmliche Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren mit niedriger Exposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen (Faktor 0,1 bei Ratten und 1 bei Mäusen) ließen keine tumorerzeugende Aktivität von Ribavirin erkennen. Darüber hinaus erzeugte Ribavirin keine Tumoren in einer 26-Wochen Kanzerogenitätsstudie am heterozygoten p53(+/-) Mausmodell bei der maximal tolerierten Dosis von 300 mg/kg (Exposition im Plasma annähernd 2,5fach im Vergleich zum Menschen). Diese Studien deuten darauf hin, dass ein kanzerogenes Potenzial von Ribavirin bei Menschen unwahrscheinlich ist.

Mutagenität:
Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin eine genotoxische Aktivität ausübt. Im Balb/3T3-in-vitro-Transformations-Test war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphom-Test und bei Dosierungen von 20-200 mg/kg im Mausmikrokerntest beobachtet. Ein Dominant-Letal-Test bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass bei Ratten etwaig aufgetretene Mutationen nicht durch männliche Gameten weitergegeben wurden.

Reproduktionstoxizität:
Die Anwendung von Ribavirin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.
Präklinische Daten:
- Fertilität: Ribavirin zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese.
- Teratogenität: 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 (1).
Im Rahmen von 3- und 6-monatigen Untersuchungen an Mäusen, in denen die Wirkung von Ribavirin auf die Hoden und Spermien geprüft werden sollte, traten Veränderungen an Spermien bei einer Dosierung von 15 mg/kg und darüber auf. Diese Dosen führen bei Tieren zu systemischen Expositionen, die weit unter denen beim Menschen bei therapeutischen Dosen liegen. Nach Absetzen der Therapie trat innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen eine vollständige Erholung von der Ribavirin-induzierten testikulären Toxizität ein.
Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.
In einer Studie an juvenilen Ratten, die von Tag 7 bis Tag 63 (postnatal) mit 10, 25 und 50 mg/kg Ribavirin behandelt wurden, zeigte sich eine dosisabhängige Abnahme des Gesamtwachstums, welches sich in einer leichten Reduktion des Körpergewichts, der Scheitel-Steiß-Länge und der Knochenlänge manifestierte. Am Ende der Erholungsphase waren die Veränderungen an Schienbein und Oberschenkel leicht, aber dennoch statistisch signifikant bei den männlichen Tieren in allen Dosierungen und bei den weiblichen Tieren in den beiden höchsten Dosierungen verglichen mit den jeweiligen Kontrollgruppen. An den Knochen wurden keine histopathologischen Veränderungen beobachtet. Bezüglich der Entwicklung des neurologischen Verhaltens und der Geschlechtsorgane wurden keine Auswirkungen durch Ribavirin beobachtet. Die bei den juvenilen Ratten erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter den Plasmakonzentrationen, die beim Menschen bei therapeutischen Dosen erreicht werden.
Auf einem “Drug package label” für „COPEGUS (ribavirin) tablet, film coated“ [Genentech, Inc.] (3) wird dem Produkt die Schwangerschaftskategorie (FDA) X zugeordnet.
Die Haupttoxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien betrifft die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Absetzen der Therapie rasch reversibel (1).
Langzeitstudien in Mäusen und Ratten (18 bis 24 Monate, Dosen 20-75 und 10 bis 40 mg/kg/Tag, ca. 0,1 bis 0,4x die maximale tägliche Humandosis) ergaben Hinweise auf einen Zusammenhang

zwischen chronischer Ribavirinexposition und einer erhöhten Inzidenz vaskulärer Läsionen (mikroskopische Hämorrhagien) in Mäusen. In Ratten traten retinale Degenerationen in den Kontrolltieren auf, die Inzidenz stieg in Ribavirin behandelten Ratten (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Paternale Exposition:
Es gibt etwa 20 Fallberichte zu Schwangerschaften nach väterlicher Ribavirin-Therapie und 110 weitere Fälle aus dem Ribavirin-Schwangerschaftsregister, bei denen ein erhöhtes reproduktionstoxisches Risiko nicht nachgewiesen werden konnte (5–6). Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um mögliche Risiken durch eine paternale Exposition auszuschließen.

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Tierexperimentell wurde bei mehreren Spezies ein deutliches teratogenes Potenzial von Ribavirin gesehen.
Die Erfahrungen beim Menschen sind sehr begrenzt. Es gibt zwei publizierte Fälle mit einer Exposition in der Frühschwangerschaft, sowie 15 Schwangerschaften, bei denen die Frauen nach dem 1. Trimenon behandelt wurden (7–10). Die Kinder waren bei Geburt unauffällig und entwickelten sich, soweit erfasst altersentsprechend.
Der Hersteller beobachtete in seinem Schwangerschaftsregister acht Frauen, die im 1. Trimenon Ribavirin eingenommen hatten, sowie 77 Frauen mit Exposition innerhalb von sechs Monaten vor der letzen Regelblutung (6). Die Autoren fanden keine Hinweise für ein teratogenes Risiko beim Menschen.
Aufgrund der Anwendung von Ribavirin als Aerosol wird immer wieder diskutiert, ob ein erhöhtes Risiko bei Krankenhauspersonal durch die Anwendung bei Patienten besteht (11-13). Eine Studie mit 19 nicht schwangeren Krankenschwestern konnte keinen Wirkstoff in Erythrozyten, Plasma oder Urin nachweisen (14). Zwei weitere Studien ermittelten eine mögliche Aufnahme von etwa 1% der tierexperimentell embryotoxischen Dosis bei ganztägiger Arbeit mit Patienten, die inhalativ behandelt wurden (15-16).
Zusammengefasst reichen die bisherigen Erfahrungen für eine differenzierte Risikobewertung zur Ribavirin-Exposition in der Schwangerschaft nicht aus. Ein erhebliches entwicklungstoxisches Risiko lässt sich aus den bisher vorliegenden Fallberichten nicht ableiten. Eine Veröffentlichung diskutiert, ob die Empfehlung des Beipackzettels zu vorsichtig formuliert ist, insbesondere was die Risiken nach einer paternalen Exposition angeht (17).

Stillzeit:
Es liegen keine Erfahrungen zu Ribavirin in der Stillzeit vor.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 44%.
Es gibt keine publizierten Erfahrungen zu Ribavirin in der Stillzeit. Aufgrund der hohen Toxizität und der langen Halbwertszeit empfehlen die meisten Autoren, unter Ribavirin nicht zu stillen.

Quellen:

(1) Europäisch öffentlicher Bereitstellungsbericht (European Public Assessment Report, E-PAR), Ribavirin Mylan (previously Ribavirin Three Rivers) -EMEA/H/C/001185 -T/0004; last updated 17/02/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln: Ribavirin CRS, Revised edition no: 6, Date: 4/2/2010. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000377

(3) Drug Package Label “COPEGUS (ribavirin) tablet, film coated” [Genentech, Inc.]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=37772#section-15.1

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Ribavirin, Version 4.1 überarbeitet am 07.04.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Hofer H, Donnerer J, Sator K, Staufer K, Scherzer TM, Dejaco C, Sator M, Kessler H, Ferenci P. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. J Hepatol. 2010; 52(6): 812-816.

(6) Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, Williams IT, Liu J, Spiegel RJ. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003–2009. Birth Defects Research (Part A) 2010; 88: 551-559.

(7) Atmar RL, Englund JA, Hammill H: Complications of measles during pregnancy. Clin Infect Dis 1992; 14: 217-226.

(8) Kirshon B, Faro S, et al: Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. J Reprod Med 1988; 33:399-401.

(9) Rezvani M, Koren G: Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. Reprod Toxicol 2006; 21:113-115.

(10) Labarga P, Pinilla J, Cachorro I, del Prado YR. Infant of 22 months of age with no anomalies born from a HCV- and HIV-infected mother under treatment with pegylated interferon, ribavirin and antiretroviral therapy during the first 16 weeks of pregnancy. Reprod Toxicol 2007;24: 414-416.

(11) Bortolussi RA, Gold R: Ribavirin aerosol therapy: safety for staff 1988; CMAJ 138: 204.

(12) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society: Ribavirin: is there a risk to hospital personnel? Can Med Assoc J 1991; 144: 285-286.

(13) Ito H, Koren G: Exposure of pregnant women to ribavirin-contaminated air: risk assessment and recommendations. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 2-5.

(14) Rodriguez WJ et al: Environmental exposure of primary care personnel to ribavirin aerosol when supervising treatment of infants with respiratory syncytial virus infection. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1143-1146.

(15) Jin A et al: Assessing exposure of health-care personnel to aerosols of ribavirin - California. MMWR 1988; 37: 560-563.

(16) Linn WS, Gong H Jr, Anderson KR, Clark KW, Shamoo DA: Exposures of healthcare workers to ribavirin aerosol: a pharmacokinetic study. Arch Environ Health 1995; 506: 445-451.

(17) Polifka JE, Friedman JM: Developmental toxicity of ribavirin/IFalpha combination therapy: is the label more dangerous than the drugs? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003; 67: 8-12.

8.3.1.8 Valaciclovir (CAS-Nr. 124832-27-5)

Die Bewertung von Valaciclovir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Valaciclovir	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. Ein positiv gemeldeter Maus-Mikronukleustest kann wegen Fehlens weiterer Angaben nicht bewertet werden.
	Kategorie -	

Valaciclovir ist ein sogenanntes Prodrug von Aciclovir und wird im Körper in Aciclovir umgewandelt. Der Vorteil von Valaciclovir ist eine schnellere Resorption aus dem Darm und eine höhere Bioverfügbarkeit (etwa 55 % im Vergleich zu 10 %). Wirkungen und Nebenwirkungen entsprechen denen von Aciclovir (2).

Handelsnamen:
Valaciclovir Actavis (1), Valtrex (5), Zelitrex, Generika
Applikation:
Oral

Dosierung:
Die Dosierung liegt zwischen 2mal 500mg und 3mal 1.000mg. (5)

Einstufung von Valaciclovir (CAS-Nr. 124832-27-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln, wonach Valaciclovir nicht klassifiziert ist (3):

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 5.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten hervorrufen oder vorbestehende Blutkrankheiten verschlimmern. Gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems.

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Einstufung von Valaciclovir nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (6):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Valaciclovir war in Mäuse- und Rattenstudien nicht kanzerogen (1).
Valaciclovir wies keine kanzerogene Wirkung in Lebenszeitstudien mit Ratten und Mäusen auf. Die dabei 1x am Tag applizierten Dosen (Zwangsfütterung) ergaben Plasmakonzentrationen, die 1x (Mäuse) und 1,4 bis 2,3x (Ratten) den Spiegeln im Menschen entsprachen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Tumorinzidenz zwischen den behandelten Tieren und den Kontrollen. Weiterhin verkürzte Valaciclovir die Latenzzeit von Tumoren nicht (4).

Mutagenität:
Die Resultate der In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests mit Valaciclovir lassen bisher nicht auf ein genetisches Risiko für den Menschen schließen (1).
Ein Amestest war mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. Negativ waren auch ein In-vitro-Zytogenitätstest mit humanen Lymphozyten und ein Zytogenitätstest mit Ratten.
Im Mauslymphomtest war Valaciclovir ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Nach metabolischer Aktivierung (76% bis 88% Umwandlung in Aciclovir) war Valaciclovir mutagen.
Valaciclovir war mutagen in einem Maus-Mikronukleustest (k.w.A. = keine weiteren Angaben) (4).

Reproduktionstoxizität:
Valaciclovir zeigte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder Reproduktion bei Ratten beim 6fachen der humanen Plasmaspiegel (4).
Ein Schwangerschaftsregister hat (auf der Basis freiwilliger Angaben) die Geburten von Frauen dokumentiert, die mit Valaciclovir oder Aciclovir behandelt worden waren. Es wurden Daten von 111 bzw. 1246 Geburten (davon 29 bzw. 756 Behandlungen während des ersten Trimesters) gesammelt. Bei Geburten von Frauen, die mit Aciclovir behandelt worden waren, wurde verglichen mit der Allgemeinbevölkerung keine erhöhte Anzahl von Geburtsdefekten und einzelnen Anomalien festgestellt, die ein gleich bleibendes Muster zeigten oder eine gemeinsame Ursache annehmen ließen. Da nur wenige Frauen während der Schwangerschaft mit Valaciclovir behandelt wurden, können keine Schlussfolgerungen bezüglich der Sicherheit von Valaciclovir während der Schwangerschaft gemacht werden.
Valaciclovir wird fast vollständig in Aciclovir umgewandelt. Die subkutane Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Tests zeigte keine teratogene Wirkung bei Ratten oder Kaninchen. In zusätzlichen Studien mit subkutanen Dosen, die einen Plasmaspiegel von 100 µg/ml und mütterliche Toxizität zur Folge hatten, wurden fetale Missbildungen bei Ratten beobachtet (1).

Bei Ratten und Kaninchen wurden mit oralen Dosen, die während der Hauptphase der Organogenese verabreicht wurden und dem 7 bis 10fachen der humanen Plasmaspiegel entsprachen, keine Hinweise auf Teratogenität gefunden (4).
Schwangerschaft FDA-Kategorie B (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Valaciclovir ist ein Prodrug, das im Körper rasch und fast vollständig zu Aciclovir (siehe Kap. 8.3.1.1) umgewandelt wird. Aciclovir ist gut plazentagängig. Tierexperimentell wurde weder bei Valaciclovir noch bei Aciclovir ein nennenswertes Risiko gesehen.
Die Erfahrungen beim Menschen zu Valaciclovir sind begrenzter als zu Aciclovir, ergeben aber ebenfalls keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. In einer dänischen Registerstudie konnte bei 229 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren keine Hinweise auf ein embryo- oder fetotoxisches Risiko gefunden werden (7). Auch der Hersteller fand bei 111 Schwangeren, 29 davon im 1. Trimenon exponiert, kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Valaciclovir gilt als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft, wenn eine systemische Virustatikatherapie indiziert ist.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 5,7%; M/P-Quotient: 4,1; orale Bioverfügbarkeit: 54%
Im Urin von fünf gestillten Kindern, deren Mütter zweimal täglich Valaciclovir einnahmen, fanden sich durchschnittlich 0,74 mg/l Aciclovir, Valaciclovir war nicht nachweisbar (8). Symptome bei den gestillten Kindern wurden nicht beobachtet.

Quellen:

(1) Valaciclovir Actavis, Stand der Information: August 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Wikipedia, Valaciclovir. http://de.wikipedia.org/wiki/Valaciclovir

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). Revised edition no: 4, Date: 1 / 10 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000834

(4) Drug package label “VALACYCLOVIR HYDROCHLORIDE (valacyclovir hydrochloride) tablet, film coated” [AvKARE, Inc.], revised 05/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=43881

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Valtrex®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, März 2011.

(6) Sigma-Aldrich, MSDS Valaciclovir, Version 4.0 überarbeitet am 28.02.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(7) Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclocir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304(8): 859-866.

(8) Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM et al. Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:100-2.

8.3.2 Neuraminidase-Hemmer

Wirkungsmechanismus (1):

Angriffspunkt ist die Virusfreisetzung → Neuraminidase ist ein Enzym, das sich auf der Oberfläche von Influenzaviren A und B befindet und insbesondere für die Freisetzung von neu gebildeten Viren aus infizierten Zellen verantwortlich ist. Durch deren Hemmung wird die Freisetzung von infektiösen Influenzaviren aus den Epithelzellen des Respirationstraktes und damit die Virusvermehrung verhindert.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die beiden Wirkstoffe aus der Gruppe der Neuraminidase-Hemmer zu folgendem Ergebnis:

Neuraminidase-Hemmer	Kategorie 3	Begründung: Beide Wirkstoffe sind in „3“ eingestuft. Eine gemeinsame Einstufung hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist nicht möglich.
	Kategorie -	

Quelle:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.814.

8.3.2.1 Oseltamivir (CAS-Nr. 196618-13-0)

Die Bewertung von Oseltamivir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Oseltamivir	Kategorie 3	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden. „Sh“: aufgrund eines hautsensibilisierenden Potenzials in einem „Maximierungs-test“ bei Meerschweinchen (EPAR Produktinformation) und R43 im SDB der Fa. Hoffmann-La Roche AG.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Tamiflu (1,2)

Applikation:
Oral

Dosierung:
Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohlene orale Dosis beträgt 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Oseltamivir (CAS-Nr. 196618-13-0) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Oseltamivir (CAS-Nr. 196618-13-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (3):

Kennzeichnung:
Xi; R36, R43, R52/53

Lokale Effekte - Auge: reizend (Kaninchen; OECD No. 405), nicht phototoxisch (in vitro),
Sensibilisierung - allergisierend (Meerschweinchen) (OECD No. 406),
Subchronische Toxizität: NOAEL 250 mg/kg/d (oral, Ratte; 4 Wochen),
Mutagenität: nicht mutagen (verschiedene in-vitro-Testsysteme),
Reproduktionstoxizität: nicht fertilitätsmindernd (verschiedene Spezies), nicht teratogen (verschiedene Spezies)

Eine EPAR-Produkt-Information konnte zu Tamiflu 30 mg Hartkapseln mit Oseltamivirphosphat entsprechend 30 mg Oseltamivir ermittelt werden (1) sowie auch ein „Drug package label“ zu Tamiflu der Fa. Genentech Inc. (2). Aus diesen Quellen kann das Folgende entnommen werden:

Akute Toxizität:
Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Jungratten zu Toxizität, einschließlich Todesfällen. Diese Wirkungen wurden bei Dosierungen von 657 mg/kg und höher beobachtet. Bei 500 mg/kg wurden, auch bei einer Langzeitbehandlung (mit 500 mg/kg/Tag vom 7. bis 21. Tag post partum), keine Nebenwirkungen beobachtet (1).

Hautsensibilisierung:
Bei Meerschweinchen wurde für Oseltamivir in einem „Maximierungstest" ein hautsensibilisierendes Potenzial festgestellt. Ungefähr 50 % der Tiere, die mit dem reinen Wirkstoff behandelt wurden, zeigten nach einer Provokation Erytheme. Eine reversible Irritation wurde am Kaninchenauge gefunden (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Präklinische Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Anwendung und Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein spezifisches Gesundheitsrisiko beim Menschen. Ergebnisse der konventionellen Karzinogenitätsstudien an Nagern zeigten einen Trend zu einer dosisabhängigen Erhöhung einiger Tumorarten, welche typisch für die verwendeten Nagerarten sind. Betrachtet man dabei den Expositionsspielraum im Vergleich zur erwarteten Exposition beim Menschen, ändern diese Ergebnisse das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tamiflu in den zugelassenen therapeutischen Indikationen nicht (1).
In einer 2 Jahre dauernden Kanzerogenitätsstudie an Mäusen und Ratten, bei denen täglich orale Dosen bis zu 400 mg/kg bzw. 500 mg/kg der Prodrug Oseltamivirphosphat verabreicht wurden, erzeugten die Prodrug und die aktive Form Oseltamivircarboxylat gegenüber den Kontrollen keine statistisch signifikante Zunahmen von Tumoren. Die mittleren maximalen täglichen Expositionen gegenüber der Prodrug waren bei den Mäusen und Ratten ca. 130 und 320x größer als diejenigen in Menschen bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis basierend auf Vergleichen der Medikamentenexposition (2).

Mutagenität:
Oseltamivir erwies sich als nicht mutagen im Amestest und im „human lymphocyte chromosome assay" mit und ohne enzymatische Aktivierung sowie negativ im Mausmikronukleustest. Die Verbindung erbrachte positive Ergebnisse im Transformationstest mit Embryozellen des Syrischen Hamsters (SHE). Oseltamivircarboxylat war nicht mutagen im Amestest und im L5178Y-Maus-Lymphom-Test mit und ohne enzymatische Aktivierung und negativ im SHE-Zelltransformationstest (2).

Reproduktionstoxizität:
Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Oseltamivir bei Schwangeren vor. Es gibt aber begrenzte Daten aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Berichten zu retrospektiven Beobachtungsstudien. Diese Daten, in Verbindung mit Studien an Tieren, erbrachten keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft und die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung. Eine Behandlung von Schwangeren mit Tamiflu kann erwogen werden. Dabei sind die vorhandenen Informationen zur Sicherheit von Tamiflu, die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirusstammes und der zugrundeliegende Gesundheitszustand der Patientin zu berücksichtigen.
Bei laktierenden Ratten treten Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Oseltamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Oseltamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim Säugling führen. Eine Extrapolation der Tierdaten ergibt geschätzte Mengen von 0,01 mg/Tag bzw. 0,3 mg/Tag der beiden Substanzen.
Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1.500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1.500 mg/kg/Tag zeigte keine nachteiligen Effekte bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1.500 mg/kg/Tag ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt: der Sicherheitsabstand zwischen der Exposition beim Menschen und der höchsten Dosis ohne nachteilige Effekte (500 mg/kg/Tag) bei Ratten beträgt das

480fache für Oseltamivir und das 44fache für den aktiven Metaboliten. Die fetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15 % bis 20 % von jener der Muttertiere (1).
In (2) wird berichtet, dass Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten (50, 250 und 1500 mg/kg/Tag) bzw. bei Kaninchen (50, 150 und 500 mg/kg/Tag) durchgeführt worden sind (vermutlich handelt es sich um dieselben Untersuchungen, die zuvor oben beschrieben wurden). Die relativen Expositionen bei diesen Dosen entsprachen 2, 13 und 100x der humanen Expositionen in der Ratte bzw. 3, 8 und 50x der humanen Exposition im Kaninchen. Pharmakokinetische Untersuchungen wiesen in beiden Studien auf eine Exposition der Feten hin. In der Rattenstudie wurde minimale maternale Toxizität bei 1500 mg/kg/Tag beobachtet. In der Kaninchenstudie wurde leichte bzw. ausgeprägte maternale Toxizität bei 150 bzw. 500 mg/kg/Tag und eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenzraten verschiedener leichter skelettaler Anomalien und Varianten bei den exponierten Nachkommen beschrieben, die jedoch jeweils innerhalb der Hintergrundraten der untersuchten Spezies blieben.
Dem Arzneimittel wurde die Schwangerschaftskategorie (FDA) C zugeordnet (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
In vitro wurde der Übergang und Metabolismus zur Plazenta demonstriert (4-5). Tierexperimentell hat sich Oseltamivir bisher nicht als teratogen erwiesen. Mehrere Studien mit insgesamt über 100 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren fanden keine erhöhte Fehlbildungsrate (6–8). Auch der Hersteller ermittelte in seinem Schwangerschaftsregister bei 115 Schwangeren, die Oseltamivir eingenommen hatten, keine Hinweise auf ein embryo- oder fetotoxisches Potenzial (9).
Bei zwingender Indikation darf Oseltamivir auch in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,5%; orale Bioverfügbarkeit: 75%.
Aufgrund des geringen Übergangs in die Muttermilch halten die meisten Autoren Stillen unter Oseltamivir für unbedenklich (10).

Quellen:

(1) Europäisch öffentliche Bereitstellungsberichte (European Public Assessment Report, E-PAR), Tamiflu - EMEA/H/C/000402 -II/0079, last updated 10/08/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf

(2) Drug package label “TAMIFLU (oseltamivir phosphate) powder, for suspension TAMIFLU (oseltamivir phosphate) capsule”, [Genentech, Inc.] Revised: 02/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=39127#section-10.1

(3) F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz, Sicherheitsdatenblatt zu Oseltamivir-Phosphat (Datum: 4.1.07). http://www.roche.com/pages/csds/german/out/0471755.20070104.7029.pdf

(4) Worley KC; Roberts SW; Bawdon RE: The metabolism and transplacental transfer of oseltamivir in the ex vivo human model. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008; 2008: 927574.

(5) Berveiller P, Mir O, Vinot C, Bonati C, Duchene P, Giruad C, Gil S, T J-M. Transplacental transfer of oseltamivir and its metabolite using the human perfused placental cotyledon model. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 92.e 1-6.

(6) Hayashi M, Yamane R, Tanaka M, et al. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey [Japanese]. Nihon Byoin Yakuzaishi Gakkai Zasshi 2009;45:547-50. as reported in Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ. 2009; 181(1-2): 55-58.

(7) Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL et al. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. Obstet Gynecol. 2010; 115(4): 711-716.

(8) Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Oct; 20(10): 1030-1034.

(9) Donner B, Niranjan V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. Drug Saf. 2010; 33(8): 631-642.

(10) Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. Int J Infect Dis 2008; 12: 451.

8.3.2.2 Zanamivir (CAS-Nr. 139110-80-8)

Die Bewertung von Zanamivir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Zanamivir	Kategorie 3 Kategorie -	Begründung: keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorhanden.

Handelsnamen:
Relenza (1)

Applikation:
Inhalativ

Dosierung:
Erwachsene und Kinder ab 7 Jahren: 2× täglich 2 Einzeldosen zu 5 mg (= 20 mg/Tag) über 5 Tage. Zur Prophylaxe (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) 2 Einzeldosen zu 5 mg 1× täglich (= 10 mg/Tag) über 10 Tage (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Zanamivir (CAS-Nr. 139110-80-8) nicht ermittelt werden.

Aus präklinischen Daten geht hervor, dass allgemeine Toxizitätsstudien keine Hinweise auf eine signifikante Toxizität von Zanamivir ergeben haben (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Aus Langzeitkarzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurden keine klinisch relevanten Befunde berichtet (1).
In einer 2 Jahre dauernden Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen erzeugte eine inhalativ verabreichte Pulverformulierung keine statistisch signifikante Zunahme von Tumoren im Vergleich zu Kontrollen. Die maximalen täglichen Expositionen in Ratten und Mäusen waren basierend auf AUC-Vergleichen ca. 23 bis 25 bzw. 20 bis 22fach höher als jene bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis im Menschen (2).

Mutagenität:
Zanamivir war nicht genotoxisch (1).
Zanamivir war nicht mutagen in In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätstests (Mutationstests mit S. typhimurium und E. coli, Maus-Lymphom-Tests, chromosomaler Aberrationstest in menschlichen peripheren Blutlymphozyten, In-vivo-Mikronukleustest im Knochenmark der Maus) (2).

Reproduktionstoxizität:
Es gibt keine Daten über die Anwendung von Relenza (Zanamivir) in der Schwangerschaft.
Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Zanamivir plazentagängig ist, für den Menschen liegen dazu keine Daten vor. Studien bei Ratten zeigten keine Hinweise auf eine

mögliche Teratogenität, Beeinträchtigung der Fertilität oder der peri- und postnatalen Entwicklung der Nachkommen nach Verabreichung von Zanamivir (1).
In i.v.-Dosierungen bis zu 90 mg/kg zeigte Zanamivir keine Effekte auf Fertilitätsparameter bei männlichen und weiblichen Ratten (2,3). In Segment-II-Studien ergaben sich keine Zanamivir bezogenen Effekte. Eine dosisbezogene Zunahme der mittleren Prozente der Feten/Würfe mit viszeralen Anomalien wurde beobachtet, jedoch waren die Unterschiede in den Inzidenzen statistisch nicht signifikant. Bei Kaninchen war der Post-Implantationsverlust in der mittleren und höheren Dosierung erhöht, jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant. Die Gewichte der Feten erschienen niedriger. In einer Hochdosistierstudie ergaben sich Hinweise auf geringgradige skelettale Veränderungen und Varianten, die jedoch verglichen mit der Kontrolle statistisch nicht signifikant waren (3). Auf der Basis einer subchronischen Rattenstudie mit einer 90 mg/kg/Tag i.v.-Dosis bewegten sich die AUC zwischen 142 und 199 µg h/ml (> 300x die humane Exposition bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis) (2).
Auf einem “Drug package label” wird Zanamivir der Schwangerschaftskategorie C zugeordnet. Danach wurden embryofetale Entwicklungsstudien bei Ratten (Dosierung vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag) und Kaninchen (Dosierung vom 7. bis 19. Trächtigkeitstag) mit i.v.-Dosen von 1, 9, und 90 mg/kg/Tag durchgeführt. Prä- und postnatale Entwicklungsstudien wurden an Ratten mit Dosierungen vom 16. Trächtigkeitkeitstag bis zur Geburt (Tage 21 bis 23) durchgeführt. Keine Fehlbildungen, maternale Toxizität oder Embryotoxizität wurden in trächtigen Ratten bzw. ihren Feten beobachtet. Aufgrund unzureichender Blutentnahmezeitpunkte in den reproduktionstoxischen Studien an Ratten und Kaninchen sind keine AUC verfügbar. In einer subchronischen Rattenstudie mit einer i.v.-Dosierung von 90 mg/kg/Tag waren die AUC 300x größer als die humane Exposition bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis) (2).
Eine zusätzliche Studie zur embryofetalen Entwicklung mit einem anderen Rattenstamm und subkutanen Verabreichungen von Zanamivir, 3x am Tag in Dosen von 1, 9 oder 80 mg/kg vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag, erbrachte eine Zunahme der Inzidenzraten verschiedener geringgradiger skelettaler Veränderungen und Varianten bei den exponierten Nachkommen. Basierend auf AUC-Vergleichen entsprach die 80 mg/kg-Dosis 1000fach der humanen Exposition bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis. Jedoch blieben in den meisten Fällen die individuellen Inzidenzraten skelettaler Veränderungen oder Varianten innerhalb der Hintergrundraten des historischen Vorkommens in den getesteten Stämmen (2).
Zanamivir passiert bei Ratten und Kaninchen die Plazenta (2).
Es gibt Hinweise, dass Zanamivir bei der Ratte in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen liegen keine Untersuchungen hinsichtlich des Übergangs in die Muttermilch vor (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Es liegen zwar keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor, aber die bisherigen Erfahrungen reichen für eine differenzierte Risikoeinschätzung nicht aus.
Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise auf Teratogenität. Bisher gibt es nur einzelne Fallberichte über eine Zanamivir-Exposition in der Schwangerschaft, die kein teratogenes Risiko erkennen lassen (4–5). Trotz dieser geringen Erfahrungen erscheint ein nennenswert erhöhtes Fehlbildungsrisiko aufgrund der niedrigen systemischen Arzneimittelkonzentration nach inhalativer Anwendung wenig wahrscheinlich.
Bei zwingender Indikation darf Zanamivir auch in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Zanamivir in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 2%
Zu der Inhalation von Zanamivir in der Stillzeit gibt es zwar keine genauen Angaben, die geringe Resorption durch die Stillende sowie die geringe orale Bioverfügbarkeit lassen jedoch keinen relevanten Übergang zum gestillten Säugling vermuten.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Relenza®, GLAXOSMIT-HKLINE, Stand der Information: Februar 2011. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label „RELENZA (zanamivir) powder“ [GlaxoSmithKline LLC]. Revised: 12/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=34032#section-10.1

(3) European medicine agency (EMEA), CHMP assessment report on Novel Influenza (H1N1) outbreak, Tamiflu (oseltamivir), Relenza (zanamivir), London, 7 May 2009. EMEA/CHMP/287662/20 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018448.pdf

(4) Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I: Zanamivir: review of clinical safety. Drug Saf 1999;21:267-281.

(5) Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Oct; 20(10): 1030-1034.

8.3.3 Andere

8.3.3.1 Imiquimod (CAS-Nr. 99011-02-6)

Die Bewertung von Imiquimod anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Imiquimod	Kategorie 1	Begründung: Einstufung im SDB der Fa. Sigma-Aldrich mit T und R25; außerdem H300 nach CLP-Verordnung.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Aldara (1)

Applikation:
Dermal

Dosierung:
Die 5%ige Creme wird bis zu 5mal wöchentlich über Nacht aufgetragen.(1)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Imiquimod (CAS-Nr. 99011-02-6) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Imiquimod (CAS-Nr. 99011-02-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (4):

Kennzeichnung:
T; R25, R36/37/38.

Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Totenkopf-GHS-06; Signalwort „Gefahr“
H-300, H-315, H-319, H-335 (4)

Akute Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Ätz-/Reizwirkung auf die Haut: Keine Daten verfügbar

Schwere Augenschädigung/-reizung: Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung der Atemwege/Haut: Längere oder wiederholte Expositionen können allergische Reaktionen bei empfindlichen Personen bewirken. Die vorstehenden Daten bzw. deren Interpretation beruhen auf Berechnungen mittels „Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)"- Methoden.

Keimzell-Mutagenität: Keine Daten verfügbar (1).

Nach (2) wurden Studien mit einmaliger Verabreichung von Imiquimod an Mäusen, Ratten und Affen durchgeführt. Die Studien wiesen auf eine hohe Sicherheit von Imiquimod hin. Nachteilige Effekte betrafen das zentrale Nervensystem mit einer Anzahl von klinischen Symptomen, wobei gewöhnlich Konvulsionen vor dem Todeseintritt auftraten.
In zwei Studien mit dermaler Verabreichung von Dosen (2000 und 5000 mg/kg) unter okklusiven Bedingungen traten keine Todesfälle und keine anderen Symptome als ein mildes vorübergehendes Erythem an der Applikationsstelle auf.
Studien mit wiederholter oraler Verabreichung von Imiquimod wurden über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten an Ratten und Affen durchgeführt. Die einzigen nachteiligen Effekte neben leichten Einflüssen auf das Körpergewicht und den Futterkonsum wurden als Ergebnis einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität interpretiert, wie z.B. die Vergrößerung von Milz und Lymphknoten. Diese Effekte bildeten sich nach einer Erholungsphase, während der kein Imiquimod verabreicht wurde, zurück. Ein „No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) von 3mg/kg wurde für beide Spezies aufgestellt (2).
In einer 4-monatigen dermalen Toxizitätsstudie an Ratten führten Dosen von 0,5 und 2,5 mg/kg Körpergewicht (3x wöchentlich verabreicht) zu signifikant herabgesetzten Körpergewichten und erhöhten Milzgewichten. Diese Effekte wurden in einer 4-monatigen dermalen Studie an Mäusen nicht beobachtet. Lokale Hautirritationen zeigten sich bei beiden Spezies insbesondere bei höheren Dosierungen (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:
Wie aus einer Fachinformation (CH) für Aldara Creme mit dem Wirkstoff Imiquimod hervorgeht, ließen präklinische Daten, die auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und Teratogenität beruhten, keine spezielle Gefahr für den Menschen erkennen (1).

Kanzerogenität
In einer 2-jährigen Studie zur Kanzerogenität bei Mäusen induzierte eine dermale Applikation an 3 Tagen in der Woche keine Tumoren an der Applikationsstelle. Die Inzidenz hepatozellulärer Tumoren lag jedoch bei den behandelten Tieren höher als bei den Vergleichstieren. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt, aber da Imiquimod eine geringe Resorption über die menschliche Haut aufweist und nicht mutagen ist, wird das Risiko für den Menschen aufgrund systemischer Exposition als sehr gering angesehen (1).
Darüber hinaus zeigten sich in einer 2-jährigen oralen Kanzerogenitätsstudie an Ratten keine Tumoren (1). Nach (3) wurde eine orale Kanzerogenitätsstudie mit Imiquimod an Ratten mit Sondenernährung 2x/Woche (bis zu 6 mg/kg/Tag) oder täglich (3 mg/kg/Tag) mit einer Dauer von 24 Monaten durchgeführt. Hierbei wurden bis zu der höchsten Dosis keine behandlungsbedingten Tumoren festgestellt. Auf der Basis von wöchentlichen AUC-Vergleichen entsprachen die höchsten Dosen von 6 mg/kg, 2x/Woche bei weiblichen Tieren verabreicht der 87fachen maximal empfohlenen Humandosis (MRHD), 4 mg/kg, 2x/Woche bei männlichen Ratten verabreicht der 75fachen MRHD und 3 mg/kg verabreicht 7x/Woche bei männlichen und weiblichen Ratten der 153fachen MRHD. Die MRHD bezieht sich auf 25 mg Imiquimod (3).
Aldara Creme wurde in einem Photokanzerogenitätsbioassay bei haarlosen Albinomäusen, die simulierter Sonnenultraviolettstrahlung (UVR) ausgesetzt wurden, evaluiert. Aldara Creme enthält in einer Salbengrundlage 5% Imiquimod und als Hilfsstoffe die Konservierungsmittel: Alcohol benzylicus, Methylis parahydroxybenzoas (E218) und Propylis parahydroxybenzoas (E216, Excip. ad ungt.). Die dreimal wöchentlich mit Aldara Creme behandelten Tiere wurden 5 Tage in der Woche über 40 Wochen bestrahlt. Diese Mäuse wurden dann weitere 12 Wochen, also für insgesamt 52 Wochen, gehalten. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die niedriger UV-Strahlung ausgesetzt wurde, traten in der Gruppe der Mäuse, die die Vehikelcreme erhalten hatten, Tumoren früher und häufiger auf. Die topische Applikation von Aldara Creme führte nicht zu einer Tumorbegünstigung in niedrigen Dosen und hatte in mittleren und hohen Dosen eine dosisabhängige Reduzierung der Tumorbildung im Vergleich zur Vehikelcremegruppe zur Folge (1).

Mutagenität:
Imiquimod wies kein mutagenes oder klastogenes Potenzial in 5 In-vitro- und 3 In-vivo-Tests auf (Amestest, Maus-Lymphom-L5178Y-Test, Chromosomenaberrationstest mit Eierstockzellen des

Chinesischen Hamsters, Chromosomenaberrationstest mit humanen Lymphozyten, SHE-Zelltransformationstest, Zytogenitätstest am Knochenmark von Ratten und Hamstern, Dominant-Letal-Test mit Mäusen) (3).

Reproduktionstoxizität:
Kontrollierte Studien an Schwangeren liegen nicht vor.
Die tägliche orale Verabreichung von Imiquimod führte bei Ratten während der Verpaarung, Trächtigkeit, Geburt und Laktation zu keinen Effekten auf das Wachstum, die Fertilität oder Reproduktion bei Dosen bis zur 87fachen MRHD basierend auf AUC-Vergleichen (3).
Schwangerschaft: FDA-Kategorie C.
Orale Dosen von 1, 5 und 20 mg/kg/Tag Imiquimod wurden während der Organogenese (Trächtigkeitstage 6-15) an trächtige Ratten verabreicht. In Gegenwart maternaler Toxizität wurden Effekte auf die Feten bei 20 mg/kg/Tag (577x MRHD basierend auf AUC-Vergleichen) festgestellt, einschließlich gehäufter Resorptionen, Abnahmen beim Körpergewicht der Feten. Verzögerungen der skelettalen Ossifikation, verkrümmten Gliederknochen und bei zwei Feten in einem Wurf (2 von 1567 Feten) Exenzephalie und Fehlbildungen am Kopf. Keine behandlungsbezogenen embryofetalen oder teratogenen Effekte wurden bei 5 mg/kg/Tag (98x MRHD basierend auf AUC-Vergleichen) beobachtet.
Intravenöse Dosen von 0,5, 1 und 2 mg/kg/Tag Imiquimod wurden während der Organogenese (Trächtigkeitstage 6 – 18) an trächtige Kaninchen verabreicht. Keine behandlungsbezogenen embryofetalen oder teratogenen Effekte wurden bei 2 mg/kg/Tag, der höchsten Dosis in dieser Studie oder 1 mg/kg/Tag (407x MRHD basierend auf AUC-Vergleichen) gefunden.
Eine kombinierte Studie zur Fertilität und peri- und postnatalen Entwicklung wurde an Ratten durchgeführt. Orale Dosen von 1, 1,5, 3 und 6 mg/kg/Tag Imiquimod wurden an männliche Ratten 70 Tage vor der Paarung bis zur Paarung und an weibliche Ratten von Tag 14 vor der Verpaarung bis zur Geburt und Laktation verabreicht. Keine Effekte auf das Wachstum, die Fertilität, Reproduktion oder postnatale Entwicklung wurden bei Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag (87x MRHD basierend auf AUC-Vergleichen) gefunden. In der Abwesenheit von maternaler Toxizität wurden gekrümmte Gliederknochen in den F1-Feten bei einer Dosis von 6,6 mg/kg/Tag beobachtet. Keine behandlungsbezogenen teratogenen Effekte traten bei 3 mg/kg/Tag auf (3)

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Die bisherigen Erfahrungen reichen für eine abschließende Risikobewertung nicht aus, lassen aber nach topischer Anwendung keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität erkennen.
Tierexperimentell wurde lediglich bei hohen Dosen und maternaler Toxizität teratogene Effekte beobachtet. Insgesamt sprechen tierexperimentelle Erfahrungen gegen ein hohes reproduktionstoxisches Potenzial von Imiquimod. Einzelfallberichte beim Menschen sprechen gegen ein nennenswertes Risiko für das ungeborene Kind nach lokaler Anwendung (5-8).

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Imiquimod in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Resorption bei topischer Applikation: gering
Aufgrund der geringen Resorption ist mit einem relevanten Übergang zum gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:
(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Aldara™ 5% Creme, MEDA Pharma. Stand der Information: Mai 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) EMEA, Aldara Imiquod Scientific discussion, updated until 1 December 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000179/WC500023117.pdf

(3) Drug package label “IMIQUIMOD cream” [Taro Pharmaceuticals U.S.A., Inc.].Revised 04/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=42060#section-12

(4) Sigma-Aldrich, MSDS Imiquimod, Version 4.0 überarbeitet am 25.12.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(5) Maw RD: Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report. BJOG 2004; 111: 1475.

(6) Einarson A, Costei A, Kaira S, Rouleau M, Koren G: The use of topical 5% imiquimod during pregnancy. Reprod Toxicol 2006 ; 21: 1-2.

(7) Audisio T, Roca FC, Piatti C. Int J Gynaecol Obstet. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. 2008 Mar; 100(3): 275-276.

(8) Ciavattini A, Tsiroglou D, Vichi M, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tranquilli AL. Topical imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Aug 18.

8.3.3.2 Podophyllotoxin (CAS-Nr. 518-28-5)

Die Bewertung von Podophyllotoxin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Podophyllotoxin	Kategorie 1	Begründung: Kennzeichnung nach CLP-Verordnung mit H301 und H310; nicht ganz ausgeräumter Verdacht auf mutagene/reproduktionstoxische Eigenschaften (Spindelgift, Hemmung des Mikrotubuliapparates), mangelnde Erfahrung beim Menschen.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Condylox, Warix (1), Wartec

Applikation:
Dermal

Dosierung:
Die angewendeten Lösungen und Cremes sind 0,15-0,5%ig und werden 2mal täglich für 3 Tage angewendet. (4)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Podophyllotoxin (CAS-Nr. 518-28-5) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Podophyllotoxin (CAS-Nr. 518-28-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Roth (2):

Kennzeichnung:
T, R21, R25, R 36/37/38

Akute Toxizität, Haut (Kategorie 2); Akute Toxizität, Oral (Kategorie 3); Reizwirkung auf die Haut (Kategorie 2); Augenreizung (Kategorie 2), Spezifische Zielorgan-Toxizität -einmalige Exposition (Kategorie 3)
Piktogramm GHS06, Signalwort „Gefahr“,
H301, H310, H315, H319, H335

Letale Dosen:
orale LD50: 100 mg/kg (Maus)
dermale LD50: 200 mg/kg (Kaninchen)

Primäre Reizwirkung:

• an der Haut: Reizt die Haut und die Schleimhäute.
• am Auge: Reizwirkung.
Nach Einatmen: Schleimhautreizungen, Husten, Atemnot.
Sensibilisierung: Keine sensibilisierende Wirkung bekannt

Fa. Sigma-Aldrich stuft Phyllotoxin anlog ein mit: T, R21, R25, R36/37/38.

Einstufung nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Totenkopf-GHS06; Signalwort „Gefahr“
H-301, H-310, H-315, H-319, H-335 (3)

Aus einer Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz für Warix®, das den Wirkstoff Podophyllotoxinum enthält, ergibt sich eine akute orale Toxizität bei Maus und Ratte zwischen 14 und 40 mg/kg Körpergewicht (1).

Bei intravenöser Gabe liegt die akute Toxizität sowohl für diese Spezies als auch für Katze und Kaninchen im Bereich zwischen etwa 1,7 und 8,7 mg/kg Körpergewicht. Im Tierversuch trat bei lokaler Applikation von 2,5% Podophyllotoxin zweimal pro Woche bis zur 29. Woche kein Todesfall auf. Die Menge pro Applikation entsprach 62,5 mg/ kg Körpergewicht und ist um den Faktor 100 höher als die beim Menschen verabreichte Menge (1).

Mutagenität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxikologie:

Kanzerogenität;
Nach topischer Langzeitbehandlung von Mäusen mit Podophyllotoxin wurden keine Hauttumoren, jedoch epitheliale Hyperplasien der Haut beobachtet (1).

Mutagenität:
Ein In-vitro-Zelltransformationstest verlief schwach positiv.
Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Podophyllotoxin ist nicht auszuschließen, dass die Substanz als Mikrotubuli-Inhibitor zu Chromosomenfehlverteilungen bei der Zellteilung führt (1).

Information zum *Wirkungsmechanismus (11):*
Podophyllotoxin besitzt antimitotische Eigenschaften durch Angriff an Tubulin. Infolge der Blockade der Zellteilung in der Metaphase wird eine Nekrose des Warzengewebes ausgelöst. Daneben wird eine Wechselwirkung mit dem Nukleosidtransport als Wirkungsursache von Podophyllotoxin diskutiert.

Reproduktionstoxikologie:
Reproduktions- und Fertilitätsuntersuchungen nach lokaler Applikation wurden an der Ratte durchgeführt. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.
Teratogene bzw. embryotoxische Effekte konnten im Tierversuch nach topischer Applikation nicht gefunden werden. Da Podophyllotoxin nach intraperitonealer bzw. subkutaner Applikation jedoch teratogene Effekte zeigte, ist aus Vorsichtsgründen auch bei lokaler Applikation eine Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Tierexperimentell wurde nach topischer Applikation von Podophyllotoxin kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Allerdings zeigte das Rohextrakt Podophyllin, das inzwischen in der Arzneimitteltherapie obsolet ist, teratogene Effekte bei Ratten.
Das Rohprodukt Podophyllin kann auch bei topischer Anwendung zu systemischer Toxizität führen und hat unter anderem zu neurologischer Symptomatik (5–7) sowie zu einem Todesfall geführt (8).

Ein Fallbericht beschreibt ein Kind mit Fehlbildungen an Extremitäten, Herz und Ohr nach oraler Einnahme hoher Dosen Podophyllin zwischen der 5. und 9. Schwangerschaftswoche (9). Eine weitere Publikation berichtet von einer Totgeburt zehn Tage nach topischer Applikation im 3. Trimenon (10). Einzelne Fallberichte beschreiben unauffällige Kinder nach intrauteriner Exposition.
Systemische Toxizität wie sie bei Podophyllin gesehen wurde, ist nach topischer Applikation von Podophyllotoxin nicht beschrieben und wird aufgrund geringer Resorption auch nicht vermutet. Bisher liegen keine Veröffentlichungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Aufgrund der Toxizität des Rohextraktes, fehlenden Erfahrungen in der Schwangerschaft und therapeutischen Alternativen sollte Podophyllotoxin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Podophyllotoxin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Resorption bei topischer Applikation: gering
Aufgrund der geringen Resorption ist mit einem relevanten Übergang zum gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Warix® 0,5%, DROSSAPHARM, Stand der Information: März 2007. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, überarbeitet am: 19.04.2010, Handelsname: (-)-PODOPHYLLOTOXIN RO-TICHROM® HPLC. http://www.carlroth.com/media/_de-ch/sdpdf/3946.PDF

(3) Sigma-Aldrich, MSDS Podophyllotoxin, Version 4.0 überarbeitet am 31.12.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Condylox®, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, Oktober 2010, Fachinformation Wartec® Creme 0,15%, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Oktober2011.

(5) Montaldi D, Giambrone JP, Courney NG: Podophyllin poisoning associated with the treatment of condyloma accuminatum. A case report. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 1130-1131.

(6) Slater GE, Rumack BH, Peterson RG: Podophllin poisoning: systemic toxicity following cutaneous application. Obset Gynecol 1978; 52: 94-96.

(7) Stoudemire A, Baker N, Thompson TL: Delirium induced by topical application of podophylline: a case report. Am. J. Psychiatry. 1981; 138: 1505-1506.

(8) Ward JW, Clifford WS, Monaco AR: Fatal systemic poisoning following podophylline treatment of condyloma accuminatum. South Med J 1954; 47: 1204-1206.

(9) Cullis JE: Congenital deformities and herbal "slimming tablets." Lancet 1962; 2: 511-512.

(10) Chamberlain MJ, Reynolds AL, Yeoman WB: Toxic effect of podophylline application in pregnancy. Br Med J 1972; 3: 391-392.

(11) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.700.

8.3.4 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Nachfolgend werden hierunter Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit Ausnahme von Tenofovir als Nukleotid-Analogon zur HIV-Therapie verstanden

Wirkungsmechanismus:
Hemmung der Nukleinsäuresynthese (Inhibition der Reversen Transkriptase)

- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (3):
  Die gegen HIV wirksamen Nukleosidanaloga („Nukes“) bedürfen der intrazellulären Phosphorylierung durch für die jeweiligen natürlichen Nukleoside spezifische Kinasen (…). Zielenzym der Triphosphate ist die Reverse Transkriptase, eine RNA-abhängige DNA-Polymerase. Die Bindungsstelle der Nukleoside am Enzym ist mit der Substratbindungsstelle identisch (kompetetive Hemmung). Aufgrund der fehlenden 3`-OH-Gruppe am Zucker führen alle antiretroviralen Nukleoside zum Kettenabbruch. Die zur Replikation von Retroviren erforderliche Umschreibung der genetischen Information von RNA in DNA wird dadurch blockiert.
  Die Selektivität der nukleosidischen Hemmstoffe der Reversen Transkriptase beruht auf ihrer höheren Affinität zu diesem Enzym als zu den DNA-abhängigen DNA-Polymerasen menschlicher Zellen. Allerdings kann die Hemmung mitochondrialer Polymerasen beispielsweise Blutbildschäden, Myopathien und periphere Neuropathien verursachen (mitochondriale Toxizität).

- Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (4):
  Der bislang einzig Nukleotid-analoge Hemmstoff der Reversen-Transkriptase ist das AMP-Analogon Tenofovir, das nur ein Teilsegment der Ribose enthält. Wirkungsmechanismus s. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zu folgendem Ergebnis:

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Kategorie 2	Begründung: Alle NRTI sind in „2“ eingestuft. Hinsichtlich der sensibilisierenden Eigenschaften ist keine gemeinsame Einstufung möglich.
	Kategorie -	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine nennenswerten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Bei Exposition in der Spätschwangerschaft gibt es Hinweise auf eine mögliche neonatale Toxizität.
Die meisten NRTIs sind gut plazentagängig. Bekannt ist, dass NRTIs eine mitochondriale Dysfunktion induzieren können. Ob eine perinatale NRTI-Exposition bei den Kindern ein erhöhtes Risiko für eine mitochondriale Toxizität hat, wird kontrovers diskutiert und lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen (z.B. 1–2). Nach perinataler Anwendung von NRTIs, wurde teilweise, insbesondere nach Zidovudin (siehe Kap. 8.3.4.3), eine transiente Anämie beim Neugeborenen beobachtet.

Stillzeit:
In den Industrieländern wird bei einer HIV-Infektion der Mutter generell vom Stillen abgeraten, um eine Infektion des Kindes zu vermeiden. Deswegen liegen zu antiretroviralen Stoffen kaum Erfahrungen für die Stillzeit vor. Es gibt aber bisher auch keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quellen:

(1) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999; 354: 1084–1089.

(2) Benhammou V, Tardieu M, Warszawski J, et al.: Clinical mitochondrial dysfunction in uninfected children born to HIV-infected mothers following perinatal exposure to nucleoside analogues. Environ Mol Mutagen 2007; 48 (3–4): 173–178.

(3) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.826.

(4) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.828.

8.3.4.1 Emtricitabin (CAS-Nr.: 143491-57-0)

Die Bewertung von Emtricitabin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Emtricitabin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie S	

Handelsnamen:
Emtriva (1)

Applikation:
Oral (1)

Dosierung:
200 mg-Kapsel oder 240 mg als 24 ml-Lösung Emtricitabin einmal täglich per os (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimittel konnte für Emtricitabin (CAS-Nr. 143491-57-0) nicht ermittelt werden.

Toxizität:
Nach (1) lassen präklinische Daten auf der Grundlage herkömmlicher Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität nach wiederholter Gabe keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nach EPAR Product Information (9) und Fachinformation Emtriva (10):

Sensibilisierung:
Häufig (≥1/100, <1/10): Allergische Reaktion

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Langzeitstudien an Mäusen und Ratten zeigte Emtricitabin kein kanzerogenes Potenzial (1).
Wie aus (2) hervorgeht, wurden in oralen Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Emtricitabin an Mäusen und Ratten keine substanzbezogenen Zunahmen der Tumorinzidenz gefunden bei Dosen bis zu 750 mg/kg/Tag (26x die humane systemische Exposition bei therapeutischen Dosen von 200 mg/kg/Tag) (Mäuse) oder bis zu 600 mg/kg/Tag (31x die humane systemische Exposition bei der therapeutischen Dosis) (Ratten) (2).

Mutagenität:
Emtricitabin war nicht genotoxisch im bakteriellen Reversionstest (Amestest), Mauslymphomtest oder Mausmikronukleustest (2).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Emtricitabin zeigte keine Beeinflussung der Fertilität männlicher Ratten bei dem ca. 140fachen und bei männlichen und weiblichen Mäusen bei dem ca. 60fachen der menschlichen AUC-Exposition bei der empfohlenen täglichen Dosis von 200 mg. Eine normale Fertilität wurde bei Nachkommen von Ratten beobachtet, die beginnend vor der Geburt (in utero) und während der sexuellen Reifung täglich dem ca. 60fachen der humanen AUC-Exposition bei der empfohlenen Dosis ausgesetzt waren (3).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: FDA-Schwangerschaftskategorie: B.

Im „Antiretroviral Pregnancy Registry", dem größtem weltweiten Schwangerschaftsregister für antiretrovirale Substanzen, wurde eine genügende Anzahl von Expositionen im ersten Trimenon erfasst, um eine mindestens zweifache Erhöhung der gesamten Geburtsdefekte nachzuweisen. Unter den Fällen mit Ersttrimester-Expositionen gegenüber Emtricitabin, die dem „Antiretroviral Pregnancy Registry" gemeldet wurden, blieb die Prävalenz von Geburtsdefekten im Bereich des Hintergrundes (5).
Kontrollierte Studien an schwangeren Frauen liegen nicht vor (2).
In embryofetalen Toxizitätsstudien mit Emtricitabin an Mäusen und Kaninchen war die Inzidenz fetaler Variationen und Fehlbildungen nicht erhöht. Die Expositionen (AUC, Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) entsprachen bei Mäusen dem ca. 60fachen und bei Kaninchen dem ca. 120fachen der humanen Expositionen bei der empfohlenen täglichen Dosis (2).
Eine moderate Reduktion der Körpergewichtszunahme wurde bei trächtigen Kaninchen beobachtet, die Dosen erhielten, die Expositionen (AUC 0→ 24) entsprachen, die mindestens 30x größer waren als die angenommenen humanen Expositionen bei der empfohlenen Dosis von 200 mg täglich. Dieser Effekt war nicht mit nachteiligen Wirkungen auf die Feten verbunden (4).
Studien an Ratten und Mäusen zeigten, dass Emtricitabin leicht die Plazenta passiert (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Ob ein Risiko für Blutbildveränderungen oder mitochondriale Toxizität nach Anwendung im 3. Trimenon besteht, kann mit den bisherigen Erfahrungen nicht abschließend beurteilt werden.
Emtricitabin ist gut plazentagängig (6). Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 764 Frauen, die im 1. Trimenon exponiert waren, 18 Fehlbildungen registriert (7). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,4%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Emtricitabin darf, wenn erforderlich, in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Ca. 2% einer therapeutischen Säuglingsdosis; orale Bioverfügbarkeit: 93%
Bei fünf stillenden Müttern, die täglich 200 mg Emtricitabin einnahmen, wurden maximal 743 µg/l in der Muttermilch nachgewiesen (8).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Emtriva®, Gilead. Stand der Information: Juni 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label EMTRIVA (emtricitabine) capsule; EMTRIVA (emtricitabine) solution [Gilead Sciences, Inc.]; Revised: 07/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=48376#section-14.1

(3) Gilead Sciences, Highlights of prescribing information, Emtriva http://www.gilead.com/pdf/emtriva_pi.pdf

(4) Gilead Sciences "Data sheet", Emtriva® (emtricitabine) capsules, 22 Oct. 09. http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/Emtrivacap.pdf

(5) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(6) Hirt D, Urien S, Rey E et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIVinfected pregnant women and their neonates. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(3): 1067-1073.

(7) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(8) Benaboud S, Pruvost A, Coffi e PA, et al.: Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(3): 1315–7.

(9) Europäisch öffentlicher Bereitstellungsbericht, Emtriva: EPAR - Product Information, 27/07/2011 Emtriva - EMEA/H/C/000533 -WS/011501/07/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000533/WC500055586.pdf

(10) Fachinformation Emtriva, Gilead Sciences International, Stand Juli 2011.

8.3.4.2 Lamivudin (CAS-Nr.: 134678-17-4)

Die Bewertung von Lamivudin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Lamivudin	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2" aufgrund der reproduktionstoxischen Eigenschaften (Gefahr für Anämien, Neutropenien aufgrund mitochondrialer Dysfunktion).
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Epivir (3,4), Lamivudin-Teva (1), Zeffix, Generika
Kombipräp. mit Zidovudin: Combivir, Lamivudin/Zidovudin

Applikation:
Oral

Dosierung:
Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg pro Tag. Die Dosis kann aufgeteilt verabreicht werden in zwei Dosen à 150 mg oder in eine Dosis à 300 mg (1).

Einstufung von Lamivudin (CAS-Nr. 134678-17-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R63

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 2.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar
Akute Toxizität:
Erbrechen, Schwäche, Übelkeit. Die Substanz kann Blutkrankheiten (keine weitere Spezifizierung) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern sowie gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems hervorrufen.
Gemäß (5) ging die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwerwiegenden Organtoxizität einher. Bei der höchsten Dosierung wurden geringgradige Effekte auf Indikatoren der Leber- und Nierenfunktion beobachtet zusammen mit gelegentlichen Reduktionen des Lebergewichts. Die beobachteten Änderungen der klinisch relevanten Parameter waren eine Verminderung der Erythrozytenzahl und Neutropenie (5).

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:

Keine Daten verfügbar (2).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial bei Dosen, die bis zu 34x (Mäuse) und 200x (Ratten) der Dosen entsprachen, die für eine Therapie der chronischen Hepatitis B bzw. bis zu 10x (Mäuse) und 58x (Ratte) der empfohlenen therapeutische Dosis für eine HIV-1-Infektion entsprachen (4).

Mutagenität:
Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber in vitro, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im zytogenetischen Assay und im Mauslymphomtest. Lamivudin war in vivo nicht genotoxisch in Dosierungen, bei denen eine Plasmakonzentration erreicht wurde, die 40–50x höher lag als die erwarteten Plasmaspiegel bei klinischer Dosierung (1).
In einer transplazentalen Genotoxizitätsstudie an Affen wurde die alleinige Applikation von Zidovudin mit einer kombinierten Verabreichung von Zidovudin und Lamivudin bei human-äquivalenten Expositionen verglichen. Feten, die in utero gegenüber der Kombination exponiert worden waren, wiesen einen höheren Grad von Nukleosidanaloga-DNA-Inkorporationen in multiplen Organen und Hinweise auf mehr Telomerverkürzung auf als die Feten, die nur gegenüber Zidovudin exponiert waren. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unklar (5).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Bei Ratten ergaben Dosen bis zu 4000 mg/kg/Tag, die zu Plasmaspiegeln führten, die 47-70x höher lagen als die Plasmaspiegel im Menschen, keine Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung oder Effekte auf die Nachkommen mit Bezug auf das Überleben, das Wachstum und die Entwicklung bis zur Entwöhnung (3).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität FDA-Schwangerschaftskategorie C (3,4).
Über die Sicherheit von Lamivudin-Teva 150/300 während der Schwangerschaft liegen nur begrenzte Daten vor (1). Nach anderen Angaben (5) zeigten umfangreiche Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 1000 exponierte Fälle) kein Fehlbildungsrisiko.
Wie aus (7) hervorgeht, wurden dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Lamivudin gemeldet, um eine mindestens 1,5fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte und eine 2fache Zunahme der verbreitesten Geburtsfehler, wie Defekte des kardiovaskulären Systems und des Urogenitaltraktes nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Lamivudin nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Ersttrimesterexposition gegenüber Lamivudin betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 3,1% (118 unter 3864 Geburten, 95% KI 2,5%-3,7%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC.
Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Diese neurologischen Störungen können vorübergehend oder bleibend sein (6).
Bei Ratten und Kaninchen, denen orale Dosen bis zu 4000 mg/kg/Tag bzw.1000 mg/kg/Tag verabreicht worden waren, die zu Plasmaspiegeln führten, die ca.35x der therapeutischen Dosis für eine HIV1-Infektion entsprachen, konnten keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Lamivudin gefunden werden (4).
Lamivudin führte aber bei Dosierungen, welche Serumkonzentrationen ergeben (Cmax und AUC), die mit denen beim Menschen vergleichbar sind, beim Kaninchen zu einer Erhöhung der frühen Embryoletalität. Bei Ratten jedoch, welche ca. 35mal höhere Konzentrationen als die der klinischen Exposition entsprechend erhielten (basierend auf Cmax), wurde keine Embryoletalität festgestellt (1).
Lamivudin ist plazentagängig. Die Lamivudinserumkonzentrationen des gerade geborenen Kindes entsprachen denen der Mutter bzw. den Serumkonzentrationen der Nabelschnur bei der Geburt (1).
Nach oraler Verabreichung wurde Lamivudin in den gleichen Konzentrationen in der Muttermilch vorgefunden wie im Serum (1–8 µg/ml) (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Bei Behandlung in der Spätschwangerschaft wird ein erhöhtes Risiko für mitochondriale Dysfunktionen, Neutropenie und Anämie beim Neugeborenen diskutiert.
Lamivudin ist gut plazentagängig. Die Konzentration im Nabelschnurblut entspricht den mütterlichen Werten. Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 3966 Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, 122 Fehlbildungen registriert (8). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 3,1%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine 1,5fache Erhöhung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Eine Studie mit 452 Neugeborenen, deren Mütter ab der 32. Schwangerschaftswoche Zidovudin und Lamivudin einnahmen und die nach der Geburt für sechs Wochen ebenfalls kombiniert behandelt wurden, beschreibt erhebliche Nebenwirkungen bei den Kindern. Am häufigsten traten Neutropenie (81 Fälle) und Anämie (68 Fälle) auf, in neun Fällen war eine Transfusion notwendig. Zwei Kinder starben mit einem Jahr an neurologischen Komplikationen bei nachgewiesener mitochondrialer Dysfunktion (9). Weitere Fallberichte beschreiben eine transiente Anämie beim Neugeborenen nach perinataler Lamivudin-Exposition (z.B. 10).
Neben Zidovudin ist Lamivudin der am besten für die Schwangerschaft untersuchte NRTI. Es gehört zu den bevorzugten HIV-Medikamenten in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 6,3%; M/P-Quotient: 3,3, orale Bioverfügbarkeit: 82%
Bei voll gestillten Kindern, deren Mütter Lamivudin einnahmen, wurden subtherapeutische Plasmaspiegel nachgewiesen (11–12). Lamivudin wird auch zur Transmissionsprophylaxe beim Neugeborenen eingesetzt und ist in der Regel gut verträglich. Allerdings sind reversible hämatologische Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten Autoren halten ein Weiterstillen aufgrund des geringen Überganges von Lamivudin bei Hepatitis B für vertretbar. Bei einer HIV-Infektion sollte nicht gestillt werden, um eine mögliche Infektion des Kindes zu vermeiden.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Lamivudin-Teva®, TEVA Pharma, Stand der Information. Stand der Information: Mai 2010.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2 Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). LAMIVUDINE CRS. Revised edition no: 4 Date: 30 / 11 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000425

(3) Drug package label EPIVIR (lamivudine) tablet [REMEDYREPACK INC.], Revised: 08/2011.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=51120

(4) Drug package label EPIVIR (lamivudine) tablet, film coated [Physicians Total Care, Inc.], Revised: 04/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=23214

(5) European Medicines Agency, Product Information* 24/06/2010 Lamivudine GSK-H-W-673-T-17, Annex I, Summary of product characteristics. Lamivudine ViiV:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073954.pdf

(6) European Medicines Agency, Product Information, Zeffix 100 mg Filmtabletten.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000242/WC500048387.pdf

(7) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(8) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(9) Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al.: Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083–2093.

(10) Myers SA, Torrente S, Hinthorn D, Clark PL: Life-threatening maternal and fetal macrocytic anemia from antiretroviral therapy. Obstet Gynecol 2005;106 (5 Pt 2): 1189–1191.

(11) Mirochnick M, Thomas T, Capparelli E, et al.: Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(3): 1170–1176.

(12) Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, et al.: Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. J Infect Dis 2005; 192: 720–727.

8.3.4.3 Zidovudin (CAS-Nr.: 30516-87-1)

Die Bewertung von Zidovudin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Zidovudin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Retrovir (1)
Kombipräp. mit Lamivudin: Combivir, Lamivudin/Zidovudin
Kombipräp. mit Lamivudin und Abacavirhemisulfat: Trizivir

Applikation:
Oral, intravenös

Dosierung:
Oral werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen 500 oder 600 mg täglich, aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen verabreicht (1). Parenteral wird eine Dosis von 1 oder 2 mg/kg alle 4 Stunden eingesetzt, dies entspricht einer oralen Zidovudin-Dosis von 1,5 oder 3 mg/kg alle 4 Stunden (600 oder 1200 mg täglich für einen 70 kg schweren Patienten) (2).

Einstufung von Zidovudin (CAS-Nr. 30516-87-1) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R40, R68, R62, R63

Kanzerogenität: Kategorie 3, Verdachtskategorie

Mutagenität: Kategorie 3, Verdachtskategorie

Reproduktionstoxizität: Fertilität, Kategorie 3, Verdachtskategorie

Reproduktionstoxizität: ungeborenes Kind; Kategorie 3, Verdachtskategorie (3)

Letale Dosen:

Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 3.084
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten (keine weitere Spezifizierung) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems hervorrufen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Einstufung von Zidovudin (CAS-Nr. 30516-87-1) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (9):

Kennzeichnung:
Gesundheitsgefahr-GHS08; Signalwort „Achtung“;
H-351

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Kanzerogenitätsstudien bei Mäusen und Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Zidovudin spät auftretende Vaginalepitheltumoren beobachtet. Andere substanzbedingte Tumoren wurden bei beiden Spezies und Geschlechtern nicht gefunden.
Eine anschließend durchgeführte Intravaginal-Karzinogenitätsstudie bestätigte die Hypothese, wonach die Vaginaltumoren das Resultat einer langandauernden, lokalen Einwirkung hoher Konzentrationen von nichtmetabolisiertem Zidovudin im Urin auf das Vaginalepithel der Nager war. Der Vorhersagewert der Kanzerogenitätsstudien an Nagern für den Menschen ist unsicher (1).
Eine ausführlichere Studienbeschreibung findet sich in (4). Danach wurde Zidovudin oral in 3 Dosen an je 60 weibliche und 60 männliche Mäuse bzw. Ratten verabreicht. Die anfänglichen täglichen Einmaldosen waren 30, 60 und 120 mg/kg bei Mäusen und 80, 220 und 600 mg/kg bei Ratten. Die Dosen wurden bei den Mäusen nach 90 Tagen auf 20, 30 und 40 mg/kg/Tag reduziert, da behandlungsbedingt Anämie auftrat, bei Ratten wurde lediglich die höchste Dosis am 91. Tagen auf 450 mg/kg/Tag und am 279. Tag auf 300 mg/kg/Tag reduziert.
Bei den Mäusen wurden bei der höchsten Dosierung 7 spät (nach 19 Monaten) auftretende Vaginalneoplasmen (5 nicht metastasierende Plattenepithelkarzinome, 1 Plattenepithelpapillom, ein squamöser Polyp) beobachtet. Ein spät auftretendes vaginales Plattenepithelpapillom wurde bei der mittleren Dosisgruppe gefunden, bei der niedrigsten Dosis traten keine Tumoren auf.
Bei den Ratten traten nach 20 Monaten in der Hochdosisgruppe 2 nicht metastasierende vaginale Plattenepithelkarzinome auf. Keine Vaginaltumoren wurden in der mittleren oder niedrigen Dosisgruppe festgestellt sowie auch keine anderen arzneimittelbezogenen Tumoren in den beiden Spezies.
Die Dosen, die bei Mäusen und Ratten Tumoren erzeugten, entsprachen (bezogen auf AUC) ca. 3x (Mäuse) und 24x (Ratten) der humanen Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von 100 mg alle 4 Stunden (4).
Zusätzlich wurden zwei transplazentare Kanzerogenitätsstudien an Mäusen durchgeführt. In der ersten vom US National Cancer Institute durchgeführten Studie wurde Zidovudin in den maximal tolerierten Dosen an trächtige Mäuse vom Tag 12 bis Tag 18 der Tragzeit verabreicht. Ein Jahr nach der Geburt wurde bei den Nachkommen, welche der höchsten Dosis (420 mg/kg Körpergewicht) ausgesetzt waren, eine Erhöhung der Inzidenz von Tumoren in der Lunge, der Leber und in den weiblichen Fortpflanzungsorganen festgestellt (1).
In einer zweiten Studie wurde Zidovudin über 24 Monate in Dosen von bis zu 40 mg/kg an Mäuse beginnend am 10. Tag der Tragzeit verabreicht. Die auf die Behandlung zurückzuführenden Beobachtungen waren limitiert auf spät auftretende Vaginalepitheltumore, welche mit einer vergleichbaren Inzidenz und zu einem ähnlichen Zeitpunkt auftraten, wie in der Standard-Kanzerogenitätsstudie bei oraler Verabreichung. Die zweite Studie lieferte somit keine Anhaltspunkte dafür, dass Zidovudin transplazentar eine kanzerogene Wirkung aufweist.

Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass aufgrund der Daten aus der ersten Transplazentar-Karzinogenitätsstudie ein theoretisches Risiko besteht (1).
Aus (8) geht hervor, dass für Zidovudin ein genotoxischer Mechanismus der Kanzerogenität als plausibel erachtet wird, wobei die Relevanz für den Menschen unsicher sei.
Die IARC evaluierte Zidovudin im Jahr 2000 wie folgt:
"There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of zidovudine".
There is sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of Zidovudine.
Overall evaluation: Zidovudine is possibly carcinogenic to humans (Group 2B)" (5).

Mutagenität:
Zidovudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber in vitro, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität in Säugetiertests wie dem Mauslymphomtest.
Zidovudin zeigte nach wiederholter oraler Verabreichung im Mikronukleustest bei der Maus und der Ratte klastogene Effekte. In einer Untersuchung von Lymphozyten aus peripherem Blut von AIDS-Patienten, die Zidovudin erhalten hatten, wurde eine erhöhte Anzahl von Chromosomenbrüchen festgestellt (1).
Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Zidovudin in die nukleäre Leukozyten-DNA von Erwachsenen einschließlich Schwangeren inkorporiert wird, die Zidovudin zur Behandlung der HIV-1-Infektion oder zur Vorbeugung einer Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind einnehmen. Zidovudin wurde ebenso in die DNA von Leukozyten aus Nabelschnurblut von Säuglingen mit Zidovudin behandelter Mütter inkorporiert. In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die in utero der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten auftraten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt (7).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Zidovudin beeinträchtigte die männliche und weibliche Fertilität bei Ratten nicht. Es gibt keine Daten zur Wirkung von Zidovudin auf die weibliche Fertilität. Zidovudin hat beim Mann keine Wirkung auf die Zahl, die Morphologie oder die Motilität der Spermien gezeigt (1).
An männlichen und weiblichen Ratten, denen Dosen bis zu 7x der üblichen Erwachsenendosis bezogen auf Körperoberfläche verabreicht worden war, wurden keine Effekte auf die Trächtigkeitsrate festgestellt (4).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: Schwangerschaft: FDA-Kategorie C (4).
In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie unter HIV-1 infizierten Schwangeren traten kongenitale Anomalien mit ähnlicher Frequenz unter Neugeborenen der mit Zidovudin behandelten Mütter und Neugeborenen der Mütter der Placebo-Gruppe auf. Die beobachteten Anomalien beinhalteten Probleme während der Embryogenese (vor der 14. Woche) oder wurden per Ultraschall vor oder sofort nach der Initiation, Aufnahme, der Prüfsubstanz festgestellt (4).
In einem Bericht zur „Women and Infants Transmission Study (WITS)", einer Kohortenstudie unter schwangeren Frauen, wurde eine Assoziation zwischen einer Ersttrimesterexposition gegenüber Zidovudin und einem 10fach erhöhten Risiko für Hypospadie beschrieben. Dem "Anti-retroviral Pregnancy Registry" wurde eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Zidovudin gemeldet, um eine mindestens 1,5fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte und eine 2fache Zunahme der verbreitesten Geburtsdefekte, wie Defekte des kardiovaskulären Systems und des Urogenitaltraktes nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Zidovudin nicht beobachtet. Unter den berichteten Fällen mit Erststrimesterexposition gegenüber Zidovudin betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 3,3% (118 unter 3620 Geburten, 95% KI 2,7%-3,9%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (6).
Orale Teratogenitätsstudien mit Kaninchen und Ratten bei Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag ergaben keine Hinweise auf Teratogenität von Zidovudin. Die Zidovudin-Behandlung resultierte in embryonaler/fetaler Toxizität in Form einer Zunahme der Inzidenz fetaler Resorptionen bei Ratten der 150 oder 450 mg/kg/Tag-Dosisgruppe und Kaninchen der 500 mg/kg/Tag-Gruppe. Die Dosen resultierten in Peakplasmakonzentrationen (nach der Hälfe der täglichen Dosis), die in Ratten 66-226x höher und in Kaninchen 12-87x höher waren als die mittlere humane Steady-State-Plasmakonzentration (nach 1/6 der täglichen Dosis) bei der empfohlenen täglichen Dosis (100 mg alle 4 Stunden). In einem In-vitro-Experiment mit fertilisierten Mausoozyten, führte Zidovudin dosisabhängig zu einer Reduktion der Blastozystenformation.
In einer anderen Studie zur Entwicklungstoxizität erhielten trächtige Ratten Zidovudin (3000 mg/kg/Tag) bis fast in Höhe der Letaldosis (3683 mg/kg), die zu einer Peakplasmakonzentrationen

führte, die 350x höher war als die humane Peakplasmakonzentration (300fache der täglichen Exposition (AUC) im Menschen bei 600 mg/Tag Zidovudin). Diese Dosis war assoziiert mit markanter maternaler Toxizität und einer erhöhten Inzidenz fetaler Fehlbildungen. Jedoch trat keine Teratogenität bei Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag (1/5 der Letaldosis) auf (4).
Für Zidovudin wurde eine rasche Passage der menschlichen Plazenta nachgewiesen (6).
Zidovudin wird in die menschliche Milch ausgeschieden (4).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine nennenswerten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Aborte vor. Eine Behandlung in der Spätschwangerschaft kann zu einer transienten Anämie oder Neutropenie beim Neugeborenen führen. Ob ein erhöhtes Risiko für mitochondriale Dysfunktionen besteht, wird diskutiert.
Zidovudin ist gut plazentagängig. Im Tierversuch führten lediglich toxische Dosen bei Ratten zu einer erhöhten Fehlbildungsrate. Bei niedrigeren Dosen wurden keine Hinweise auf Teratogenität gesehen.
Beim Menschen fanden sich zusammengefasst keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. In einer Studie wurde zwar ein erhöhtes Hypospadie-Risiko nach Exposition in der Frühschwangerschaft beobachtet (10), andere Untersuchungen konnten dies aber nicht bestätigen. Im Antiretroviral Pregnancy Registry war bei 3699 im 1. Trimenon exponierten Schwangeren die Fehlbildungsrate mit 3,2% nicht höher als in der USNormalbevölkerung (11). Die Erfahrungen reichen aus, um eine 1,5fache Erhöhung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Anämie und Neutropenie beim Neugeborenen sind nach Exposition in der Spätschwangerschaft beschrieben (z.B. 12). Inwieweit ein Risiko für eine mitochondriale Toxizität besteht, kann nicht abschließend beurteilt werden.
Eine Langzeit-Studie untersuchte über 100 Kinder, die intrauterin mit Zidovudin exponiert waren, über einen Zeitraum von sechs Jahren (13). Die Kinder zeigten keine Auffälligkeiten ihrer körperlichen, immunologischen oder kognitiven Entwicklung.
Neben Lamivudin ist Zidovudin der am besten für die Schwangerschaft untersuchte NRTI. Es gehört zu den bevorzugten HIV-Medikamenten in der Schwangerschaft.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,36%; M/P-Quotient: 3,21; orale Bioverfügbarkeit: 61%
In einer Studie mit 67 Mutter-Kind-Paaren war kein Zidovudin im Serum der gestillten Kinder nachweisbar (14). Zidovudin wird zur Transmissionsprophylaxe bei Neugeborenen eingesetzt, dabei sind reversible hämatologische Störungen als Nebenwirkung beschrieben.

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Retrovir® AZT®, VIIV HEALTHCARE, Stand der Information: März 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Retrovir® AZT® i.v., Stand der Information: März 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(3) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesund-heitspflege (EDQM). ZIDOVUDINE CRS, Revised edition no: 7, Date: 30 / 11 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Z1900000

(4) Drug package label RETROVIR (zidovudine) capsule RETROVIR (zidovudine) tablet, film coated, RETROVIR (zidovudine) syrup, [GlaxoSmithKline LLC], Revised: 07/2011. GlaxoSmithKline LLC. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=47974#section-11.1

(5) World health organization, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 76, Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents, Summary of Data Reported and Evaluation. Last updated: 9 June 2000. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/volume76.pdf

(6) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(7) EMEA, Product information, 28/02/2011. Lamivudine/Zidovudine Teva -EMEA/H/C/001236, 15/03/2011, EPAR, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmals des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001236/WC500103548.pdf

(8) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001. http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(9) Sigma-Aldrich, MSDS Zidovudin, Version 4.0 überarbeitet am 13.03.2010. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(10) Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, Vajaranant M, Diaz C, Tuomala R, Thompson B. Assessment of Birth Defects According to Maternal Therapy among Infants in the Women and Infants Transmission Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 44: 299–305.

(11) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(12) Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, et al: Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 45(1):43–51.

(13) Culnane M, Fowler MC, Lee SS et al: Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. JAMA 1999; 281: 151–7.

(14) Mirochnick M, Thomas T, Capparelli E, et al.: Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(3): 1170–1176.

8.3.4.4 Tenofovir (-disoproxilfumarat) (CAS-Nr.: 202138-50-9)

Die Bewertung von Tenofovir(-disoproxilfumarat) anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Tenofovir(-diso-proxilfumarat)	Kategorie 2 Kategorie -	Begründung: Einstufung in „2“, weil in Tierversuchen renale Auffälligkeiten und Knochentoxizität beobachtet worden sind.

Handelsnamen:
Truvada, Viread (1)
Kombipräparat mit Efavirenz und Emtricitabin: Atripla
Kombipräparat mit Emtricitabin und Rilpivirin: Eviplera

Applikation:
Oral

Dosierung:
Die empfohlene Dosis für die Behandlung von HIV oder chronischer Hepatitis B beträgt 245 mg Tenofovirdisoproxil (1 Filmtablette) einmal täglich (1).
Angaben für Viread® der Fa. Gilead: Filmtabletten zu 245 mg Tenofovirdisoproxil, entsprechend 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat.

Tenofovirdisoproxilfumarat ist das Fumaratsalz des Prodrug Tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil wird resorbiert und in den wirksamen Bestandteil Tenofovir, einem Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon, umgewandelt (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Tenofovir bzw. dessen Prodrug nicht ermittelt werden.

Nach (2) lassen präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie von Tenofovirdisoproxilfumarat keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Daten aus Studien an Ratten, Hunden und Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe nach Exposition über oder im humantherapeutischen Bereich schließen Nieren- und Knochentoxizität sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration ein. Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Zu einer Knochentoxizität bei jungen, erwachsenen Ratten und Hunden kam es bei Expositionen, die der ≥ 5fachen Exposition von jugendlichen oder erwachsenen Patienten entsprachen. Zu einer Knochentoxizität bei jugendlichen infizierten Affen kam es bei sehr hohen Expositionen nach subkutaner Dosis (≥ der 40fachen Exposition von Patienten). Die Ergebnisse aus den Studien an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit möglicher sekundärer Verringerung der BMD hin (2).
Hinweise auf eine Nierentoxizität durch Tenofovirdisoproxilfumarat wurden in 4 Tierspezies beobachtet (Zunahme von Serumkreatinin, BUN, Gykosurie, Proteinurie, Phosphaturie und/oder Calciurie sowie Abnahmen von Serumphosphat in unterschiedlichem Ausmaß). Diese Wirkungen wurden bei 2-20x höheren Expositionen (AUC) als beim Menschen beobachtet. Die Beziehungen zwischen den renalen Auffälligkeiten, speziell der Phosphaturie, und der Knochentoxizität sind unklar (4).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Bei einer Langzeit-Kanzerogenitätsstudie nach oraler Verabreichung an Ratten zeigte Tenofovirdisoproxilfumarat kein karzinogenes Potenzial.
Bei einer Langzeit-Kanzerogenitätsstudie nach oraler Verabreichung an Mäusen ergaben sich einige Effekte im Duodenum: dosisabhängige epitheliale Hyperplasien ab der Dosis von 100 mg/kg/Tag und eine niedrige Inzidenz von Tumoren bei der Dosis von 600 mg/kg/Tag. Der Tumorbildungsmechanismus bei Mäusen und dessen potenzielle Relevanz für den Menschen sind unsicher (1).
In (4) wird auf eine Langzeit-Kanzerogenitätsstudie mit Tenofovirdisoproxilfumarat an Mäusen und Ratten eingegangen. Die Expositionen waren bis zu 16x (Mäuse) und 5x (Ratten) höher als die therapeutische Dosis für eine HIV-Infektion. Bei der hohen Dosis (16x) trat eine Zunahme von Leberadenomen bei weiblichen Mäusen auf. Bei Ratten wurde keine kanzerogene Wirkung beobachtet.
Nach (5) betreffen die Tenofovirdisoproxil bezogenen Tumorbefunde bei Mäusen Duodenaltumoren, Leberadenome bei weiblichen Mäusen, bei Ratten Lipome (männliche Tiere) und Uteruspolypen. Es wird ausgeführt, dass für Tenofovirdisoproxil ein genotoxischer Mechanismus der Kanzerogenität als plausibel erachtet wird, wobei die Relevanz der kanzerogenen Wirkung für den Menschen unsicher sei. Die duodenalen Tumoren bei Mäusen sind nach dieser Literaturquelle wahrscheinlich auf die Bildung von Formaldehyd aus Tenofovirdisoproxil und der hohen Konzentration des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt der Tiere zurückzuführen. Dieser Befund sei für den Menschen von eher unwahrscheinlicher Relevanz.

Mutagenität:
Genotoxizitätsstudien zeigten für Tenofovirdisoproxilfumarat im In-vivo-Mikronukleustest am Knochenmark von Mäusen ein negatives Ergebnis, waren jedoch positiv für die Auslösung von Vorwärtsmutationen im In-vitro-Maus-Lymphom-L5178Y-Zell-Assay, unabhängig davon, ob eine S9-Stoffwechselaktivierung vorlag oder nicht. Im Amestest (Stamm TA 1535) war Tenofovirdisoproxilfumarat in zwei von drei Studien positiv, einmal mit S9-Mix (6,2 bis 6,8facher Anstieg) und einmal ohne S9-Mix. Tenofovirdisoproxilfumarat war auch für ungeplante DNA-Synthese in einem in vivo/in vitro ungeplanten DNA-Synthese-Test in primären Hepatozyten von Ratten leicht positiv (1).

Reproduktionstoxizität:

Fertilität: Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zum Einfluss von Tenofovirdisoproxilfumarat auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofovirdisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität (2).
Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen wurden bei Dosen bis zum 14 und 19fachen der Humandosis bezogen auf Körperoberflächenvergleichen durchgeführt. Es gab keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Effekte auf die Feten durch Tenofovir (4).
Es wurden keine Effekte auf die Fertilität, das Paarungsverhalten oder die frühe Embryonalentwicklung festgestellt, nachdem Tenofovirdisoproxilfumarat in 1 bis 10fachen Humandosen bezogen auf Körperoberflächenvergleichen an männliche Ratten für 28 Tage vor der Verpaarung und an weibliche Ratten für 15 Tage vor der Paarung bis zum 7. Trächtigkeitstag verabreicht worden war. Allerdings trat eine Veränderung des Sexualzyklus bei den weiblichen Ratten auf (4).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: Schwangerschaft: FDA-Kategorie B (4).
Nach (1) liegen keine hinreichenden klinischen Daten zur Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat während der Schwangerschaft vor (1).
Nach anderen Angaben (2) deuten weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Tenofovirdisoproxilfumarat hin.
Dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” wurde eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Tenofovir gemeldet, um eine mindestens 2fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Tenofovir nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Ersttrimesterexposition gegenüber Tenofovir betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 2,4% (26 unter 1092 Geburten, 95% KI 1,6%-3,5%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (3).
In peri-/postnatalen Toxizitätsstudien setzte Tenofovirdisoproxilfumarat den Lebensfähigkeits-Index und das Gewicht der Jungtiere herab (1).
Nach (2) zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen keine Auswirkungen auf Fortpflanzungs-, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In peri-/postnatalen Studien mit Tenofovirdisoproxilfumarat waren allerdings in maternaltoxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.
Bei einer Spezialstudie mit Affen (25fach höhere Exposition als beim Menschen) wurden Effekte auf das Knochenlängenwachstum beobachtet (1).
Andauernde Verabreichung von 30 mg/kg/Tag an Affen (Jungtiere) erzeugte Wachstumsverzögerungen und schwerwiegende Knochentoxizität bei 2 von 8 Tieren, dabei traten Effekte auf Knochenbiomarker und eine defekte Knochenmineralisation bei allen Tieren auf. Die chronische Verabreichung von Tenofovir an unreife Tiere verschiedener Spezies bewirkte reversible Knochenanomalien. Diese reichten von minimalen Abnahmen in der Knochenmineraldichte (mit oralen Dosen bei Ratten und Hunden, die 6-10x höher waren als die Expositionen beim Menschen) bis Osteomalazie, Knochenbrüchen und markanter Hypophosphatamie bei juvenilen Affen, die subkutan 30 mg/kg/Tag Tenofovir erhalten hatten (25x höhere AUC als bei therapeutischer Dosierung im Menschen). Nephrotoxizität wurde bei neugeborenen und juvenilen Affen beim 15x50fach der Humandosen basierend auf Körperoberflächenvergleichen beobachtet (3).
Unter Kombinationstherapie mit Nukleosid-Analoga und anderen antiretroviralen Substanzen wurden bei schwangeren Frauen u.a. tödliche Fälle von Laktatazidose beobachtet (1).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine nennenswerten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Die Erfahrungen reichen allerdings für eine abschließende Risikobeurteilung nicht aus.
Tenofovir ist gut plazentagängig. Im Tierversuch wurden bei Rhesusaffen, die in der Schwangerschaft hohe Dosen von Tenofovir erhalten hatten, ein vermindertes Wachstum sowie eine Verminderung der Knochendichte bei den Nachkommen beobachtet (6). Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde nicht gesehen.
Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 1219 Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, 27 Fehlbildungen registriert (7). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,2%, welche mit

der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
In klinischen Studien fand sich bei HIV-Patienten, vor allem bei Kindern, die mit Tenofovir behandelt werden, Zeichen der verminderten Knochendichte. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Genauso ist unklar, ob es nach pränataler Exposition ebenfalls zu ähnlichen Nebenwirkungen kommen kann. Aufgrund der unklaren Datenlage sollte Tenofovir in der Schwangerschaft mit Vorsicht eingesetzt werden.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 0,4%; ca. 0,03% einer therapeutischen Säuglingsdosis; orale Bioverfügbarkeit: 25–40%
Bei fünf stillenden Mütter, die täglich 300 mg Tenofovir einnahmen, wurden maximal 16,25 µg/l in der Muttermilch nachgewiesen (8).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Viread®, GILEAD. Stand der Information: Juli 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) European Medicines Agency, Product information 05/08/2011, Viread -EMEA/H/C/000419 -WS/0115, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf

(3) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(4) Drug package label "VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate) tablet, coated" [Cardinal Health], Revised: 10/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=54192#section-15.2

(5) Friedrich, A., Olejniczak, K., Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001. http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(6) Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, et al.: Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (Macaca mulatta). J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29(3): 207–20.

(7) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(8) Benaboud S, Pruvost A, Coffi e PA, et al.: Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(3): 1315–7.

8.3.5 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Wirkungsmechanismus (1):
Hemmung der Nukleinsäuresynthese (Inhibition der Reversen-Transkriptase) → Anders als die oben beschriebenen Nukleosidanaloga binden die nicht-nukleosidischen Hemmstoffe der Reversen-Transkriptase von HIV-1 (…) selbst an das Enzym, einer Aktivierung bedarf es nicht.
Die allosterische Anlagerung nahe der Substratbindungsstelle führt zu einer Enzymhemmung, da das Substrat keinen Zugang mehr zu dem aktiven Zentrum findet. Die Reverse-Transkriptase von HIV-2 und humane DNA-Polymerasen werden durch diese Pharmaka nicht blockiert. Infolge unterschiedlicher Bindungsstellen am Enzym wirken Nukleosidanaloga und Nichtnukleoside synergistisch.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die beiden Wirkstoffe aus der Gruppe der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zu folgendem Ergebnis:

Nicht-Nukleosidische	Kategorie -	Begründung: Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften ist keine gemeinsame Einstufung möglich.

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Kategorie -	

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:
Bezüglich der Sicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen liegen für Efavirenz (siehe nachfolgendes Kapitel) und Nevirapin (siehe Kap. 8.3.5.2) Daten aus klinischen Studien vor.

Quelle:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.828.

8.3.5.1 Efavirenz (CAS-Nr.: 154598-52-4)

Die Bewertung von Efavirenz anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Efavirenz	Kategorie 1 Kategorie -	Begründung: Einstufung in „1“ aufgrund von T, R61, FDA D und im Text beschriebener intrauteriner ZNS-Fehlbildungen.

Handelsnamen:
Stocrin (1), Sustiva
Kombipräp. mit Emtricitabin und Tenofovir: Atripla

Applikation:
Oral

Dosierung:
600 mg-Filmtablette oder 24 ml Lösung (30 mg Wirkstoff/ml) einmal täglich (1).

Einstufung von Efavirenz (CAS-Nr.: 154598-52-4) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (4):

Kennzeichnung:
T, N; R22, R36, R50/53, R61

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 250-500 (weiblich), 750-1.000 (männlich)
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar
Gesundheitsschädlich beim Verschlucken, reizt die Augen, kann das ZNS, die Leber, die Haut beeinflussen, kann gastrointestinale Störungen, Hypersensitivität, Kurzatmigkeit, Änderungen des Sehvermögens, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen verursachen, kann eine allergische Reaktion bewirken, kann das ungeborene Kind schädigen. Ein Risiko für Kanzerogenität, Mutagenität, Sensibilisierung und Narkose kann nicht ausgeschlossen werden. CMR-Klassifikation: Repr. Kat. 2 (4).

Nach (2) wurden Effekte auf die Leber sowohl bei Ratten als auch bei Affen in niedrigen Dosierungen beobachtet. Bei Zynomolgus-Affen, die für ein Jahr oder länger Efavirenz in einer Dosis erhielten, die zu einer ca. 2fach höheren mittleren AUC führte, als sie bei Menschen bei der empfohlenen Dosis auftrat, wurde eine Gallengangshyperplasie beobachtet. Die Gallengangshyperplasie entwickelte sich nach Beendigung der Behandlung zurück. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens oder länger als 1 Jahr in einer Dosierung erhielten, die zu 4 bis 13fach höheren Plasma AUC-Werten führten, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, aber nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potenzielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt. Kanzerogenitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten waren negativ (1).
Nach (2) betrugen die Efavirenzdosen bei den Kanzerogenitätsstudien an Mäusen über 2 Jahre 0, 25, 75, 150, oder 300 mg/kg/Tag. Die Inzidenzen hepatozellulärer Adenome und Karzinome sowie pulmonaler alveolärer und bronchiolärer Adenome waren bei den weiblichen Tieren gegenüber den Hintergrundwerten erhöht. Keine Zunahme der Tumorinzidenz gegenüber den Hintergrundwerten wurde bei den männlichen Tieren beobachtet. Ein NOAEL für weibliche Tiere wurde in dieser Studie nicht aufgestellt, da Tumoren bei allen Dosen beobachtet wurden. Die AUC beim NOAEL (150 mg/kg) der Männchen entsprach ca. 0,9x derjenigen des Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosis. Bei Ratten wurde keine Zunahme der Tumorinzidenzen bei Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag beobachtet, die 0,1x (Männchen) oder 0,2x (Weibchen) der AUC-Werte des Menschen bei der empfohlenen Dosis entsprachen (2).

Mutagenität:
Efavirenz war in den konventionellen Genotoxizitätstests weder mutagen noch klastogen (1).
Efavirenz war negativ in einer Batterie von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätstests. Diese umfassten bakterielle Mutationstests in S. typhimurium und E. coli, Mutationstests an Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters, Chromosomenaberrationstests an humanen peripheren Blutlymphozyten oder Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters sowie in vivo einem Mikronukleustest im Knochenmark von Mäusen (2).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Der Einfluss von Efavirenz auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde nur mit Wirkstoffdosen untersucht, die mit einer vergleichbaren oder geringeren systemischen Wirkstoffexposition beim Menschen mit der empfohlenen Efavirenzdosis erreicht werden. In diesen Studien wurde durch Efavirenz das Paarungsverhalten oder die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 100 mg/kg zweimal täglich). Samen oder Nachkommen von behandelten männlichen Ratten wurden nicht beeinträchtigt (Dosen bis zu 200 mg zweimal täglich). Die Reproduktionsleistung der Nachkommen von weiblichen Ratten, denen Efavirenz verabreicht worden war, wurde nicht geschädigt (3).
Die AUC beim NOAEL in männlichen (200 mg/kg) und weiblichen (100 mg/kg) Ratten betrugen ca. ≤0,15 x derjenigen im Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosis (2).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: FDA-Schwangerschaftskategorie D (2).
Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Efavirenz bei schwangeren Frauen. Durch ein antiretrovirales Schwangerschaftsregister für post-marketing Berichte wurden über 400 Schwangerschaften erfasst, in denen eine Efavirenz-Exposition, als Teil einer kombinierten antiretroviralen Behandlung, im ersten Trimester stattgefunden hat. In diesen Fällen konnte kein spezifisches Muster von Missbildungen festgestellt werden. In diesem Register wurde über eine kleine Anzahl von Neuralrohr-Defekten, inklusive Meningomyelozele, berichtet; die meisten dieser Berichte waren retrospektiv, ohne eine Kausalität festzulegen (1).
Nach anderen Angaben (2) wurden ab Juli 2010 einem antiretroviralen Schwangerschaftsregister prospektive Berichte über 792 Schwangerschaften mit Efavirenz-Exposition mitgeteilt, 718 davon mit Expositionen im ersten Trimester. Geburtsdefekte traten bei 17 unter 604 Lebendgeborenen auf (Expositionen im ersten Trimester) und bei 2 unter 69 Lebendgeborenen mit Expositionen im zweiten Trimester der Schwangerschaft. Bei einem Kind mit Exposition im ersten Trimester wurde ein Neuralrohrdefekt festgestellt (2). (Die Häufigkeit eines Neuralrohrdefekts in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5-1 Fällen pro 1.000 Lebendgeburten (3)). Ein Einzelfall mit Exposition im ersten Trimester betraf Befunde mit Bezug zu Anophthalmie. Es liegen 6 retrospektive Berichte mit Befunden vereinbar mit Neuralrohrdefekten vor, einschließlich Meningomyelozele, bei denen die Mütter gegenüber Efavirenz im ersten Trimester der Schwangerschaft exponiert waren. Obwohl ein kausaler Zusammenhang dieser Befunde mit der Anwendung von Efavirenz (Sustiva) nicht nachgewiesen ist, wurden ähnliche Defekte in präklinischen Studien mit Efavirenz beobachtet.
In (5) wird auf eine Metaanalyse von 16 Beobachtungskohorten mit Berichten über Schwangerschaftsausgänge bei Frauen mit Efavirenzexposition im ersten Trimester der Schwangerschaft eingegangen. Die Rate der Gesamtgeburtsdefekte war vergleichbar bei Frauen mit Efavirenz-Exposition (1132 Lebendgeborene) und Frauen mit efavirenzfreier Behandlung (7163 Geburten) (gepooltes relatives Risiko (RR) 0,87, 95% KI, 0,61-1,24, P=0,45). Über alle Geburten

(1256 Lebendgeborene mit Ersttrimesterexposition gegenüber Efavirenz) wurde ein Neuralrohrdefekt (Meningomyelozele) beobachtet mit einer Punktprävalenz von 0,08% (95% KI 0,002-0,44) innerhalb des Bereichs, der in der Allgemeinbevölkerung anzutreffen ist. In einer separaten Untersuchung in der Elfenbeinküste wurden keine kongenitalen Fehlbildungen bei 344 HIV-infizierten schwangeren Frauen festgestellt, die im Zeitraum einer auf Nichtnukleosidanalogen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) basierten antiretroviralen Therapie (213 mit Efavirenz und 131 mit Neviparin) schwanger wurden. In einer südafrikanischen Studie war die Prävalenz der gesamten Geburtsdefekte nicht signifikant verschieden zwischen 184 Frauen, die im Zeitraum einer Efavirenztherapie schwanger wurden, und 623 Frauen mit Efavirenzexposition im zweiten oder dritten Trimester (3,3% vs. 2,6% bzw. Prävalenzverhältnis 1,27, 95% KI 0,5-3,2). Die Zahl der Ersttrimesterexpositionen wird aber immer noch als zu gering angesehen, um einen signifikanten Anstieg von Fehlbildungen mit niedriger Inzidenz (Neuralrohrdefekte) auszuschließen.
Die Effekte von Efavirenz auf die embryo-fetale Entwicklung wurden an 3 nichtklinischen Spezies (Cynomolgusaffen, Ratten und Kaninchen) untersucht (2).
Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Cynomolgus-Affen, die Dosen erhielten, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, wurden Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet (3).
Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet (3). Bei Tagesdosen von 200 mg/kg wurde jedoch eine erhöhte fetale Resorption bei Ratten beobachtet. Die maximalen Plasmakonzentrationen und AUC-Werte bei trächtigen Ratten unter der obengenannten Efavirenzdosis entsprachen den Werten beim Menschen unter täglicher Einzeldosis von 600 mg (1).
Bei trächtigen Kaninchen war Efavirenz bei einer täglichen Dosierung von 75 mg/kg weder teratogen noch embryotoxisch. Mit der verwendeten Dosierung wurden Plasmaspiegel entsprechend einer Dosis von 600 mg/Tag bei Erwachsenen und etwa halb so hohe AUC-Werte erreicht (1).
Wie aus (2) hervorgeht, wurde Efavirenz an Ratten entweder während der Organogenese (Trächtigkeitstage 7 bis 18) oder von Trächtigkeitstag 7 bis zum Laktationstag 21 in Dosen von 50, 100 oder 200 mg/kg/Tag verabreicht. Bei Tagesdosen von 200 mg/kg wurde eine erhöhte frühe fetale Resorption beobachtet und Dosen von 100 mg/kg/Tag waren mit einer frühen neonatalen Sterblichkeit assoziiert. Die AUC beim NOAEL (50 mg/kg/Tag) in dieser Rattenstudie war 0,1x derjenigen im Menschen bei der der empfohlenen klinischen Dosis (2).
Bei trächtigen Kaninchen war Efavirenz bei einer täglichen Dosierung von 75 mg/kg über die Dauer der Organogenese (Trächtigkeitstage 6 bis 18) weder teratogen noch embryoletal. Die AUC beim NOAEL (75 mg/kg/Tag) der Kaninchen war 0,4x derjenigen im Menschen bei der der empfohlenen klinischen Dosis (2).
Efavirenz passiert die Plazentaschranke bei Ratten, Kaninchen und Zynomolgus-Affen. Bei diesen Tierarten entsprachen die fetalen Efavirenzblutspiegel den im mütterlichen Blut gemessenen Werten (1).
Efavirenz wird in die menschliche Milch ausgeschieden (5).

<u>Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:</u>

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Im Tierversuch wurden Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Beim Menschen hat sich dieses Risiko bisher nicht bestätigt, kann aber insbesondere für Fehlbildungen mit niedriger Inzidenz nicht ausgeschlossen werden.
Efavirenz ist gut plazentagängig. Im Tierversuch fanden sich bei humantherapeutischen Plasmakonzentrationen Hinweise auf Teratogenität. Von 20 pränatal exponierten Affen, wiesen drei Tiere unterschiedliche Fehlbildungen auf (Anenzephalie und unilaterale Anophtalmie; Mikrophthalmie; Gaumenspalte).
Auch beim Menschen wurden ZNS-Fehlbildungen nach intrauteriner Exposition beobachtet (z.B. 6). Dem Antiretroviral Pregnancy Registry liegen insgesamt sechs retrospektiv berichtete Fälle nach Efavirenz-Exposition vor: Vier Feten mit Myelomeningozele, sowie zwei Fälle mit Dandy-Walker-Syndrom (7). Gegen ein hohes teratogenes Risiko beim Menschen sprechen die prospektiv erfassten Erfahrungen zu Efavirenz des gleichen Registers. Bei 644 Frauen, die im 1. Trimenon exponiert

waren, wurden 17 Fehlbildungen registriert. Die entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,6%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Unter den prospektiv registrierten Fehlbildungen fand sich ein Kind mit einer Myelomeningozele. Ein weiteres Kind wies eine Anophthalmie, eine schwere Gesichtsspaltbildung und amniotische Schnürfurchen auf. Die bisherigen Erfahrungen sprechen zwar gegen ein deutlich erhöhtes Risiko für ZNS-Fehlbildungen, dennoch kann ein solches Risiko aufgrund der hierfür zu geringen Kohortengröße nicht ausgeschlossen werden.
Die meisten Autoren raten wegen des unklaren Risikos für ZNS-Fehlbildungen von einer Anwendung im 1. Trimenon ab.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: 50%
Bei 13 Kindern, deren Mütter täglich unter anderem 600 mg Efavirenz einnahmen, wurden durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 0,86 mg/l (0,4–1,5 mg/l) gemessen. Mit sechs Monaten hatten sich die Kinder altersentsprechend entwickelt (8).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Stocrin®; MSD (Wirkstoff: Efavirenz), Stand der Information: Oktober 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Drug package label “SUSTIVA (efavirenz) capsule, gelatin coated”, SUSTIVA (efavirenz) capsule, gelatin coated, SUSTIVA (efavirenz) tablet, film coated [Bristol-Myers Squibb Pharma Company], Revised: 09/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=53634

(3) European Medicines Agency, Product information, 13/07/2011 Stocrin -EMEA/H/C/000250 -WS/0116, Last updated: 25.07.2011. Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000250/WC500058946.pdf

(4) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). EFAVIRENZ ICRS, REVISION 01 14/08/2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=ICRS1411

(5) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(6) Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al.: Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002, 16: 299–300.

(7) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(8) Schneider S, Peltier A, Gras A, et al.: Efavirenz in human breast milk, mothers’, and newborns’ plasma. J Acquir Immune Defi c Syndr 2008; 48: 450–454.

8.3.5.2 Nevirapin (CAS-Nr.: 129618-40-2)

Die Bewertung von Nevirapin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Nevirapin	Kategorie 2	Begründung: Einstufung in „2“, da anhand der vorliegenden Daten nicht zu erkennen ist, ob der Wirkstoff als Tumor-promotor wirken kann. Im Tierversuch war er positiv; eine Kanzerogenität für den Menschen kann daher nicht ausge-schlossen werden. Fertilitätsminderung bei Versuchstieren.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Nevirapine, Viramune (1,4)

Applikation:
Oral

Dosierung:
In einer so genannten Einleitungsphase über 14 Tage beträgt die Dosis 200 mg (1 Tablette) täglich. Danach beträgt die Dosis eine Tablette zu 200 mg zweimal täglich (1). Außerdem ist eine Lösung mit 50mg/5ml verfügbar, welche ebenfalls mit 200mg 2mal täglich dosiert wird.

Einstufung von Nevirapin (CAS-Nr.: 129618-40-2) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R52-53

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 400
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: 1.282

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten (keine weitere Spezifizierung) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems hervorrufen. Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

In Toxizitätsstudien wurde kutane und lymphopoietische Toxizität bei Ratten und Hunden gefunden. Bei der Ratte ergaben sich Hinweise, dass die beobachteten Hautschäden und damit möglicherweise ebenfalls die klinisch nicht seltenen, zum Teil schwer verlaufenden Haut- und Leberreaktionen auf eine Bildung von Addukten in den Zielorganen der Toxizität mit Nevirapinmetaboliten und damit einer Induktion von immunotoxischen Reaktionen zurückgeführt werden können (Idiosynkrasie) (1). Tierstudien zeigten, dass Nevirapin in nahezu alle Gewebe verteilt wird und die Blut-Hirn-Schranke leicht passiert (4).

Einstufung von Nevirapin (CAS-Nr. 129618-40-2) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (7):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Kanzerogenitätsstudien erhöhte Nevirapin die Inzidenz von Lebertumoren bei Ratten (bei Dosen bis zu 35 mg/kg/Tag) und Mäusen (bei Dosen bis zu 750 mg/kg/Tag). Diese Befunde sind höchstwahrscheinlich auf die starke Leberenzym-Induktion von Nevirapin und nicht auf einen genotoxischen Wirkungsmechanismus zurückzuführen (1,3).
Nach (4) betrugen die Nevirapindosen in der zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen 0, 50, 375 oder 750 mg/kg/Tag. Die Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome war bei allen Dosen bei den Männchen und den zwei größten Dosen bei den Weibchen erhöht. In der zweijährigen Rattenstudie mit Dosen von 0, 3, 5, 17,5 oder 35 mg/kg/Tag wurde ein Zunahme hepatozellulärer Adenome bei den Männchen bei allen Dosen und bei den Weibchen in der höchsten Dosis gefunden. Die systemische Exposition (basierend auf AUC) war bei allen Dosen in den zwei Tierstudien niedriger als die im Menschen bei der Dosis von zweimal täglich 200 mg/kg. Der Mechanismus des kanzerogenen Potenzials ist nicht bekannt (4).

Nach (6) wird für die lebertumorerzeugenden Wirkung von Neviparin bei Mäusen und Ratten als wahrscheinlichste Ursache eine starke Induktion von Leberenzymen angenommen, wobei der Mechanismus als wenig relevant für den Menschen bewertet wird.

Mutagenität:
In Mutagenitätsuntersuchungen zeigte Nevirapin keine Anzeichen von mutagener oder klastogener Wirkung in einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen (1).
Die Untersuchungen beinhalteten mikrobielle Tests auf Genmutation (Ames: Salmonella Stämme und E. coli), Genmutationstests mit Säugetierzellen (CHO/HGPRT), zytogenetische Tests mit einer Zelllinie von Eierstockzellen des Chinesischen Hamsters und einen Mikronukleustest im Knochenmark der Maus nach oraler Verabreichung des Arzneimittels (4).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: In Fertilitätsstudien war die Fertilität (Hodenschädigung) reduziert. Reversibilität wurde vermutet, aber nicht gezeigt (1).
Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die eine systemische Exposition (basierend auf den AUC-Werten) liefern, die ungefähr der empfohlenen klinischen Dosis von Nevirapin entsprechen, eine Beeinträchtigung der Fertilität nachgewiesen (4).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: FDA-Schwangerschaftskategorie: B (4).
Nach (5) wurde dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Nevirapin gemeldet, um eine mindestens 2fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Nevirapin nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Ersttrimesterexposition gegenüber Neviparin betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 2,5% (25 unter 987 Geburten, 95% KI 1,6%-3,7%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (5).
Zudem traten bei 1044 dem amerikanischen „Antiretroviral Pregnancy Registry“ gemeldeten Expositionen im zweiten/dritten Trimester weder eine teratogene noch eine fetale bzw. neonatale Toxizität auf. Es liegen jedoch keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei schwangeren Frauen vor (1).
In reproduktionstoxikologischen Tierstudien konnten keine teratogenen Wirkungen nachgewiesen werden (1). Bei Anwendung von 50% höheren Dosen als die humantherapeutischen wurde (bei Ratten) eine Verminderung des Geburtsgewichts der Feten beobachtet. In reproduktionstoxikologischen Studien, die an trächtigen Ratten (25 mg/kg oral) und Kaninchen (100 mg/kg oral) durchgeführt wurden, konnte keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden (1).
Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie bei 10 HIV-1-infizierten schwangeren Frauen, die 5,8 Stunden (Medianwert) vor der Entbindung einmalig 100 oder 200 mg Neviparin oral erhielten, haben gezeigt, dass Nevirapin plazentagängig ist und in die Muttermilch übertritt (1).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Nevirapin ist gut plazentagängig. Im Tierversuch fanden sich keine Hinweise auf Teratogenität.
Auch beim Menschen sprechen die bisherigen Erfahrungen gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 1002 Frauen, die im 1. Trimenon exponiert waren, 26 Fehlbildungen registriert (8). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,6%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Nevirapin darf, wenn erforderlich, in der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte auf Grund des hohen Risikos der Resistenzentwicklung nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen eingesetzt werden.

Stillzeit:
Die Erfahrungen zur Stillzeit sind noch begrenzt, sprechen bisher aber gegen ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.
Pharmakokinetik: Relative Dosis: 17,8%; M/P-Quotient: 0,67; orale Bioverfügbarkeit: 90%
Bei voll gestillten Kindern, deren Mütter Nevirapin einnahmen, wurden subtherapeutische Plasmaspiegel nachgewiesen (9–10).

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Viramune®, BOEHRINGER INGELHEIM, Stand der Information: Januar 2010.
http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM). ANHYDROUS NEVIRAPINE CRS. Revised edition no: 3, Date: 30 / 11 / 2009.
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000520

(3) European Medicines Agency, Product information, Nevirapine Teva: EPAR-Product Information, last updated 26/07/2011, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
http://www.emea.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001119/WC500041898.pdf

(4) Drug package label "VIRAMUNE (nevirapine) suspension VIRAMUNE (nevirapine) tablet" [Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.], Revised: 05/2011.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=43587

(5) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(6) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001.
http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(7) Sigma-Aldrich, MSDS Nevirapin, Version 5.2 überarbeitet am 09.11.2011.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(8) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

(9) Mirochnick M, Thomas T, Capparelli E, et al.: Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(3): 1170–1176.

(10) Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, et al.: Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. J Infect Dis 2005; 192: 720–727.

8.3.6 HIV-Protease-Hemmer

Wirkungsmechanismus (1):
Angriffspunkt ist die posttranslationale Prozessierung (Inhibition der HIV-Protease, einer Aspartylprotease) → Die antiretrovirale Wirkung erfolgt durch kompetetive Hemmung viraler Proteasen, wodurch die Prozessierung viraler Polyproteinvorstufen gehemmt wird und unreife, nicht infektiöse Viruspartikel entstehen.
Zwar gehören auch wichtige humane Proteasen (z.B Rennin, Gastrin, Pepsin) zu den Aspartylproteasen, doch ist die Selektivität der HIV-Protease-Hemmer für das virale Enzym ausreichend hoch. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass das virale Enzym ein Homodimer ist, während humane Aspartylproteasen als monomere Proteine nur aus einer einzigen Aminosäurekette bestehen.

Die Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte für die Gruppe der HIV-Protease-Hemmer zu folgendem Ergebnis:

<table>
<tr><td rowspan="2">HIV-Protease-Hemmer</td><td>Kategorie 2</td><td rowspan="2">Begründung: 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.</td></tr>
<tr><td>Kategorie -</td></tr>
</table>

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Protease-Inhibitoren sind in der Regel nur gering plazentagängig. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Eine Therapie mit Protease-Inhibitoren kann zu einer gestörten Glukosetoleranz führen. Ob das Risiko für einen Gestationsdiabetes durch eine Exposition erhöht ist, kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht abschließend beurteilt werden.

Stillzeit:
In den Industrieländern wird bei einer HIV Infektion der Mutter generell vom Stillen abgeraten, um eine Infektion des Kindes zu vermeiden. Deswegen liegen zu antiretroviralen Stoffen kaum Erfahrungen für die Stillzeit vor. Es gibt aber bisher auch keine Hinweise auf ein nennenswertes Risiko für den gestillten Säugling.

Quelle:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.830-831.

8.3.6.1 Lopinavir (CAS-Nr.: 192725-17-0)

Die Bewertung von Lopinavir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Lopinavir	Kategorie 2 Kategorie -	Begründung: s. Gruppenbewertung

Lopinavir wird nur in Kombination mit Ritonavir vertrieben.

Handelsnamen:
Kaletra (1)

Applikation:
Oral.

Dosierung:
Empfohlene Gesamttagesdosis für Erwachsene: 800 mg Lopinavir/200 mg Ritonavir (1). Verfügbar sind Tabletten zu 100mg/25mg bzw. 200mg/50mg oder eine Lösung mit 400mg/100mg pro 5ml, welche 1mal oder 2mal täglich zur Nahrung eingenommen werden (6).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Lopinavir (CAS-Nr.: 192725-17-0) nicht ermittelt werden.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Die Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Lopinavir/Ritonavir in Mäusen lassen eine nicht genotoxische, mitogene Induktion von Lebertumoren erkennen, die im Allgemeinen als wenig relevant für die Risikoeinschätzung beim Menschen erachtet wird. Bei Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden keine Tumoren beobachtet (1,2).
Nach (3) wurde das kanzerogene Potenzial von Lopinavir/Ritonavir an Mäusen und Ratten mit oraler Sondenverabreichung des Arzneimittels über 104 Wochen untersucht. Dabei wurde eine erhöhte Inzidenz von gutartigen hepatozellulären Adenomen und eine Zunahme der kombinierten Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten bei Dosen beobachtet, die ca. 1,6-2x (Mäuse) und 0,5x (Ratten) der humanen Exposition (basierend auf AUC0-24h- Messungen) bei der empfohlenen Dosis von 400/100 mg Kaletra 2x täglich entsprachen. Eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz anderer gutartiger und bösartiger Neoplasmen wurde bei Mäusen oder Ratten durch die Verabreichung von Lopinavir/Ritonavir nicht verursacht (3,4).
Die alleinige Verabreichung von Ritonavir in Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten erzeugte bei männlichen Mäusen eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenzen von Adenomen und kombiniert von Adenomen und Karzinomen der Leber. Basierend auf AUC-Vergleichen entsprach die Exposition der Männchen bei der höchsten Dosis dem ca. 4fachen der Humandosis bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (400/100mg Kaletra, 2x täglich). Bei weiblichen Mäusen traten bei den getesteten Dosen keine kanzerogenen Effekte auf. Die höchste Dosis entsprach dem ca. 9fachen der Humandosis. Bei Ratten traten bei Dosen bis zum 0,7fachen der Humandosis (400/100 mg Kaletra, 2x täglich) keine kanzerogenen Effekte auf. Die Bedeutung der Befunde aus den Tierstudien ist unklar.
Nach (5) wird für die lebertumorerzeugenden Wirkung von Lopinavir/Ritonavir bei männlichen Mäusen eine mitogene Induktion angenommen, wobei ein nagetierspezifischer Kanzerogenesemechanismus vorliegt, der als wenig relevant für den Menschen bewertet wird.

Mutagenität:
In den bisher durchgeführten in vitro und in vivo Untersuchungen, wie dem Amestest, Mauslymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Lopinavir/Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen (1,2).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Tierstudien zeigten keinen Einfluss von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität. Daten vom Menschen hinsichtlich der Wirkung von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität sind nicht verfügbar (2).
Nach (3) erzeugte Lopinavir in Kombination mit Ritonavir in einem 2:1 Verhältnis keine Effekte auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten in Dosen von 10/5, 30/15 oder 100/50 mg/kg/Tag. Basierend auf AUC-Messungen betrugen die Expositionen bei den Ratten der höchsten Dosisgruppe das ca. 0,7fache für Lopinavir und das 1,8fache für Ritonavir im Vergleich zu den Expositionen beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (400/100 mg 2x täglich) (3).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: (Angaben für Kaletra: Lopinavir/Ritonavir): FDA-Kategorie C (3).
Es gibt keine geeigneten und kontrollierten Studien von Kaletra bei schwangeren Frauen.

Nach (4) wurde dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Lopinavir/Ritonavir gemeldet, um eine mindestens 2fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Lopinavir/Ritonavir nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Ersttrimesterexposition gegenüber Lopinavir/Ritonavir war die Prävalenz von Geburtsdefekten 2,2% (16 unter 738 Geburten, 95% KI 1,2%-3,5%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (4).
Über Embryofetotoxizität (Fehlgeburt, verringerte fetale Lebensfähigkeit, verringertes fetales Körpergewicht, höhere Häufigkeit von Skelettveränderungen) und postnatale Entwicklungstoxizität (verringerte Überlebensfähigkeit der Jungen) wurde bei Ratten nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere berichtet. Die systemische Exposition von Lopinavir/Ritonavir bei toxischen Dosen für die Muttertiere und für die Entwicklung war niedriger als die empfohlene therapeutische Exposition am Menschen (1,2).
Keine behandlungsbezogenen Fehlbildungen wurden beobachtet, nachdem Lopinavir in Kombination mit Ritonavir an trächtige Ratten oder Kaninchen appliziert worden war. Bei Ratten, denen maternaltoxische Dosen (100 mg Lopinavir/50 mg Ritonavir/kg/Tag) verabreicht worden waren, trat Embryofetotoxizität auf. Basierend auf AUC-Messungen lagen die Arzneimittelexpositionen bei der toxischen Dosis ca. 0,7x (Lopinavir) und 1,8x (Ritonavir) höher als die Expositionen des Menschen bei therapeutischen Dosen (400/100 mg 2xtäglich) (4).
An Kaninchen wurden bei maternal toxischen Dosen keine embryonale und fetale Entwicklungstoxizität beobachtet. Basierend auf AUC-Messungen lagen die Arzneimittelexpositionen bei den toxischen Dosen ca. 0,6x (Lopinavir) und 1,0x höher (Ritonavir) als die Expositionen des Menschen bei therapeutischen Dosen (400/100 mg, 2xtäglich) (4).
Lopinavir passiert die menschliche Plazenta, in einer Studie wurde ein durchschnittliches Verhältnis der Lopinavirkonzentration in Nabelschnurblut zu müttlerlichem Plasma bei der Geburt von 0,2 ± 0,13 festgestellt (4).
Studien an Ratten zeigten, dass Lopinavir in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel auch in die Muttermilch des Menschen übergeht (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Lopinavir ist nur gering plazentagängig (7). Im Tierversuch wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Allerdings fanden sich nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere embryo- bzw. fetotoxische Effekte. Eine erhöhte Rate an Fehlgeburten, verminderte Lebensfähigkeit, verringertes Körpergewicht und Ossifikationsstörungen wurden beobachtet.
Die bisherigen Erfahrungen beim Menschen sprechen gegen ein relevantes embryo- oder fetotoxisches Risiko. Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 816 Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, 18 Fehlbildungen registriert (8). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,2%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Lopinavir darf, wenn erforderlich, in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:
Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zu Lopinavir in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Keine Angabe

Quellen:
(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Kaletra® Filmtabletten/Sirup, ABBOTT, Stand der Information: Juni 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) European Medicines Agency, Kaletra, EPAR-Summary for the public, last updated: 10.3.2011, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf

(3) Drug package label KALETRA (lopinavir and ritonavir) tablet, film coated [PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.], Revised: 03/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=55375

(4) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(5) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001. http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(6) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Kaletra 100mg/25mg Filmtabletten, Abbott Laboratories Limited, Februar 2012; Fachinformation Kaletra 200mg/50mg Filmtabletten, Abbott Laboratories Limited, Februar 2012; Fachinformation Kaletra (80 mg + 20mg)/ml Lösung zum Einnehmen, Abbott Laboratories Limited, Februar 2012.

(7) Gingelmaier A, Kurowski M, Kastner R et al: Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery. AIDS 2006; 20:1737–4173.

(8) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

8.3.6.2 Ritonavir (CAS-Nr.: 155213-67-5)

Die Bewertung von Ritonavir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ritonavir	Kategorie 2 Kategorie -	Begründung: s. Gruppenbewertung

Handelsnamen:
Norvir (1)
Kombipräparat mit Lopinavir : Kaletra

Applikation:
Oral.

Dosierung:
600 mg zweimal täglich (1). Es stehen Kapseln mit 100mg oder eine Lösung mit 600mg/7,5ml zur Verfügung (7).

Einstufung von Ritonavir (CAS-Nr. 155213-67-5) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xi; R36

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 2.500
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:

Die Substanz kann Blutkrankheiten (keine weitere Spezifizierung) verursachen oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern sowie gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Störungen des Nervensystems hervorrufen.

Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Keine Daten verfügbar

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten lassen ein für diese Arten spezifisches Tumorpotenzial erkennen, welches für den Menschen aber als nicht relevant angesehen werden kann (3).
Nach (5) wurde bei männlichen Mäusen eine dosisabhängige Zunahme sowohl von Adenomen und kombiniert Adenomen und Karzinomen der Leber bei Dosen von 50, 100 oder 200 mg/kg/Tag beobachtet, basierend auf AUC betrug die Exposition männlicher Mäuse bei der höchsten Dosis das ca. 0,3fache derjenigen männlicher Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (600 mg, 2x täglich). Keine kanzerogenen Effekte wurden bei weiblichen Mäusen beobachtet, die bei der höchsten Dosis ca. 0,6fach den Expositionen weiblicher Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis ausgesetzt waren. Keine kanzerogenen Effekte traten bei Ratten bei Dosen von 7, 15 oder 30 mg/kg/Tag auf, die bis 6% der empfohlenen therapeutischen Humandosis entsprachen (4,5). Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen sind unklar (4).
Nach (6) wird für die lebertumorerzeugenden Wirkung von Ritonavir bei männlichen Mäusen eine Induktion mikrosomaler Enzyme angenommen, wobei der nagetierspezifische Kanzerogenesemechanismus als nicht relevant für den Menschen bewertet wird.

Mutagenität:
In den bisher durchgeführten In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen, wie dem Amestest mit S. typhimurium und E. coli, Mauslymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Ritonavir weder als mutagen nach als klastogen (3).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Bei Ratten erzeugten Dosen von 40% (Männchen) und 60% (Weibchen) der therapeutischen Dosis des Menschen keine Effekte auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität. Die Verabreichung höherer Dosen war aufgrund ihrer hepatotoxischen Wirkung bei den Nagetieren nicht angebracht (5).
Entwicklungstoxizität/ Teratogenität: FDA-Schwangerschaftskategorie B (4, 5).
Eine begrenzte Anzahl (> 800) Frauen war während der Schwangerschaft Ritonavir ausgesetzt; davon < 300 während des ersten Trimesters. Dabei beziehen sich die Daten größtenteils auf Ritonavir-Expositionen in Kombinationstherapie und nicht auf therapeutische Ritonavir-Dosen, sondern auf niedrigere Dosierungen wie zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren. Die limitierten Daten weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten, verglichen mit der beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern, hin (3).
Nach (5) wurde dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Ritonavir gemeldet, um eine mindestens 2fache Zunahme allgemeiner Geburtsdefekte nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Ritonavir nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Erststrimesterexposition gegenüber Lopinavir/Ritonavir betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 2,4% (33 unter 1401 Geburten, 95% KI 1,6%-3,3%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (5).
Bei trächtigen Ratten oder Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung von Ritonavir beobachtet (5). Tierexperimentelle Daten zeigten eine Reproduktionstoxizität (3). Die in Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, reduziertes fetales Körpergewicht, Verzögerungen der Ossifikation und viszerale Veränderungen einschließlich verzögerter Hodensenkung) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosis auf.
Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryoletalität, verminderte Wurfgröße und reduziertes fetales Körpergewicht) trat bei einer maternal toxischen Dosis auf (3).

Nach (5) betrugen die mit Entwicklungstoxizität (u.a. frühe Resorptionen, Entwicklungsvariationen wie gewellten Rippen und vergrößerten Fontanellen) assoziierten Dosen im maternal toxischen Bereich 30% der menschlichen therapeutischen Exposition. Eine leichte Zunahme von Kryptorchismus wurde bei Ratten mit Dosen beobachtet, die 22% der menschlichen therapeutischen Exposition betrugen.
Bei Kaninchen wurde Entwicklungstoxizität - assoziiert mit maternal toxischen Effekten - bei Dosen beobachtet, die bezogen auf die Körperoberfläche das 1,8fache der humantherapeutischen Exposition entsprachen (5).
Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung in die Milch wurde nicht in Tierversuchen untersucht, jedoch zeigte eine an Ratten durchgeführte Studie einige Wirkungen auf die Entwicklung der Nachkommenschaft während der Laktation, die mit der Ausscheidung von Ritonavir in die Milch bei dieser Tierart in Zusammenhang zu bringen sind (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Ritonavir ist nur gering plazentagängig (8). Im Tierversuch wurde kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Allerdings fanden sich nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere embryo- bzw. fetotoxische Effekte. Eine erhöhte Abortrate, verringertes Körpergewicht, Ossifikationsstörungen und Kryptorchismus wurden beobachtet.
Die bisherigen Erfahrungen beim Menschen sprechen gegen ein relevantes embryo- oder fetotoxisches Risiko. Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 1567 Frauen, die im ersten Trimenon exponiert waren, 35 Fehlbildungen registriert (9). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,2%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung des Basisrisikos für große Fehlbildungen statistisch auszuschließen.
Ritonavir darf, wenn erforderlich, in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit:
Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zu Ritonavir in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Keine Angabe

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Norvir, Abbott. Stand der Information: September 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittel und Gesundheitspflege (EDQM), RITONAVIR CRS, Revised edition no: 3, Date: 30 / 11 / 2009. http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000714

(3) European Medicines Agency, Product information, 31/03/2011, Norvir -EMEA/H/C/000127 -IA/0105, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf

(4) Drug package label “NORVIR (ritonavir) tablet , NORVIR (ritonavir) solution” [Abbott Laboratories], Revised: 08/2011. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=49822

(5) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(6) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001. http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(7) Rote Liste; http://www.rote-liste.de, Fachinformation Norvir 100mg Filmtabletten, Abbott Laboratories Limited, Dezember 2011; Fachinformation Norvir® 80 mg/ml Lösung, Abbott Laboratories Limited, Dezember 2011.

(8) Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, et al.: Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 835–838.

(9) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

8.3.6.3 Atazanavir (CAS-Nr.: 198904-31-3)

Die Bewertung von Atazanavir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Atazanavir	Kategorie 2 Kategorie -	Begründung: s. Gruppenbewertung

Handelsnamen:
Reyataz (1)

Applikation:
Oral.

Dosierung:
Die empfohlene Dosierung ist 300 mg bei gleichzeitiger Einnahme von 100 mg Ritonavir (s.V.6.2.) einmal täglich. Ritonavir dient als ‚Booster' der Pharmakokinetik von Atazanavir. Zur Verfügung stehen Kapseln zu 150mg/-200mg/-300mg. (7)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Atazanavir (CAS-Nr.: 198904-31-3) nicht ermittelt werden.

Daten zur Toxikologie:
Die Toxizitätstestung von Atazanavir (Mehrfachdosierung) wurde bei Ratten in Studien über 2 Wochen bis zu 6 Monaten durchgeführt, bei Hunden in Untersuchungen über 2 Wochen bis zu 9 Monaten. Die mit Atazanavir assoziierten Befunde beschränkten sich hauptsächlich auf die Leber und umfassten Erhöhungen des Serum-Bilirubins in beiden Spezies und der Leberenzyme in Hunden, hepatozelluläre Vakuolisierung und Hypertrophie bei Ratten. Diese Leberveränderungen wurden bei systemische Expositionen gegenüber Atazanavir (AUC) beobachtet, die 0,4 bis 4x bei Ratten und 0,2 bis 20x bei Hunden höher waren als bei Menschen, die 400 mg der Verbindung einmal täglich erhielten.
Bei Mäusen wurden zytotoxische Leberveränderungen (erhöhte Transaminase-Werte bei Männchen; erhöhte Transaminase-Werte und Einzelzellnekrosen bei Weibchen) bei Dosen gefunden, die äquivalent bzw. 12x höher waren als bei Menschen, welche eine 1× tägliche Dosis von 400 mg erhielten. Serum-Cholesterin und Blutglukose waren bei Ratten minimal bis leicht erhöht, nicht jedoch bei Mäusen oder Hunden (3).
In In-vitro-Studien wurde der geklonte humane Herz-Kalium-Kanal (hERG) bei einer Atazanavir-Konzentration (30 µM), die dem 30fachen der freien Wirkstoffkonzentration von Cmax beim Menschen entspricht, um 15% gehemmt. Ähnliche Atazanavir-Konzentrationen führten in einer Untersuchung von Purkinje-Fasern bei Kaninchen zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials (ADP 90) um 13%.
Veränderungen des Elektrokardiogramms (Sinus-Bradykardie, Verlängerung des PR-und QT-Intervalls sowie des QRS-Komplexes) wurden nur in einer initialen, 2-wöchigen oralen Toxizitätsstudie an Hunden beobachtet. Die nachfolgenden oralen Toxizitätsstudien an Hunden über 9 Monate zeigten keine arzneimittelbedingten Veränderungen des Elektrokardiogramms (1).
In einer In-vitro Studie wurde mit Rinder-Hornhäuten das Potenzial von Atazanavir in Bezug auf Augenirritationen untersucht. Dabei wurden vermehrt Hornhauttrübungen festgestellt, was auf ein mögliches okuläres Irritationspotenzial von Atazanavir bei direktem Kontakt mit dem Auge hinweist (1).

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In Langzeit-Kanzerogenitätsstudien mit Atazanavir an Mäusen und Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz gutartiger Leberadenome nur bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die erhöhte Inzidenz benigner Leberadenome bei weiblichen Mäusen ist wahrscheinlich Folge der, in Form von Einzelzellnekrosen, auftretenden zytotoxischen Leberveränderungen und wird für den Menschen in der beabsichtigten (therapeutischen) Dosierung als wenig relevant angesehen. Atazanavir zeigte weder bei männlichen Mäusen noch bei Ratten kanzerogene Veränderungen (1, 4).
Nach (2) wurden Kanzerogenitätsstudien an Mäusen mit Dosen von 20, 40, und 80 mg/kg/Tag (Männchen) und 40, 120, und 360 mg/kg/Tag (Weibchen) durchgeführt. Bei den weiblichen Mäusen wurde in der höchsten Dosisgruppe eine Zunahme benigner hepatozellulärer Adenome festgestellt (2). Die systemische Exposition (AUC) beim NOAEL (no observable adverse effect level) der Weibchen (120 mg/kg) war 2,8x und die der Männchen (80 mg/kg) 2,9x höher als die Exposition von Menschen bei der klinischen Dosis (300 mg/Tag Atazanavir, geboostert mit 100 mg/Tag Ritonavir) (5).
Keine Zunahme von Tumoren wurde bei Weibchen der niedrigeren Dosisgruppen oder bei männlichen Mäusen bei allen Dosen beobachtet (2). Bei Ratten erzeugten Dosen von 100, 350 und 1200 mg/kg/Tag keine Zunahme von Tumoren, die AUC von bis zu ca. 1,1x (Männchen) und 3,9x (Weibchen) der Humanexposition entsprechen (5). Die klinische Bedeutung der benignen hepatozellulären Adenome bei den Mäusen ist unklar, da diese erst bei Dosen auftraten, die signifikante Leberschäden verursachen (2).
Nach (6) soll die lebertumorerzeugende Wirkung von Atazanavir bei weiblichen Mäusen sekundär nach zytotoxischen Leberveränderungen auftreten und beim Menschen bei therapeutischen Atazanavirexpositionen nicht relevant sein.

Mutagenität:
Atazanavir war im Amestest negativ, führte aber in vitro mit und ohne Stoffwechselaktivierung zu Chromosomenaberrationen. Bei In vivo Studien an Ratten induzierte Atazanavir keine Mikrokerne im Knochenmark, keine DNA Schäden im Zwölffingerdarm (comet assay) und war ebenfalls negativ im UDS-Test in der Leber bei Plasma- und Gewebekonzentrationen, die höher waren als jene, die in vitro klastogen waren (1).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten veränderte Atazanavir den Östruszyklus, ohne dass das Paarungsverhalten oder die Fertilität beeinflusst wurden (1).
Nach (5) wurden bei systemischen Expositionen (AUC), die das 0,9fache (männliche Ratten) oder 2,3fache (weibliche Ratten) der klinischen Dosis erreichten (300 mg/kg mit 100 mg/kg Ritonavir), keine signifikanten Effekte auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung beobachtet (5).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: Schwangerschaft: FDA-Kategorie B (5).
Nach (3) wurde dem “Antiretroviral Pregnancy Registry” eine genügende Anzahl von Ersttrimesterexpositionen gegenüber Atazanavir gemeldet, um eine mindestens 2fache Zunahme allgemeiner Geburtsfehler nachzuweisen. Solche Zunahmen wurden mit Atazanavir nicht beobachtet. Unter den dem “Antiretroviral Pregnancy Registry“ berichteten Fällen mit Ersttrimesterexposition gegenüber Atazanavir betrug die Prävalenz von Geburtsdefekten 2,4% (12 unter 502 Geburten, 95% KI 1,2%-4,1%) verglichen mit 2,7% Gesamtprävalenz in der U.S.-Bevölkerung, basierend auf Surveillances des CDC (5).
In einigen – aber nicht allen Studien – traten neonatale Erhöhungen des Bilirubins bei Kindern von Müttern auf, die während der Schwangerschaft mit Atazanavir behandelt worden waren (3).
Hypoglykämie (Glucose <40 mg/dL), die nicht einer maternalen Glucoseintoleranz, schweren Geburt oder Sepsis zugeordnet werden konnte, wurde bei 3 unter 38 Atazanavir-exponierten Kindern am ersten Lebenstag diagnostiziert (3).
Bei Ratten oder Kaninchen wurden bei maternal toxischen Dosen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei trächtigen Kaninchen wurden großflächige Läsionen am Magen und im Darm bei den toten und sterbenden Tieren beobachtet. Diese traten in maternalen Dosierungen auf, die 2 und 4fach über der höchsten Dosis lagen, die in der entscheidenden Embryotoxizitätsstudie gegeben wurde. In Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten führte Atazanavir in maternal toxischen Dosen zu einer vorübergehenden Verminderung des Körpergewichts der Nachkommenschaft. Die systemische Atazanavir-Exposition war bei Dosen, die zu maternal toxischen Effekten führten, mindestens so groß wie oder etwas größer als die bei Menschen, denen 400 mg einmal täglich gegeben wurde (4).

Bei Studien an Frauen, die während ihrer Schwangerschaft eine Atazanavir/Ritonavir-Kombinationstherapie erhielten, betrug die mediane Atazanavirkonzentration im Nabelschnurblut bei der Entbindung 13%–21% der mütterlichen Serumspiegel (3).
Studien bei Ratten haben gezeigt, dass Atazanavir in die Milch sezerniert. Bei einer Studie mit 3 Frauen betrug das mediane Verhältnis der Atazanavirkonzentration in der Muttermilch zum Plasmaspiegel 13% (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Hoher Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Atazanavir ist gering plazentagängig (8–9). Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität gefunden. Lediglich in maternal toxische Dosen wurden embryotoxische Effekte beobachtet.
Die Erfahrungen beim Menschen zeigten ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Im Antiretroviral Pregnancy Registry wurden bei 576 Frauen, die im 1. Trimenon exponiert waren, zwölf Fehlbildungen registriert (10). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 2,1%, welche mit der Fehlbildungsrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Die Erfahrungen reichen aus, um eine Verdopplung der spontanen Fehlbildungsrate statistisch auszuschließen. Da Atazanavir durch Hemmung der Uridin-Glucuronosyl-Transferase den Abbau des direkten Bilirubins vermindern kann, besteht zumindest theoretisch ein Risiko für eine Bilirubinerhöhung beim Neugeborenen. Bisherige Erfahrungen sprechen gegen ein hohes Risiko, reichen aber für eine abschließende Beurteilung nicht aus (1–2).

Stillzeit:
Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zu Atazanavir in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Keine Angabe

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, Reyataz®, BRISTOL-MYERS SQUIBB, Stand der Information: Juli 2010. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) PRODUCT MONOGRAPH REYATAZ (atazanavir sulfate), Bristol-Myers Squibb Canada, Date of Preparation: December 3, 2003, Date of Revision: 06 November 2009. http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/Reyataz_EN_PM.pdf

(3) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf

(4) Product information 23/08/2012 Reyataz -EMEA/H/C/000494 -II/0082, ANNEX I
Summary of product characteristics: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf

(5) Drug package label “REYATAZ (atazanavir sulfate) capsule, gelatin coated” [E.R. Squibb & Sons, L.L.C.], Revised: 10/2011.
http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=54237&CFID=70673803&CFTOKEN=8c65c341534e6739-CA70033A-D87D-CC4D-1ACD3E8C5205A944&jsessionid=ca3091e8efd01b6e5d72#section-14.1

(6) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Regul. Toxicol. Pharmacol. (2011), doi:10.1016/j.yrtph.2011.04.001.
http://www.granzer.biz/content/Carcino_in_rodent_pharmaceuticals_Friedrich_Olejniczak2011.pdf

(7) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation REYATAZ® 150mg/ 200mg/ 300mg Hartkapseln, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, August 2012.

(8) Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al.: Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 56(5): 412–419.

(9) Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al.: Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. AIDS 2007; 21(18): 2409–2415.

(10) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

8.3.7 HIV-Integrase-Hemmer

Wirkungsmechanismus (1):

Hemmung der HIV-Integrase und damit der Integration der viralen DNA in das Wirtszellgenom → Die Integration der viralen DNA in das Wirtszellgenom beginnt bei Retroviren mit der Bildung eines sog. Präintegrationskomplexes, bei dem die Integrase im Zytoplasma an am Ende gelegene Abschnitte der viralen DNA bindet. Nach Abspaltung von Dinukleotiden an beiden Enden der viralen DNA und Produktion neuer 3`Hydroxylenden (Prozessierung) durch die Integrase wird der Komplex in den Zellkern geschleust. Die Integrase, die Endonuklease- und Nukleotidyltransferase-Aktivität besitzt, bindet an die Wirts-DNA und katalysiert die irreversible kovalente Bindung des viralen DNA-Stranges an die Wirts-DNA („Strangtransfer“).

Raltegravir ist der erste Integrase-Strangtransfer-Inhibitor, der die katalytische Aktivität der Integrase von HIV-1 und HIV-2 und damit die Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom blockiert.

Anm.: Aus der Gruppe der HIV-Integrase-Hemmer wurde lediglich Raltegravir einer Bewertung unterzogen, daher ist eine Gruppenbewertung nicht möglich.

Quelle:

(1) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012, S.834.

8.3.7.1 Raltegravir (CAS-Nr.: 518048-05-0)

Die Bewertung von Raltgravir anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Raltegravir	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Isentress (1)

Applikation:
Oral.

Dosierung:
Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 400 mg in oraler Verabreichung (1).

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Raltegravir (CAS-Nr.:518048-05-0) nicht ermittelt werden.

Toxizität:
Nach (2) wurden die nichtklinischen Studien mit Raltegravir, einschließlich konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Entwicklungstoxizität mit Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt. Danach ließen die Wirkungen bei Expositionsspiegeln, die weit über den klinischen Expositionsspiegeln lagen, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Kanzerogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2x 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumoren (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag bzw. 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein. und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.
Beim NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2x 400 mg/Tag (2).

Mutagenität:
Weder mikrobielle In-vitro-Mutagenesetests (Ames), noch alkalische In-vitro-Elutionsassays auf DNA-Bruch oder In-vitro- sowie In-vivo-Studien zur Chromosomenaberration ergaben Hinweise auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ (2).

Reproduktionstoxizität:
Fertilität: Raltegravir erzeugte keine nachteiligen Effekte auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten bei Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag, was Expositionen entspricht, die 3x höher sind als die Expositionen bei der empfohlenen therapeutischen Erwachsenendosis (4).
Entwicklungstoxizität/Teratogenität: Schwangerschaft: FDA-Kategorie C (3).
Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (2).
In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC0-24Std) entsprechen, festgestellt. Beim 3,4fachen der humanen Exposition von 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC0-24Std) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet (2).
Nach (3) wurden Studien zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen mit oralen Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag und an Ratten mit oralen Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Studie zur Reproduktionstoxizität wurde mit einer prä-, peri-, und postnatalen Evaluation durchgeführt Die höchsten Dosen erzeugten systemische Expositionen bei diesen Spezies, die ca. 3 bis 4fach höher lag als die Exposition bei der empfohlenen therapeutischen Dosis. Sowohl bei den Kaninchen als auch bei den Ratten wurden keine behandlungsbezogenen Effekte auf das embryonale/fetale Überleben oder die Fetalgewichte beobachtet, außerdem keine viszeralen oder skelettalen Veränderungen bei den Kaninchen. Behandlungsbezogene Zunahmen im Vergleich zu den Kontrollen betrafen überzählige Rippen bei den Ratten der 600 mg/kg/Tag-Dosisgruppe, die Expositionen ergaben, die 3x höher waren als die empfohlene Humandosis (3).
Ein Plazentatransfer des Arzneimittels wurde bei Ratten und Kaninchen nachgewiesen (3).
Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3x höher als im maternalen Plasma (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Raltegravir ist plazentagängig (5).Tierexperimentell wurde bei humantherapeutischen Dosen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gesehen. Es fand sich jedoch eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die etwa dem 4,4fachen

der beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosis entsprachen. Beim Menschen liegen bisher nur Einzelfallberichte zur Anwendung in der Schwangerschaft vor (z.B. 6–7), aus denen sich keine Hinweise auf embryo- oder fetotoxische Effekte ergaben. Diese Erfahrungen reichen nicht aus, um ein Risiko auszuschließen.

Stillzeit:
Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zu Raltegravir in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Keine Angabe

Quellen:

(1) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Isentress®, MSD. Stand der Information: Juli 2009. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(2) European Medicine Agency, Product information 18/08/2011, Isentress -EMEA/H/C/000860 -N/0023, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf

(3) Drug package label "ISENTRESS (raltegravir) tablet, film coated" [State of Florida DOH Central Pharmacy], Revised: 08/2010. http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22392

(4) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States September 14, 2011; Revisions to the May 24, 2010.

(5) McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al.: High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. AIDS 2010; 24(15): 2416–2418.

(6) Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, Rieger A, Zangerle R. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. Int J STD AIDS. 2011 Jun; 22(6): 358-360.

(7) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Available from URL: www.APRegistry.com.

8.4 Antiseptika

8.4.1 Ethacridinlactat (CAS-Nr. 1837-57-6)

Die Bewertung von Ethacridinlactat anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Ethacridinlactat	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Ethacridin, Metifex, Neo Chinosol, Rivanol (1), Rivanollösung
Kombipräp. mit Tannin-Eiweiß: Siandra, Tannacomp

Applikation:
Oral, Dermal

Dosierung:
Oral werden reine und Kombinationspräparate mit bis zu 3mal 200mg pro Tag verwendet. Äußerlich werden Lösung von 0,025 bis 0,1% eingesetzt (4).

Einstufung von Ethacridinlactat (CAS-Nr. 1837-57-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (2):

Kennzeichnung:
Xi; R36/37/38

Letale Dosis:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Erbrechen, gastrointestinale Störungen

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen.

Einstufung von Ethacridinlactat (CAS-Nr. 1837-57-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (3):

Kennzeichnung:
Xi, R36, 37, 38

Einstufung nach CLP-Verordnung:

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-315, H-319, H-335

Nach (1) liegen Daten zur Resorption von Ethacridinlactat über Haut und Wundflächen nicht vor. Nach tierexperimentellen Daten werden nicht mehr als 0,1 % von oral appliziertem Ethacridinlactat aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die letale Dosis bei der Maus bei oraler Gabe von Ethacridinlactat liegt zwischen 3,18 und 5,36 g/kg, bei der Ratte zwischen 1,8 und 3,4 g/kg.
Ein 4 Wochen dauernder Fütterungsversuch mit Ethacridinlactat (Tierspezies nicht angegeben) ergab für eine Dosis von 12 mg/kg keine Nebenwirkungen und für eine Dosis von 36 und 110 mg/kg eine geringfügige Aktivierung des exokrinen Pankreasparenchyms.
Der letale Bereich lag bei Dosen über 110 mg/kg.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor (1).

Mutagenität:
Ethacridinlactat wurde keiner ausreichenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige In-vitro-Untersuchungen an Prokaryonten verliefen positiv und ergeben deutliche Hinweise auf ein mutagenes Potenzial, wie dies bereits für andere Acridinderivate nachgewiesen wurde (1).

Reproduktionstoxizität:
Es liegen keine Studien zur Reproduktionstoxizität vor. Erfahrungen über die Sicherheit beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine differenzierte Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.
Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität vor. Auch zur oralen oder topischen Anwendung beim Menschen in der Schwangerschaft gibt es keine Veröffentlichungen. Bei oraler Anwendung erscheint aufgrund der geringen Resorption ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko unwahrscheinlich. Daten zur Resorption von Ethacridinlactat über Haut und Wundflächen liegen nicht vor.
Mehrere asiatische Veröffentlichungen beschreiben die Applikation von Ethacridinlactat direkt in die Amnionhöhle zum Abbruch einer Schwangerschaft im 2. Trimenon. Diese Form der Anwendung ist in Deutschland nicht üblich.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Ethacridinlactat in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Orale Bioverfügbarkeit: minimal
Aufgrund der geringen Resorption ist mit einem relevanten Übergang zum gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:

(1) Fachinformation Rivanol®, Dermapharm, Stand der Information: Dezember 2007. http://www.malteser.de/56.Apotheke/56.02.Arzneimittelliste/Fachinformationen/001832.pdf

(2) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. Revised edition no: 3, Date: 14 / 12 / 2009. ETHACRIDINE LACTATE MONOHYDRATE CRS http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=E1840000

(3) Sigma-Aldrich, MSDS 6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation Rivanol 0,1g/ 1g Dermapharm AG, August 2010, Fachinformation Rivanol Lösung 0,1 %, Dermapharm AG, Dezember 2008, Fachinformation Rivanol Salbe, 2 mg/g, Dermapharm AG, Dezember 2011.

8.4.2 Nitrofural (Nitrofurazon) (CAS-Nr. 59-87-0)

Die Bewertung von Nitrofural (Nitrofuracon) anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Nitrofural (Nitrofuracon)	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Furacin-Sol

Applikation:
Dermal

Dosierung:
Zur Wundbehandlung wird Furacin-Sol als 0,2 % Salbe 1-3 mal täglich angewendet. Die Salbe sollte nicht länger als 3-10 Tage angewendet werden. (6)

Einstufung von Nitrofural (CAS-Nr. 59-87-0) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (1):

Kennzeichnung:
Xn; R22

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: 590
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Effekte auf das Nervensystem, Depression des respiratorischen Systems, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, gastrointestinale Störungen, Erbrechen, Benommenheit.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion verursachen.

Nach (2) ist beim Menschen eine allergische Kontaktdermatitis die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung nach topischer Anwendung von Nitrofurazon. Sie tritt bei ungefähr 1% der behandelten Patienten auf.

In Studien zur akuten Toxizität wurden für Nitrofurazon orale LD50-Werte für die Ratte von 590 – 800 mg/kg und für die Maus von 300-600 mg/kg beschrieben (2,3).

Einstufung von 5-Nitro-2-furfuralsemicarbazon(CAS-Nr. 59-87-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07; Signalwort „Achtung“
H-302, H-317

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Nitrofurazon führte bei Tieren zu Tumoren der Mamma sowie der Ovarien. Bei Ratten führte die Verabreichung von hohen p.o. Dosen Nitrofurazon zu Brustdrüsentumoren (2).
Auf der 40. JECFA Sitzung 1992 (JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) wurde insbesondere wegen der tumorigenen Eigenschaften von Nitrofurazon festgestellt, dass keine für Verbraucher "annehmbare Tagesdosis" (ADI) für diesen Stoff festgelegt werden kann (4).

Mutagenität:
Nach (3) war Nitrofural in der Mehrzahl der In-vitro-Tests auf Vorwärtsmutationen in Bakterien, Hefen und Säugerzellen positiv. Positive Ergebnisse wurden ebenfalls beobachtet in Tests auf DNA-Schäden in Bakterien und Säugerzellen in vitro, in In-vitro-Studien auf klastogene Effekte in Eierstock- oder Knochenmarkzellen von Chinesischen Hamstern sowie humanen Lymphozyten. Jedoch erwiesen sich In-vivo-Studien zur klastogenen Aktivität von Nitrofural im Knochenmark von Chinesischen Hamstern oder Ratten negativ. Nach (3) weist dies darauf hin, dass Nitrofural in vitro genotoxisch, aber in vivo nicht genotoxisch ist.
Nach (2) verursachte Nitrofurazon bei Zugabe von Cytochrom P450-Reduktase eine Cu2+-vermittelte Schädigung der markierten 32P-5'-End-DNA-Fragmente von menschlichen Genen. Die DNA-Schädigung konnte durch Katalase sowie Bathocuproin gehemmt werden. Die Schädigung der DNA wird hauptsächlich an der 5'-ACG-3'-Sequenz induziert; ein Hotspot des p53-Gens. Vermutlich seien demnach Nitrofural-Metaboliten bei der Tumorinitiation über eine oxidative DNA-Schädigung involviert. Danach steigert Nitrofural die Zellproliferation, was zur Förderung und/oder dem Fortschreiten der Karzinogenese führe.
Unter hypoxischen Verhältnissen erhöht Nitrofurazon die Anzahl der Brüche der einzelsträngigen DNA in Säugerzellen. Bei Nitrofural--induzierten DNA-Schädigungen in Escherichia coli ist die Nukleotidexzision ein vorherrschender Reparaturmechanismus (2)

Reproduktionstoxizität:
Die p.o. Verabreichung von täglich 30 mg/kg (oder noch höhere Dosen) an Ratten über 1 Jahr führte zu einer Hemmung der Spermatogenese. In einer weiteren Studie erhielten jeweils 6 Ratten Futter mit 0,15% bzw. 0,50% Nitrofural für 25 Tage. Die höhere Dosis musste nach 3 Tagen auf 0,30% erniedrigt werden, da 1 Ratte starb und sich das Allgemeinbefinden der übrigen Tiere stark

verschlechtert hatte. Alle Tiere nahmen an Gewicht ab, am stärksten betroffen waren die Tiere mit der höheren Dosis. Die Futteraufnahme nahm proportional mit der Nitrofural-Dosis ab. Eine Hodenatrophie wurde beobachtet; diese war bei den Tieren mit der tieferen Dosis am stärksten ausgeprägt. Die Hoden wiesen histologisch eine schwere Degeneration des spermatogenen Epithels auf. Viele Tubuli waren mit schwach azidophilem, azellulärem, kolloidalem oder mukoidalem Material gefüllt.
Männliche Ratten erhielten p.o. 64 mg/kg Nitrofural täglich: ab dem 10. Behandlungstag trat eine Abnahme des Hodengewichtes auf; am 28. Tag betrug das Gewicht nur noch 28% desjenigen der Kontrolltiere. Weiter war das Gewicht der ventralen Prostata am 28. Tag auf 68% reduziert. Die ABP-Konzentration in den Hoden war bei den behandelten Tieren 8-mal höher als bei den unbehandelten Ratten. Die Testosteron-Konzentration im Serum blieb bei Nitrofural-Behandlungsdauern von 0 bis 28 Tagen unbeeinflusst. Die FSH-Werte hingegen waren nach 10 sowie 28 Behandlungstagen stark erhöht. Nitrofural ist in der Lage, reversible Schädigungen des Nebenhodenepithels zu verursachen, sowie eine schädliche Wirkung auf die Spermatogenese auszuüben. Es wirkt direkt auf die postmitotischen Keimzellen. In den Sertolizellen können ab dem 10. Behandlungstag Lipidtropfen beobachtet werden; diese deuten auf einen veränderten Metabolismus hin (2).
Die Verabreichung von Nitrofural mit dem Futter in Konzentrationen von 0,15 bis 0,3% führte bei Mäusen zu einer Atrophie des spermatogenen Epithels in den Hoden, einer Hyperplasie der interstitiellen Zellen sowie einer Hypertrophie der Samenblasen. Dies konnte bei hypophysektomierten Mäusen nicht beobachtet werden (2).
Die tägliche p.o. Verabreichung von 30 mg/kg Nitrofurazon an trächtige Kaninchen vom 7. bis 15. Trächtigkeitstag führte zu einer leichten Zunahme der Totgeburten. Eine teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet (2).
Nach (3) wurden Teratogenitätsuntersuchungen an Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Bei Mäusen war die Rate später fetaler Todesfälle bei maternal toxischen Dosen erhöht. Der NOEL („No observed effect level“) war 11 mg/kg Körpergewicht und Tag. Bei Kaninchen, die per Sondenfütterung Dosen von bis zu 20 mg/kg und Tag verabreicht bekamen, trat bei der höchsten Dosis eine erhöhte Inzidenz geringgradiger Fehlbildungen per Wurf auf, wobei die Dosis maternal toxisch war. Der NOEL war 15 mg/kg Körpergewicht und Tag. Nach (3) weisen die Daten darauf hin, dass Nitrofural keine direkt teratogen wirkende Verbindung ist, jedoch fetotoxische Effekte bei maternal toxischen Dosen in Mäusen und Kaninchen erzeugen kann.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Bei topischer Applikation liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor.
Tierexperimentell wurde keine Teratogenität gesehen, aber bei hohen Dosen wurden fetotoxische Effekte beobachtet.
Eine Veröffentlichung mit 234 Schwangeren nach topischer Nitrofural-Applikation im 1. Trimenon fand kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (7). Diese Erfahrungen reichen für eine differenzierte Rsikobewertung nicht aus. Der Einsatz von lokalen Nitrofuranen ist auch außerhalb einer Schwangerschaft umstritten und kritisch zu prüfen.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Nitrofural in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: keine Angaben

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. Re-vised edition no: 5, Date: 16/12/2009. NITROFURAL CRS
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=N0950000

(2) CliniPharm Wirkstoffdaten. Nitrofurazon Toxizität. ©2011 – Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurer Straße 260, 8057 Zürich. http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00000005/9870__F.htm

(3) Nitrofural (Nitrofurazone) (WHO Food Additives Series 31), First draft prepared by Dr K.N. Woodward, Veterinary Medicine Directorate Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Weybridge, Surrey, United Kingdom. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v31je07.htm

(4) Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin , Nitrofurane in Lebensmitteln, Stellungnahme des BgVV vom 18. Juni 2002. http://www.bfr.bund.de/cm/343/nitrofurane_in_lebensmitteln.pdf

(5) Sigma-Aldrich, MSDS 5-Nitro-2-furfuralsemicarbazon, Version 4.1 überarbeitet am 01.10.2011. http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(6) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation FURACIN®-Sol, 0,2 %, Salbe, RIEMSER Arzneimittel AG, Juli 2012.

(7) Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: Birth Defects and Drugs In Pregnancy, Littleton, Publishing Sciences Group, 1977, pp 300, 302, 309, 311.

8.4.3 Octenidin (CAS-Nr. 70775-75-6)

Die Bewertung von Octenidin anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Octenidin	Kategorie 2	Begründung: 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.
	Kategorie -	

Handelsnamen:
Kombipräparat mit Phenoxyethanol: Octeniphen, Octenisept (1)
Kombipräp. mit 2-Propanol und 1-Propanol: Octeniderm

Applikation:
Dermal, vaginal

Dosierung:
Der zu behandelnde Bereich ist vollkommen zu benetzen durch Besprühen oder durch Auftupfen; es sollte eine Mindesteinwirkzeit von 2 Minuten gewährleistet werden. Am ersten Tag sind 2mal 10 Sprühstöße vaginal anzuwenden, danach jeden Tag einmal 10 Sprühstöße. (5)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Octenidindihydrochlorid (CAS-Nr. 70775-75-6) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Octenidindihydrochlorid (CAS-Nr. 70775-75-6) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Schülke und Mayr (2):

Kennzeichnung:
Xn; R22, R36

Akute Toxizität: Für Octenidin wurde eine LD50 von 800 mg/kg Körpergewicht (p.o. Ratte) bestimmt.
Subakute und chronische Toxizität: Nach oraler Gabe wurde bei Mäusen und Ratten bis 2 mg/kg Körpergewicht Octenidin pro Tag gut toleriert. In höherer Konzentration war die Mortalität erhöht. Es traten Darmerweiterungen durch Gasbildung auf, wie es für antimikrobielle Substanzen typisch ist. Bei dermaler Applikation von Octenidin in einer Tensidlösung (0,5%) traten bei Kaninchen mäßige Hautrötungen auf (3).

Im Tierversuch zeigte eine Octenidin-Lösung keine sensibilisierende Wirkung (4).

Einstufung von Octenidinhydrochlorid (CAS-Nr. 70775-75-6) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Caesar und Loretz (6):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
In einer 2 Jahre dauernden Studie mit Octenidin an Ratten wurde eine erhöhte Rate von Inselzelltumoren im Pankreas gefunden. Die erhöhte Tumorrate wird mit unspezifischen Sekundäreffekten durch die antimikrobielle Wirkung in Zusammenhang gebracht (3).

Mutagenität:
Octenidin ergab im Amestest, im Maus-Lymphom-Zellen-Test, im Chromosomenaberrationstest sowie im Mikronukleustest keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften (3).

Reproduktionstoxizität:
Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien bei schwangeren Frauen vor (4). Versuche an trächtigen Ratten und Kaninchen gaben keine Hinweise auf embryotoxische und teratogene Wirkungen des Wirkstoffs Octenidin. In einem Generationenversuch an Ratten wurden keine negativen Einflüsse auf die Fortpflanzungsfähigkeit festgestellt (3).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Geringer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Aborte, fetale oder neonatale Toxizität vor. Für eine differenzierte Risikobewertung sind die Erfahrungen jedoch nicht ausreichend.
Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität oder sonstige Reproduktionstoxizität gefunden.
Eine Veröffentlichung beschreibt die Anwendung von Octenidin bei 105 Schwangeren ohne dass ein embryo- oder fetotoxisches Risiko zu erkennen war (7).

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Octenidin in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Resorption bei topischer Applikation: gering
Aufgrund der geringen Resorption ist mit einem relevanten Übergang zum gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:

(1) Schülke & Mayr, Octenisept®. http://www.nteh.de/Octenisept_Wundversorgung.pdf

(2) Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland, Sicherheitsdatenblatt nach EG-Richtlinie 91/155/EWG, überarbeitet am 15.05.2003, Octenisept. http://www.ukb.uni-bonn.de/su/umweltschutz/gefahrstoff/text/octenisept_lsg_sdb.pdf

(3) Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz®, Octenisept® farblos/gefärbt, SCHÜLKE & MAYR. Stand der Information: September 2008. http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi

(4) Universitätsspital Basel, Spitalpharmazie. Octenidin Rachenspray 50 ml, Arzneimittelfachinformation, Universitätsspital Basel, Spital-pharmazie, Stand der Information Oktober 2008. http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/fachinfo_octenidin.pdf

(5) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation octenisept®, Schülke & Mayr GmbH, April 2012; Fachinformation octenisept® Vaginaltherapeutikum, Schülke & Mayr GmbH, Mai 2009.

(6) Caelo, MSDS Octenidinhydrochlorid, überarbeitet am 30.01.2012. http://www.caelo.de/getfile.html?type=sdb&num=5440

(7) Briese V, Neumann G, Waldschläger J, May TW, Siebert J, Gerber B. Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2011; 283(3): 585-590.

8.4.4 Polyhexanid (CAS-Nr. 27083-27-8)

auch Polyhexamethylenbiguanid (PHMB)

Die Bewertung von Polyhexanid anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Polyhexanid	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Serasept

Applikation:
Dermal

Dosierung:
Die Wunde wird mit einem Verband mit getränkten Kompressen verbunden, welche jeden Tag gewechselt werden und zusätzlich einmal täglich durchtränkt werden. (4)

Ein Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln konnte für Polyhexanid (CAS-Nr. 27083-27-8) nicht ermittelt werden.

Einstufung von Polyhexanid (CAS-Nr. 27083-27-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Antiseptica (1):

Kennzeichnung:
Xi; R22-38-41-43-50-53

Es liegt ein Vorschlag Frankreichs für eine harmonisierte Klassifikation und Kennzeichnung von „Polyhexamethylenbiguanid oder Poly(hexamethylen)biguanidhydrochlorid oder PHMB” (Trockensubstanz) (CAS-Nr. 27083-27-8 oder 32289-58-0) auf Basis der Directive 67/548/EEC vor (2):

Gefahrenhinweise:
Akute Toxizität 4 – H302, Akute Toxizität 1 – H330
Augenschädigung 1 – H318
Hautsensibilisierung 1 – H317
STOT RE 1 – H372 (Atemstrakt) (Inhalation)
Karzinogenität 2 – H351 (default)
Akute aquatische Toxizität 1 - H400
Chronische aquatische Toxizität 1 - H410
Signalwort: Gefahr, Piktogramme: GHS05, GHS 06, GHS08, GHS09
Kennzeichnung:
T+, N; R22, R26, R41, R43, R48/23, R40, R50/53

Danach wurden in Tierstudien orale LD50-Werte von 500 bis 1000 mg PHMB/kg ermittelt. Auf der Basis limitierter Daten aus einer 28 Tage dauernden Studie wurde ein Schätzwert für die akute inhalative Toxizität (LC50) < 26µg/l für eine einmalige 6stündige Exposition von Ratten angegeben.
Auf der dermalen Route traten keine Todesfälle durch PHMB bei Ratten in Dosen bis zu 5000 mg/kg auf.
Technisches PHMB als Feststoff wurde als stark reizend am Kaninchenauge bewertet. Im Tierversuch erwies sich PHMB als hautsensibilisierend, beim Menschen scheint eine sensibilisierende

Wirkung unter den üblichen Einsatzbedingungen der Substanz jedoch eher selten aufzutreten. Keine Sensibilisierung wurde im RIPT bei Freiwilligen mit 1%igen PHMB-Lösungen gemessen.

Einstufung von Polihexanid-Lösung 20%ig (CAS-Nr. 32289-58-0) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Fagron GmbH und Co KG (5):

Kennzeichnung:
Ausrufezeichen-GHS-07, Umwelt-GHS09; Signalwort „Achtung“
H-315, H-317, H-400, H-410

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
PHMB erhöhte die Inzidenz gutartiger und bösartiger vaskulärer Tumoren in weiblichen Ratten auf der oralen Route und in weiblichen und männlichen Mäusen auf der oralen und dermalen Route. Die Tumoren traten hauptsächlich in der Leber auf und die Zunahmen waren oberhalb der maximal tolerierten Dosis (MTD) klar festzustellen.
Die US amerikanische Umweltschutzbehörde EPA (Environmental Protection Agency) gab im Jahr 2004 zu PHMB die folgende Bewertung ab “Suggestive Evidence of Carcinogenicity, but not sufficient to Assess Human Carcinogenic Potential by the oral and dermal routes. Quantification of human cancer risk is not required” (3)

Mutagenität:
In verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests war PHMB nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität:
Nach einer Änderungsanzeige vom 10.11.2011 in der Fachinformation Serasept (6): Tierexperimentelle Daten weisen für Polihexanid eine Hemmung des embryonalen Knorpelwachstums auf.

Bei oraler Applikation zeigte Polihexanid in einer Dosierung ab 100 mg / kg KG pro Tag bei der Ratte embryotoxische Wirkungen. Bei der Maus wurden in Konzentrationen bis 40 mg / kg KG pro Tag keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen beobachtet. Beim Kaninchen wirkte das polymere Biguanid in einer Dosierung von 2-8 mg / kg KG pro Tag weder teratogen noch embryotoxisch, während ab einer Dosierung von 32 mg / kg pro Tag zwar keine teratogenen, aber embryotoxische Wirkungen beobachtet werden konnten. Nach intraperitonealer Gabe von Konzentrationen über 10 mg / kg KG pro Tag wurde bei der Ratte eine teratogene Wirkung beobachtet.

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Keine nennenswerten Erfahrungen

Risikoeinschätzung:
Für eine Risikobewertung liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Es gibt keine publizierten Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren.

Stillzeit:
Es gibt keine Erfahrungen zu Polyhexanid in der Stillzeit.
Pharmakokinetik: Resorption bei topischer Applikation: gering
Aufgrund der geringen Resorption ist mit einem relevanten Übergang zum gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:

(1) Antiseptica chem. pharm. Produkte GmbH, D 50259 Pulheim-Brauweiler, EG - Sicherheitsdatenblatt gemäß 2001/58/EG. Handelsname: TRIACID, Revision: 25.04.2005. http://www.arndt-medizintechnik.de/fileadmin/mediprax/pdf/sdb/antiseptica/sdb_triacid.pdf

(2) CLH report „Proposal for harmonised classification and labelling“, Polyhexamethylene biguanide or Poly (hexamethylene) biguanide hydrochloride or PHMBEC Number: not allocated (polymer), CAS Number: 27083-27-8 or 32289-58-0, Submitted by: France, Date: February 2010. http://echa.europa.eu/doc/consultations/cl/clh_axrep_france_phmb.pdf

(3) EPA, Registration Eligibility Decision (RED) for PHMB, September 30, 2004. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/phmb_red.pdf

(4) Rote Liste: http://www.rote-liste.de

(5) Fagron GmbH und Co. KG, MSDS Polihexanid-Lösung 20%, Version 4.3 überarbeitet am 03.11.2011. http://www.fagron.de/catalogue_items/623

(6) PharmNet Fachinformation Serasept, SERAG-WIESSNER KG, Januar 2011. https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2011/12/22/2157861/OBFM044E380001CCA0DB.rtf

8.4.5 Povidon-Jod (CAS-Nr. 9003-39-8)

Die Bewertung von Povidon-Jod anhand der BESI-Einstufungskriterien (Kap. 2) führte zu folgendem Ergebnis:

Povidon-Jod	Kategorie 1	Begründung: 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.
	Kategorie Sh	

Handelsnamen:
Betaisodona (3), Braunoderm, Braunol, Braunovidon, Mercuchrom-Jod, Polydona, Polysept, Sepso, Traumasept, Generika

Anwendung:
Dermal, vaginal

Dosierung:
Die eingesetzten Salben und Lösungen sind 7,5-10%ig und werden mehrmals täglich für mindestens 5 Minuten appliziert. Vaginal werden Ovula mit 200mg Povidon-Jod eingesetzt, welche einmal abends angewendet werden.(8)

Einstufung von Povidon-Jod (CAS-Nr. 9003-39-8) nach einem Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (5):

Kennzeichnung:
Xn; R40

Letale Dosen:
Ratte, orale LD50 [mg/kg]: > 8.000
Kaninchen, dermale LD50 [mg/kg]: Keine Daten verfügbar
Ratte, inhalative LC50 [mg/L/4h]: Keine Daten verfügbar

Akute Toxizität:
Die Substanz kann Blutkrankheiten verursachen und/oder bestehende Blutkrankheiten verschlimmern, Leberschädigung, gastrointestinale Störungen.

Chronische Toxizität:
Keine Daten verfügbar

Sensibilisierung:
Die Exposition kann eine allergische Reaktion hervorrufen. (1)

Selten (0,01 %–0,1 %) sind Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, z. B. kontaktallergische Reaktionen vom Spättyp, die sich in Form von Jucken, Rötung, Bläschen, Brennen o. ä. äußern können. Sehr selten (0,01 % oder unbekannt) sind anaphylaktische Reaktionen oder Angioödeme (3)
Subchronische und chronische Toxizitätsprüfungen wurden u. a. an Ratten in Form der Beimischung von Povidon-Iod (10 % verfügbares Iod) zum Futter, in Dosierungen zwischen 75 und 750 mg Povidon-Iod pro Tag und kg Körpergewicht, bis zu über 12 Wochen durchgeführt. Dabei wurden nach Absetzen der Povidon-Iod-Zufuhr lediglich weitestgehend reversible und dosisabhängige Anstiege des PBI (proteingebundenes Iod) im Serum und unspezifische, histopathologische Veränderungen der Schilddrüse beobachtet. Gleichartige Veränderungen traten auch in den Kontrollgruppen auf, die Kaliumiodid in Iod-äquivalenten Mengen anstelle von Povidon-Iod erhalten hatten (3).

Einstufung von Poly(vinylpyrrolidone)-Iodine complex (CAS-Nr. 25655-41-8) nach CLP-Verordnung auf einem Sicherheitsdatenblatt der Firma Sigma-Aldrich (9):

Kennzeichnung:
Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.

Sensibilisierung:
Povidon-Jod wird als Polyvidon-Jod in der DKG-Epikutantestreihe für Desinfektionsmittel geführt.

Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität:

Kanzerogenität:
Ein kanzerogenes Potenzial kann nicht ausgeschlossen werden, da Langzeitkanzerogenitätsstudien zu Povidon-Iod nicht vorliegen (2, 3).
Das Monomer des Polyvinylpyrrolidons (PVP), das N-Vinyl-2-pyrrolidon (CAS-Nr. 88-12-0) ist u.a. in die Karzinogenitätskategorie 2; H351 (GHS-Einstufung) bzw. nach Carc.Cat.3; R40 eingestuft (4).
Die IARC stufte im Jahr 1987 N-Vinyl-3-Pyrrolidon und Polyvinylpyrrolidon in die Gruppe 3 ein (“not classifiable as to its carcinogenicity to humans”). (6).
Nach (7) verursachten subkutane Implantate aus partikelförmigem PVP bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Sarkome. Die Tumoren waren auf die Applikationsstelle beschränkt und wurden mit einer Fremdkörperreaktion in Verbindung gebracht.

Mutagenität:
Für Povidon-Jod kann eine mutagene Wirkung mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden (4).

Reproduktionstoxizität:
Es gibt klare Hinweise für Risiken des menschlichen Fetus bei längerdauernder (>1 Woche) Anwendung jodhaltiger Präparate nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon. Iodid durchdringt die Plazentaschranke und kann zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion oder Struma beim Fetus und Neugeborenen führen. Jod geht in die Muttermilch über (2).

Beurteilung des reproduktionstoxikologischen Risikos durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie:

Bei Schwangerschaften gibt es folgenden Erfahrungsumfang beim Menschen:
Mittlerer Erfahrungsumfang

Risikoeinschätzung:
Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen vor. Die intrauterine Aufnahme von Jod kann zu Funktionsstörungen der fetalen Schilddrüse führen.
Povidon-Jod wird je nach Dosis sowie Größe und Art der Applikation unterschiedlich gut resorbiert. Insbesondere nach vaginalen Spülungen ist eine deutliche Resorption von Jod zu erwarten. Povidon wird nur in geringem Maße resorbiert.
Jod ist gut plazentagängig. Der Übergang von Povidon zum Feten ist nicht untersucht. Im Tierversuch wurden keine Hinweise auf Teratogenität beobachtet.
1. Trimenon
Beim Menschen wurde in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach vaginaler Anwendung von Povidon-Jod gefunden (10).
2./3. Trimenon

Jod kann zum Feten übergehen und sich in der fetalen Schilddrüse anreichern. Dort kann es ab der 12. Schwangerschaftswoche, wenn die Schilddrüse ihre endokrine Funktion aufnimmt, zu einer vorübergehenden Hypothyreose führen. Eine ungestörte fetale Schilddrüsenfunktion ist jedoch wichtig für die ZNS-Entwicklung.
Eine Studie mit 19 Schwangeren nach vaginalen Povidon-Jod-Spülungen fand erhöhte Jodspiegel in der Amnionflüssigkeit und in der fetalen Schilddrüse (11). Eine Veröffentlichung mit 42 Müttern, bei denen zur Vorbereitung einer Kaiserschnittentbindung Povidon-Jod benutzt wurde, wies erhöhte Jod-Ausscheidungen im Urin der Mütter und Kinder nach. Die TSH-Werte der Kinder unterschieden sich nicht von denen einer Kontrollgruppe (12). Ein Fallbericht beschreibt ein Neugeborenes mit einer Schilddrüsenunterfunktion nach exzessiver Povidon-Jod-Applikation in der Schwangerschaft (13).
Auch wenn ein nennenswertes Risiko bei kleinflächiger Applikation nicht wahrscheinlich ist, sollte die Applikation von Povidon-Jod wegen der möglichen Auswirkungen auf die fetale Schilddrüse in der Schwangerschaft kritisch geprüft werden. Großflächige Anwendungen und Spülungen sollten gemieden werden.

Stillzeit:
Povidon-Jod reichert sich in der Muttermilch an und kann beim gestillten Kind zur Hemmung der Schilddrüsenfunktion führen (14).
Pharmakokinetik: M/P-Quotient: 15–65; orale Bioverfügbarkeit: sehr gut
Jod wird stärker als jedes bisher untersuchte Medikament in der Muttermilch angereichert (z.B. 15). Zwei Fallberichte beschreiben eine vorübergehende Hypothyreose bei Säuglingen, deren Mütter mit Povidon-Jod behandelt wurde (15–16). Bei kurzfristiger und kleinflächiger Anwendung ist mit einem nennenswerten Risiko für den gestillten Säugling nicht zu rechnen.

Quellen:

(1) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. Revised edition no: 5, Date: 4/2/2010. POVIDONE IODINATED CRS
http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=Y0000466

(2) Open drug database. Fachinformation zu Betadine®, Stand der Information: April 2007.
http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/%3A%21fachinfo%2C25051474.

(3) Fachinformation. Betaisodona® Salbe, Mundipharma, Stand der Information: Dezember 2007.
http://www.malteser.de/56.Apotheke/56.02.Arzneimittelliste/Fachinformationen/000257.pdf

(4) GESTIS-Stoffdatenbank. N-Vinyl-2-pyrrolidon. http://biade.itrust.de/biade/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0.

(5) Sicherheitsdatenblatt des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln. Revised edition no: 5, Date: 4 / 2 / 2010. POVIDONE CRS http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/db/4DCGI/MSDS?MSDS=P2660000 P2660000

(6) IARC Monograph: N-VINYL-2-PYRROLIDONE AND POLYVINYL PYRROLIDONE, 1987.
http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-57.pdf

(7) Nair, B.: Final Report on the Safety Assessment of Polyvinylpyrrolidone (PVP). Int. J. Toxicol. 1998, 17:95.
http://ijt.sagepub.com/content/17/4_suppl/95.full.pdf+html

(8) Rote Liste: http://www.rote-liste.de, Fachinformation PVP-Jod AL Lösung/ PVP-Jod AL Salbe, ALIUD® PHARMA GmbH, Juli 2011 Fachinformation Traumasept® Vaginal-Ovula, Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, April 2009.

(9) Sigma-Aldrich, MSDS Poly(vinylpyrrolidone)-Iodine complex, Version 4.0 überarbeitet am 10.02.2011.
http://www.sigmaaldrich.com/germany.html

(10) Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P: Vaginal treatment with povidone-iodine suppositories during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004; 84: 83-85.

(11) Mahillon I, Peers W, Borudoux P, Ermans AM, Delange F: Effect of vaginal douching with povidone-iodine during early pregnancy on the iodine supply to mother and fetus. Biol Neonate 1989; 56: 210-217.

(12) Tahirovic H et al. Maternal and neonatal urinary iodine excretion and neonatal TSH in relation to use of antiseptic during cesarean section in an iodine sufficient area. J Pediatric Endocrinol Metab 2009 Dec; 22 (12):1145-1149.

(13) Danziger Y, Pertzelan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. Arch Dis Child 1987; 62: 295-296.

(14) Postellon DC and Aronow R: Iodine in mother's milk. JAMA 1982; 247: 463.

(15) Casteels K, Punt S, Bramswig J: Transient neonatal hypothyroidism during breastfeeding after post-natal maternal topical iodine treatment. Eur J Pediatr 2000; 159:71671-7.

(16) L'Italien A, Starceski PJ, Dixit NM: Transient hypothyroidism in a breastfed infant after maternal use of iodoform gauze. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Apr;17(4): 665-667.

9. Stichwortverzeichnis der Wirkstoffe

Aciclovir 186
Amoxicillin 23
Amphotericin B 172
Ampicillin 26
Anidulafungin 177
Atazanavir 247
Azithromycin 75
Bacitracin 121
Benzylpenicillin 28
Brivudin 189
Caspofungin 179
Cefaclor 36
Cefadroxil 38
Cefazolin 39
Cefixim 41
Cefotaxim 43
Cefpodoxim 45
Ceftazidim 46
Ceftriaxon 48
Cefuroxim 50
Chloramphenicol 131
Ciclopirox 183
Cidofovir 192
Ciprofloxacin 96
Clarithromycin 77
Clindamycin 80
Clotrimazol 157
Colistimethat 124
Daptomycin 134
Doxycyclin 61
Econazol 159
Efavirenz 234
Emtricitabin 221
Ertapenem 53
Erythromycin 83
Ethacridinlactat 252
Famciclovir 194
Fluconazol 162
Foscarnet 197
Fosfomycin 136
Framycetin 110
Fusidinsäure 139
Ganciclovir 200
Gentamicin 112
Imipenem 54
Imiquimod 214
Itraconazol 165
Kanamycin 114
Lamivudin 223
Levofloxacin 100
Linezolid 142
Lopinavir 241
Meropenem 58
Metronidazol 144
Micafungin 181
Miconazol 167
Minocyclin 65
Moxifloxacin 102
Mupirocin 147
Neomycin 117
Nevirapin 237
Nitrofural 254
Nitroxolin 149
Norfloxacin 104
Nystatin 175
Octenidin 257
Ofloxacin 106
Oseltamivir 209
Oxytetracyclin 67
Pentamidin 151
Phenoxymethylpenicillin 30
Piperacillin 31
Podophyllotoxin 217
Polyhexanid 259
Polymyxin B 127
Povidon-Jod 261
Raltegravir 250
Ribavirin 203
Rifampicin 154
Ritonavir 244
Roxithromycin 86
Sulfamethoxazol 90
Sultamicillin 33
Tenofovir (-disoproxilfumarat) 230
Tetracyclin 70
Tigecyclin 72
Tobramycin 119
Trimethoprim 92
Tyrothricin 129
Valaciclovir 206
Voriconazol 169
Zanamivir 212
Zidovudin 226

UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)

Zweiter Teilbericht:

Hospitationsbericht &

Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

gefördert durch die
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege (BGW)

Projektlaufzeit
Juni 2013 bis Juli 2015

*Dieser Bericht enthält wesentliche Teile der Dissertationen von
Frau Verena Segner und Herrn Philipp Jochems.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz . Körperschaft des öffentlichen Rechts
Vorstand: Prof. Dr. med. Babette Simon (Vorsitzende und Medizinischer Vorstand), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann (Wissenschaftlicher Vorstand), Marion Hahn (Pflegevorstand), Götz Scholz (Kaufmännischer Vorstand)
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Prof. Dr. med. Thomas Deufel
Langenbeckstr. 1 . 55131 Mainz . Telefon +49 (0) 6131 17-0 . www.unimedizin-mainz.de . Bankverbindung: IBAN: DE83 5505 0120 0000 0000 75 BIC: MALADE51MNZ

Bericht zum Projekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)“

Teil II: Hospitationsbericht & Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

Stand: Juli 2015

Projektleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Stephan Letzel

Autoren:

Dr. med. Renate Kimbel

Dr. rer. nat. Bernd Roßbach

Verena Segner

Philipp Jochems

Projektmitwirkende:

Dr. rer. nat. André Heinemann

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer

Christoph Heynemann

Inhalt

1 Einleitung 1
2 Hospitationsbericht 4
2.1 Erhebung expositionsrelevanter Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln . 4
2.1.1 Entwicklung des Fragebogens 4
2.1.2 Auswahl von Hospitationsorten 5
2.1.3 Kontaktaufnahme zu den Hospitationsorten 6
2.1.4 Hospitationsablauf 6
2.2 Ergebnisse 7
2.2.1 Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen 7
2.2.2 Ergebnisse der Befragung 7
2.3 Hospitationen durch Frau Dr. Hadtstein 27
2.3.1 Stationen Altenpflegeheime 27
2.3.2 Ambulante Pflegedienste 28
2.3.3 Demenzwohngemeinschaft 29
2.3.4 Krankenhausstationen (neurologische bzw. pädiatrische Intensivstation und viszeralchirurgische Station) 29
2.4 Zusammenfassung 31
3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln 34
3.1 Material und Methode 34
3.1.1 Experimentelle Durchführung 34
3.1.2 Analytik 54
3.1.3 Auswertung und Statistik 55
3.2 Ergebnisse 57
3.2.1 Infusionen 57
3.2.2 Einzeldosen-Augentropfen 67
3.2.3 Brausetabletten 70
3.2.4 Flüssige Oralia 73
3.2.5 Kapseln 85
3.2.6 Tabletten 90
3.3 Diskussion 99
3.3.1 Infusionen 99
3.3.2 Einzeldosen-Augentropfen 106
3.3.3 Brausetabletten 107
3.3.4 Flüssige Oralia 109

3.3.5 Kapseln 113
3.3.6 Tabletten 117
4 Abschlussdiskussion 125
5 Ausblick 148
6 Zusammenfassung 149
7 Literaturverzeichnis 154

1 Einleitung

Die medikamentöse Therapie von Patienten auf Anordnung des Arztes ist ein wichtiger Bestandteil der professionellen Pflege. Verabreicht durch Pflegekräfte gelangen hierbei Medikamente in den unterschiedlichsten Darreichungs- (z. B. Kapseln, Tabletten, Säfte etc.) und Applikationsformen (z. B. oral, subkutan, intravenös etc.) zur Anwendung. Mit einem Anteil von etwa 25 % der Arbeitszeit stellen Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Medikamenten insbesondere in der stationären Krankenhauspflege einen wesentlichen Teil des Aufgabenspektrums von Pflegekräften dar [1].

Jeder Umgang mit Arzneimitteln in der Pflege erfordert dabei unterschiedliche Arbeitsabläufe, bei denen es ungewollt zu einer Freisetzung von Wirk- und Hilfsstoffen in die Arbeitsumgebung der Beschäftigten kommen kann. Eine Staubfreisetzung im Umgang mit festen Arzneiformen ist genauso denkbar wie ein Flüssigkeitsaustritt bei der Zubereitung von wirkstoffhaltigen Infusionen. Als Folge einer Freisetzung kann es zu einer dermalen, oralen oder inhalativen Exposition von Beschäftigten gegenüber Arzneimittelbestandteilen kommen. In Abhängigkeit von den individuell durchgeführten (personenbezogenen) Arbeitsschutzmaßnahmen ist eine Aufnahme von Substanzen mit Gefahrstoffeigenschaften möglich (innere Belastung). Diese kann im ungünstigsten Fall bei Beschäftigten zu gesundheitlichen Effekten im Sinne einer Beanspruchungsreaktion führen (Abbildung 1).

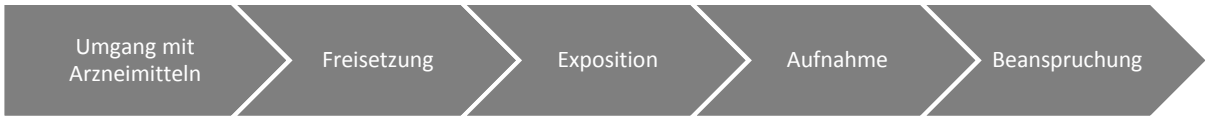


Abbildung 1: Gefährdungskette beim Umgang mit Arzneimitteln

Die geschilderte Problematik hat insbesondere für die Herstellung und den Umgang mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Zytostatika mit ihren nachgewiesenen kanzerogenen, mutagenen und/oder reproduktionstoxischen (cmr) Eigenschaften zur Etablierung umfangreicher Arbeitsschutzmaßnahmen geführt [2] [3]. Andere in der alltäglichen Pflege verwendeten Arzneistoffe (z. B. Antiinfektiva) werden dagegen möglicherweise als nicht gesundheitsbeeinträchtigend oder gefährdend

wahrgenommen, obwohl auch für viele dieser Substanzen Belege für cmr-Eigenschaften oder aber ein sensibilisierendes Potential vorliegen [4] [5].

So ergaben umfangreiche toxikologische Bewertungen von 93 antiinfektiven Arzneistoffen im Rahmen des BESI-Projektes (Teil 1: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva) [6] einen beträchtlichen Anteil von Wirkstoffen mit Gefahrstoffeigenschaften. Im Mittelpunkt stehen hierbei sensibilisierende Eigenschaften, die für 62 % der betrachteten Stoffe nachweisbar waren. Mit einem Anteil von 28 % zeigte jedoch auch eine nicht unerhebliche Anzahl der bewerteten Stoffe cmr-Eigenschaften. [6]

Insbesondere zu Sensibilisierungen als Folge eines beruflichen Umganges mit Fertigarzneimitteln finden sich in der wissenschaftlichen Literatur Belege. Hierzu zählen Berichte über allergisch bedingte Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Stäuben beispielsweise des Benzodiazepins Tetrazepam beim Mörsern oder mit β-Lactamen, zu denen die Penicilline und die Cephalosporine gehören. Jenseits der Kontaktdermatitis sind immunologische und nicht-immunologische Kontakturtikaria, Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und in seltenen Fällen sogar eine anaphylaktische Reaktion nach Arzneimittelkontakt beschrieben worden [7] [8].

Das im Folgenden vorgestellte Teilforschungsprojekt umfasste zwei eigenständige Forschungsabschnitte, die einerseits Hospitationen in Pflegeeinrichtungen und andererseits experimentelle Untersuchungen zur Arzneimittelfreisetzung beinhaltete.

Ziel der Hospitationen war die Erfassung, tätigkeitsbezogener Daten zum Umgang mit Arzneimitteln. Dies erfolgte mittels strukturierter Interviews mit Pflegekräften im Rahmen von Hospitationen sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich.

Auf Grundlage der daraus gewonnenen Ergebnisse schloss sich der zweite Forschungsabschnitt an, der eine qualitative und quantitative Betrachtung möglicher Kontaminationen der Arbeitsumgebung bei typischen pflegerischen Tätigkeiten mit Arzneimitteln umfasste. Hierzu wurden in einem experimentellen Ansatz wesentliche Tätigkeiten bezüglich des Umganges mit Infusionslösungen, Einzeldosen-Augentropfen, Brausetabletten, flüssigen Oralia, Kapseln sowie Tabletten nachgestellt und dabei austretende Flüssigkeits- oder Feststoffmengen visualisiert und analytisch quantifiziert. Die nach wissenschaftlicher Auswertung der experimentellen Daten erhaltenen Ergebnisse sollten eine nach Tätigkeitsart

differenzierte, Ableitung von technischen, organisatorischen und/oder personenbezogenen Arbeitsschutzmaßnahmen ermöglichen und könnten somit zu einer Verbesserung des Arbeitsschutzes im stationären und ambulanten Umgang mit Arzneimitteln in der Pflege beitragen.

2 Hospitationsbericht

2.1 Erhebung expositionsrelevanter Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln

Zur Erfassung der möglichen tätigkeitsbezogenen Expositionen wurde ein strukturiertes Interview mittels Fragebogen gewählt, dass eine strukturierte Datenerhebung und statistische Auswertung ermöglichte.

2.1.1 Entwicklung des Fragebogens

Der Erstellung des Fragebogens ging eine sehr intensive Beobachtungs- und Dokumentationsphase der Arbeitsabläufe im Umgang mit Arzneimitteln in unterschiedlichen medizinischen Versorgungseinrichtungen voraus. Eine wesentliche Grundlage bildeten die Vorarbeiten von Fr. Dr. Hadtstein, auf deren Beobachtungen aufbauend jeder Arbeitsschritt des Umgangs mit Arzneimitteln in den von ihr als exemplarisch aufgesuchten Einrichtungen erfasst wurde[1]. Berücksichtigung fanden hierbei sowohl die Vorbereitung und Applikation als auch die Entsorgung oraler, intravenöser, inhalativer und dermaler Darreichungsformen. Aus den detaillierten Beobachtungen der Arbeitsabläufe in unterschiedlichem Arbeitskontext, stationär und ambulant, wurde ein Interview-Fragebogen entwickelt. Dieser erfasste, ob es durch den Umgang mit Arzneimitteln im pflegerischen Alltag zu einer tätigkeitsbezogenen Freisetzung von Arzneimitteln kam und welche Expositionswege von den Studienteilnehmern beschrieben wurden. Konkret wurde gefragt:

- Welche Tätigkeiten wie oft mit welchen Arzneimittelgruppen stattfinden.
- Welche Schutzmaßnahmen (Art/Häufigkeit) eingehalten werden.
- Unter welchen arbeitsorganisatorischen Rahmenbedingungen das Stellen von Arzneimitteln stattfindet.
- Welchen Informationsstand Pflegekräfte zu einer möglichen gesundheitlichen Gefährdung durch den Umgang mit Arzneimitteln unterschiedlicher Applikationsform haben.

[1] Hadtstein C. Inventarisierung der Tätigkeiten. Internes BESI-Arbeitspapier (2010)

- Ob es im Umgang mit Arzneimitteln zu unerwünschten Effekten gekommen ist.
- Wie der Kenntnisstand zu kritischen Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln ist.
- Welche Vorschläge die befragten Pflegekräfte selbst hinsichtlich einer Verbesserung des Arbeitsschutzes an ihrem Arbeitsplatz vor Ort haben.

Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte in enger Zusammenarbeit und gegenseitiger Abstimmung aller am BESI-Projekt beteiligten Kooperationspartner. Ein Muster des verwendeten Fragbogens findet sich im Anhang dieses Berichtes.

2.1.2 Auswahl von Hospitationsorten

Ziel des Forschungsprojektes war es, Befragungsdaten aus möglichst allen medizinischen Einrichtungen zu erhalten, in denen ein regelmäßiger Umgang mit Arzneimitteln auftritt. Die Rekrutierung von Krankenhäusern und Altenpflegeinrichtungen zur Studienteilnahme erwies sich angesichts der Personalknappheit im Gesundheitswesen als sehr schwierig. Der durch die Mitarbeiterbefragung zu erwartende Arbeitszeitverlust war ein limitierender Faktor und für viele Krankenhäuser/Altenpflegeeinrichtungen der Ablehnungsgrund zur Studienteilnahme. Letztendlich wurden Hospitationen in jeweils einem Krankenhaus der Grundversorgung, der Regelversorgung und der Maximalversorgung gemäß Landeskrankenhausgesetz Rheinland-Pfalz sowie zusätzlich im Bereich der stationären und ambulanten Pflege durchgeführt. Die Auswahl entsprechender Einrichtungen und eine erste Kontaktaufnahme erfolgten u.a. mit Unterstützung von Frau Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer (Direktorin der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz) sowie der BGW.

2.1.3 Kontaktaufnahme zu den Hospitationsorten

Durch telefonische Kontaktaufnahme mit der Pflegedienstdirektion und/oder der Fachkraft für Arbeitssicherheit erfolgte zunächst eine kurze Vorstellung des Projektes in seinen Zielen und seinem konkretem Ablauf. Wenn Interesse an einer Teilnahme bekundet wurde, schloss sich die Vorstellung des Projektes in der Pflegedienstkommission, bei den Pflegedienstleitern und den Stationsleitungen an. Die Hospitationen bedurften der Zustimmung durch die Geschäftsleitung und Mitarbeitervertretung des jeweiligen Krankenhauses bzw. der Pflegeeinrichtung.

2.1.4 Hospitationsablauf

Die freiwillige Befragung fand an den betreffenden Arbeitsplätzen während der Dienstzeit statt und beanspruchte im Durchschnitt 15 Minuten. Im strukturierten Interview wurden die einzelnen Arbeitsschritte der Arzneimittelbereitstellung detailliert abgefragt, bei denen es zu einem möglichen dermalen, oralem oder inhalativem Arzneimittelkontakt nach Freisetzung kommen könnte.

Zu diesen Tätigkeiten zählen:

- das Ausblistern von festen Arzneimitteln (z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln),
- das Teilen von Tabletten,
- das Überführen von festen Arzneimitteln in Dosetten (= Medikamentenbox zur Dosierung des Tages- oder Wochenbedarfes an Medikamenten nach Einnahmezeitpunkt),
- das Mörsern von festen Arzneiformen,
- das Vorbereiten und Verabreichen von Arzneimitteln in Tropfenform,
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Tabletten und Suppositorien
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Infusionen,
- das Wechseln, Entlüften, Entfernen und Entsorgung von Infusionssystemen,
- das Vorbereiten, Verabreichen und Entsorgen von Inhalaten,
- das Reinigen von Gefäßen und Hilfsmitteln wie Mörser und Dosetten.

2.2 Ergebnisse

Eine Übersicht der Hospitationsorte und Teilnehmerzahlen findet sich in Tabelle 1im Kapitel 2.2.1. In die Auswertung der erhobenen Daten wurden alle an der Studie teilnehmenden Krankenhäuser und Stationen miteinbezogen. Diese Ergebnisse sind unter 2.2.2 dargestellt.

2.2.1 Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen

Im Rahmen der durchgeführten Hospitationen konnten insgesamt 104 Pflegekräfte befragt werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes war die Datenerhebung abgeschlossen.

Tabelle 1:Teilnehmende Einrichtungen und Teilnehmerzahlen

Einrichtung	Abteilungen	Zahl der Befragten
Krankenhaus der Grundversorgung	N = 6: Chirurgie, Geriatrie, Gynäkologie, Innere Medizin, Intensivstation, Orthopädie	26
Krankenhaus der Regelversorgung	N = 8: Chirurgie, Innere Medizin, Isolierstation, Urologie, Psychiatrie, Schmerzklinik, Wöchnerinnenstation, Ambulantes OP-Zentrum	31
Krankenhaus der Maximalversorgung	N = 6: Intensivmedizin, Infektiologie, Hämatologie, Chirurgie, Urologie, Orthopädie	42
Stationäre Altenpflege		4
Ambulanter Pflegedienst		1
Gesamtzahl der Befragten (Stand 16.12.2013)		104

2.2.2 Ergebnisse der Befragung

An der Befragung haben insgesamt 87 Pflegekräfte bzw. 17 Stationsleitungen teilgenommen. Zu den befragten Stationen gehörten fünf intensivmedizinische, jeweils zwei infektiologische, hämatologische, chirurgische, orthopädische sowie urologische Stationen, eine stationäre Altenpflegeeinrichtung sowie ein ambulanter Pflegedienst. Durchschnittlich betreuten die Pflegekräfte 11 Patienten pro Arbeitsschicht, wobei die Spannweite zwischen zwei zu betreuenden Patienten im

Altenheim und 28 Patienten auf einer Station für Innere Medizin sowie auf einer Station für Chirurgie variierten.

2.2.2.1 Die häufigsten angegebenen Tätigkeiten mit Arzneimittelkontakt

Zu den häufigsten Tätigkeiten mit Arzneimitteln gehörte das Stellen der Tabletten gefolgt vom Richten und Verabreichen von Infusionen, die Bereitstellung von Tropfen zur peroralen Anwendung, dem Aufziehen und/oder Verabreichen von subcutanen oder intramuskulären Injektionen, dem Richten von halbfesten Arzneimitteln, dem Verabreichen von Inhalationen sowie dem Öffnen von Kapseln, dem Mörsern von Tabletten und dem Auflösen von Granulaten. Der Vergleich der Häufigkeiten verschiedener Tätigkeiten erfolgte anhand eines Häufigkeitscores. Dieser errechnete sich, indem die individuell am häufigsten genannte Tätigkeit den Punktwert 5 erhielt, die zweithäufigste den Punktwert 4, usw. Die Addition der Punktwerte ergab die in der Abbildung 2 abgebildeten Häufigkeitscores. Die Angabe der Tätigkeiten durch die Beschäftigten erfolgte frei und ohne vorgegebene Antwortkategorien.

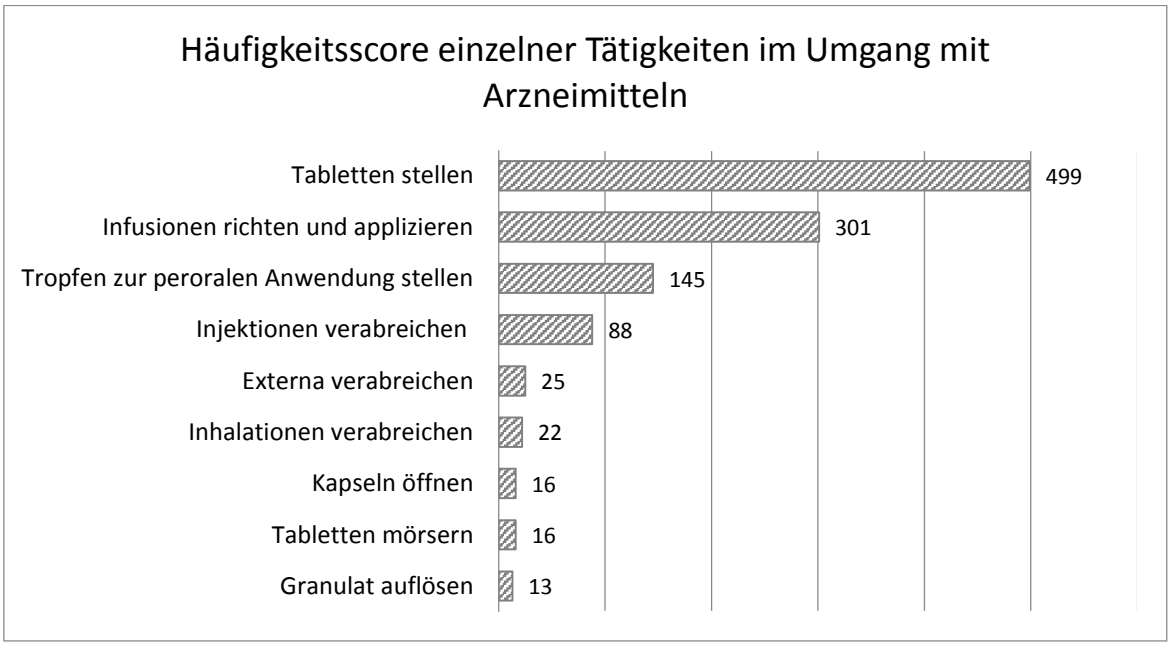


Abbildung 2: Häufigkeitsscore einzelner Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln nach Selbstangaben

Die Befragten haben ebenfalls strukturiert Angaben zu der Häufigkeit bzw. Regelmäßigkeit der durchgeführten Tätigkeiten gemacht. In

Tabelle 2 bis 4 sind vorbereitende, verabreichende und nachbereitende Aufgaben im Umgang mit Arzneimitteln bezogen auf die teilnehmenden Einrichtungen dargestellt. Im Gesamtkollektiv wurden täglich am häufigsten ausgeübt: das Ausblistern von

Medikamenten, das Lösen von Injektabilia, das Anreichen von Medikamenten, die Verabreichung von Lösungen/Infusionen sowie das Verabreichen subcutaner Injektionen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des ambulanten Pflegedienstes wurde an dieser Stelle verzichtet, da aus dieser Einrichtung nur ein Mitarbeiter teilnahm und eine gesonderte Darstellung nicht sinnvoll erscheint.

Tabelle 2: Häufigkeit der vorbereitenden Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln (AM) (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Ausblistern	**14,4%**	**77,9%**	**6,7%**	**1,0%**
KH Grundversorgung	0,0%	96,2%	3,8%	0,0%
KH Regelversorgung	6,5%	90,3%	0,0%	3,2%
KH Maximalversorgung	34,2%	50,0%	15,8%	0,0%
Altenheim	0,0%	100%	0,0%	0,0%
Aufziehen Ampullen	**33,6%**	**52,9%**	**9,6%**	**3,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	69,2%	30,8%	0,0%
KH Regelversorgung	3,2%	87,1%	3,2%	6,5%
KH Maximalversorgung	73,7%	26,3%	0,0%	0,0%
Altenheim	75,0%	0,0%	0,0%	25,0%
Aufziehen Flaschen	**41,3%**	**38,5%**	**13,5%**	**6,7%**
KH Grundversorgung	19,2%	46,2%	15,4%	19,2%
KH Regelversorgung	3,2%	71,0%	19,4%	6,5%
KH Maximalversorgung	84,2%	15,8%	0,0%	0,0%
Altenheim	62,5%	0,0%	37,5%	0,0%
Tabletten mörsern	**20,2%**	**28,8%**	**25,0%**	**26,0%**
KH Grundversorgung	3,8%	19,2%	46,2%	30,8%
KH Regelversorgung	16,1%	29,0%	16,1%	38,7%
KH Maximalversorgung	34,2%	23,7%	23,7%	18,4%
Altenheim	12,5%	87,5%	0,0%	0,0%

Tabelle 3: Häufigkeit von Arzneimittel verabreichenden Tätigkeiten (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Arzneimittel geblistert stellen	**55,8%**	**19,2%**	**9,6%**	**15,4%**
KH Grundversorgung	19,2%	23,1%	19,2%	38,5%
KH Regelversorgung	25,8%	38,7%	16,1%	19,4%
KH Maximalversorgung	97,4%	2,6%%	0,0%	0,0%
Altenheim	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AM in Pulverform richten und stellen	**26,9%**	**54,8%**	**8,7%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	0,0%	76,9%	11,5%	11,5%
KH Regelversorgung	25,8%	54,8%	3,2%	16,1%
KH Maximalversorgung	47,2%	34,2%	13,2%	5,3%
Altenheim	25,0%	75,0%	0,0%	0,0%
Brausetabletten richten und stellen	**28,8%**	**58,7&**	**7,7%**	**4,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	80,8%	11,5%	7,7%
KH Regelversorgung	9,7%	87,1%	3,2%	6,5%
KH Maximalversorgung	71,0%	13,2%	10,5%	5,3%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Anreichen/verabreichen von festen AM	**14,4%**	**64,4%**	**11,5%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	3,8%	50,0%	19,2%	26,9%
KH Regelversorgung	3,2%	83,9%	3,2%	9,7%
KH Maximalversorgung	34,2%	50,0%	15,8%	0,0%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Gelöste AM verabreichen/Infusionen	**23,1%**	**60,6%**	**6,7%**	**9,6%**
KH Grundversorgung	0,0%	84,6%	3,8%	11,5%
KH Regelversorgung	6,5%	80,6%	6,5%	6,5%
KH Maximalversorgung	57,9%	18,4%	10,5%	13,2%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%

Applikation von Externa (Salben, Cremes, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen)	**12,5%**	**48,1%**	**26,9%**	**12,5%**
KH Grundversorgung	0,0%	50,0%	30,8%	19,2%
KH Regelversorgung	3,2%	54,8%	29,0%	12,9%
KH Maximalversorgung	31,8%	31,6%	26,3%	10,5%
Altenheim	0,0%	87,5%	12,5%	0,0%
Subcutane Injektionen	**18,3%**	**61,5%**	**11,5%**	**8,7%**
KH Grundversorgung	3,8%	80,8%	7,7%	7,7%
KH Regelversorgung	9,7%	77,4%	6,5%	6,5%
KH Maximalversorgung	39,5%	26,3%	21,1%	13,2
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Intravenöse Injektionen	**20,2%**	**47,1%**	**17,3%**	**15,4%**
KH Grundversorgung	26,9%	11,5%	19,2%	42,3%
KH Regelversorgung	3,2%	67,7%	16,1%	12,9%
KH Maximalversorgung	30,6%	63,2%	5,2%	0,0%
Altenheim	12,5%	12,5%	75,0%	
Suppositorien (Zäpfchen) verabreichen	**15,4%**	**22,1%**	**32,7%**	**29,8%**
KH Grundversorgung	0,0%	7,7%	46,2%	46,2%
KH Regelversorgung	0,0%	29,0%	45,2%	25,8%
KH Maximalversorgung	42,1%	23,7%	10,5%	23,7%
Altenheim		37,5%	50,0%	12,5%
Schmerzpflaster aufkleben	**19,2%**	**17,3%**	**35,6%**	**27,9%**
KH Grundversorgung	0,0%	7,7%	65,4%	26,9%
KH Regelversorgung	12,9%	29,0%	25,8%	32,3%
KH Maximalversorgung	42,1%	10,5%	18,4%	28,9%
Altenheim	0,0%	25,0%	62,5%	12,5%

Tabelle 4:Häufigkeit der nachbereitenden Tätigkeiten im Umgang mit AM (n = 103)

Tätigkeit	Nie/k. A.	Täglich	Wöchentlich	Seltener
Entsorgung flüssiger AM	**13,4%**	**49,0%**	**18,3%**	**19,2%**
KH Grundversorgung	3,8%	38,5%	26,9%	30,8%
KH Regelversorgung	0,0%	74,2%	12,9%	12,9%
KH Maximalversorgung	34,2%	39,5%	10,5%	15,8%
Altenheim	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%
Entsorgung fester AM	**30,8%**	**45,2%**	**16,3%**	**7,7%**
KH Grundversorgung	0,0%	69,2%	23,1%	7,7%
KH Regelversorgung	3,2%	67,7%	22,6%	9,7%
KH Maximalversorgung	84,3%	10,5%	2,6%	2,6%
Altenheim	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%

Betrachtet man die einzelnen Tätigkeiten im Arzneimittelumgang über alle Einrichtungen hinweg, insbesondere die, die täglich ausgeführt werden, ergibt sich das in Tabelle 5 dargestellte Häufigkeitsprofil. Am häufigsten wurden täglich feste Arzneimittel verarbeitet, die ausgeblistert und angereicht wurden. Es folgte das Verabreichen von Arzneimitteln in Lösungsform (Infusionen), das Verabreichen von subcutanen Injektionen und das Richten und Stellen von Arzneimitteln in Brause- und Pulverform. Über 50 % der Studienteilnehmer zogen täglich Arzneimittel aus Ampullen auf, 47 % verabreichten intravenöse Arzneimittel. Entgegen den Erwartungen aus den bereits vor dieser Befragung durchgeführten Hospitationen, mörserten nur 28,8 % der Befragten täglich Tabletten. Nicht übersehen werden darf die Entsorgung flüssiger (49,0 %) und fester Arzneimittel (45,2 %), die ebenfalls mit einem unfreiwilligen Arzneimittelkontakt verbunden sein könnte. Die Reinigung von Spritzen, Dosierlöffeln und Einnahmegläschen spielte keine Rolle, da es sich hierbei in der Regel um Einwegartikel handelte. Dosetten wurden in den Krankenhäusern entweder als Einmalartikel entsorgt, oder den stationären Patienten mit der Entlassungsmedikation mitgegeben. In Altenheimen fand z. T. jedoch eine (maschinelle) Reinigung und Wiederverwendung von Dosetten statt. Mörser wurden

nach Auskunft der Studienteilnehmer manuell (desinfektionsmittelgetränktes Einmaltuch) oder maschinell gereinigt.

Tabelle 5:Täglich anfallende Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln

Art der Tätigkeit	Tägliche Ausübung in Prozent der Studienteilnehmer
Ausblistern von festen Arzneimitteln	77,9
Anreichen/Verabreichen von festen Arzneimitteln	64,4
Subcutane Injektionen verabreichen	61,5
Gelöste Arzneimittel verabreichen/Infusionen	60,6
Brausetabletten richten und stellen	58,7
Arzneimittel in Pulverform richten und stellen	54,8
Aufziehen Ampullen	52,9
Entsorgung flüssiger AM	49,0
Applikation von Externa	48,1
Intravenöse Injektionen verabreichen	47,1
Entsorgung fester AM	45,2
Aufziehen Flaschen	38,5
Tabletten mörsern	28,8
Suppositorien (Zäpfchen) verabreichen	22,1
Arzneimittel geblistert stellen	19,2
Schmerzpflaster aufkleben	17,3

2.2.2.2 Die zeitintensivsten Tätigkeiten

Neben der absoluten Häufigkeit einer Tätigkeit stellt auch die Zeitdauer, die eine bestimmte Tätigkeit in Anspruch nimmt, eine wichtige Determinante für eine mögliche tätigkeitsbezogene Exposition dar. Die Befragten wurden daher gebeten, die jeweils fünf zeitintensivsten Tätigkeiten mit Arzneimitteln in ihrem Aufgabenspektrum zu benennen. Der Vergleich des Zeitaufwandes für die angegebenen Tätigkeiten erfolgte ebenfalls anhand eines Scores, wonach die zeitintensivste Tätigkeit 5 Punkte, die nächstweniger zeitintensive Tätigkeit 4 Punkte usw. erhielt. Aus Addition der Punktwerte ergibt sich das in Abbildung 3 dargestellte Ranking der Tätigkeiten nach Zeitaufwand. Die Ergebnisse fallen im Vergleich zur Häufigkeit nahezu identisch aus. Die zeitintensivsten Aufgaben sind wiederum mit großem Abstand, das Stellen von Tabletten, das Richten von Infusionen sowie die Bereitstellung von Tropfen zur peroralen Anwendung.

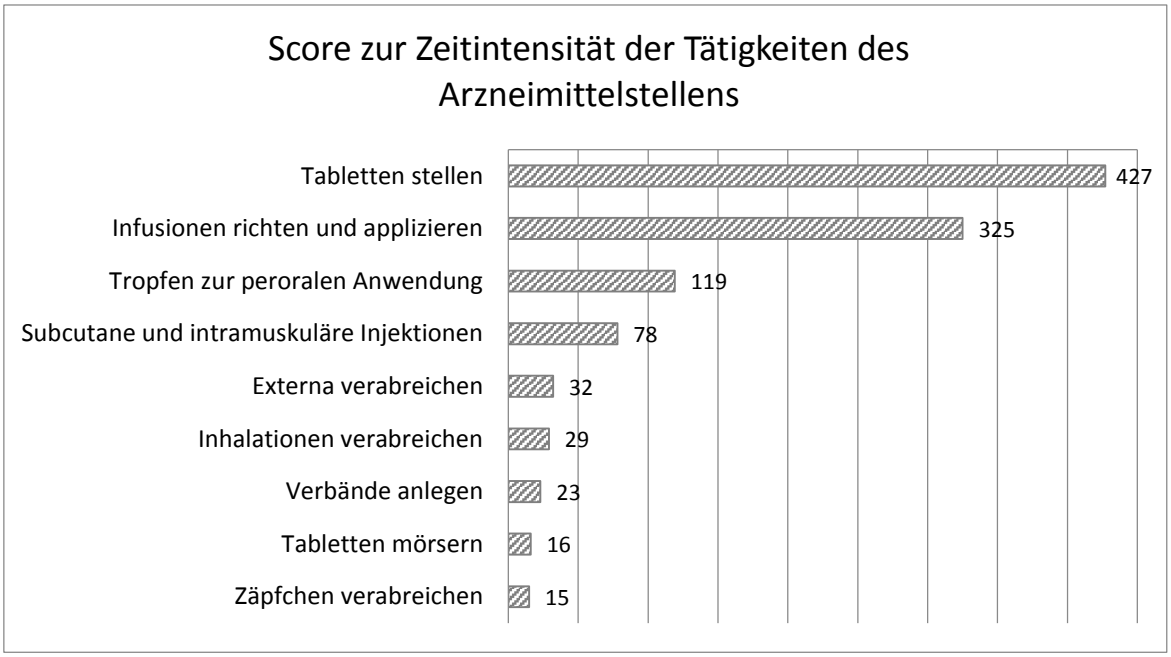


Abbildung 3: Score zur Zeitintensität der Tätigkeiten des Arzneimittelstellens

Laut Befragung kommen nahezu alle Arzneimittel-Darreichungsformen in weitgehend gleicher Häufigkeit im Alltag der Beschäftigten zur Anwendung, mit Ausnahme der seltener eingesetzten Otologika und Rhinologika (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verwendete Darreichungsformen der Arzneimittel (n = 104)

Darreichungsform	Nein	Ja	k. A.
Injectabilia	0%	88,4%	11,5%
Fest	1,0%	87,5%	11,5%
Flüssig	1,9%	85,6%	12,5%
Inhalanda	9,6%	77,9%	12,5%
Externa	1,0%	76,6%	12,5%
Ophtalmika	13,5%	74,0%	12,5%
Rhinologika	32,7%	55,8%	11,5%
Otologika	63,5%	24,0%	12,5%

Die Tätigkeit der Arzneimittelbereitstellung nimmt durchschnittlich pro Schicht 93 Minuten der Arbeitszeit in Anspruch bei einer Spannbreite von15 (Geriatrie) bis 360 (intensivmedizinische Station) Minuten.

Als besonders kritische Tätigkeiten oder Umstände bei der Arzneimittelbereitstellung wurden von den Pflegekräften z. B. das Einatmen von Aerosolen oder Stäuben, das Wechseln von Betäubungsmittelpflastern, das Aufziehen und Lösen von Infusionen und die Medikation in Notfallsituationen genannt. Des Weiteren wurde das Richten von Medikamenten ohne Handschuhe und das Arbeiten mit dem Perfusor genannt. Hier könnten ölige Arzneimittel (z. B. manche Immunsuppressiva) aus dem Perfusor „zurückschlagen“.

2.2.2.3 Arbeitsplatzgestaltung und -organisation

62,5 % der Befragten gaben an, dass es keinen eigenen Raum für die Lagerung und das Arbeiten mit Arzneimitteln gibt. Das Vorhandensein eines ausgewiesenen Arbeitsplatzes für das Richten von Arzneimitteln bejahten 41 % der Befragten. 34 % führten Stelltätigkeiten an Arbeitsplätzen aus, die auch für andere Zwecke genutzt wurden (Abbildung 4). Pflegekräfte schilderten ebenfalls, dass Arzneimittel z. T. in Patientenzimmern, oder auf mobilen Tischen (sog. „Spritzentisch“) gerichtet wurden.

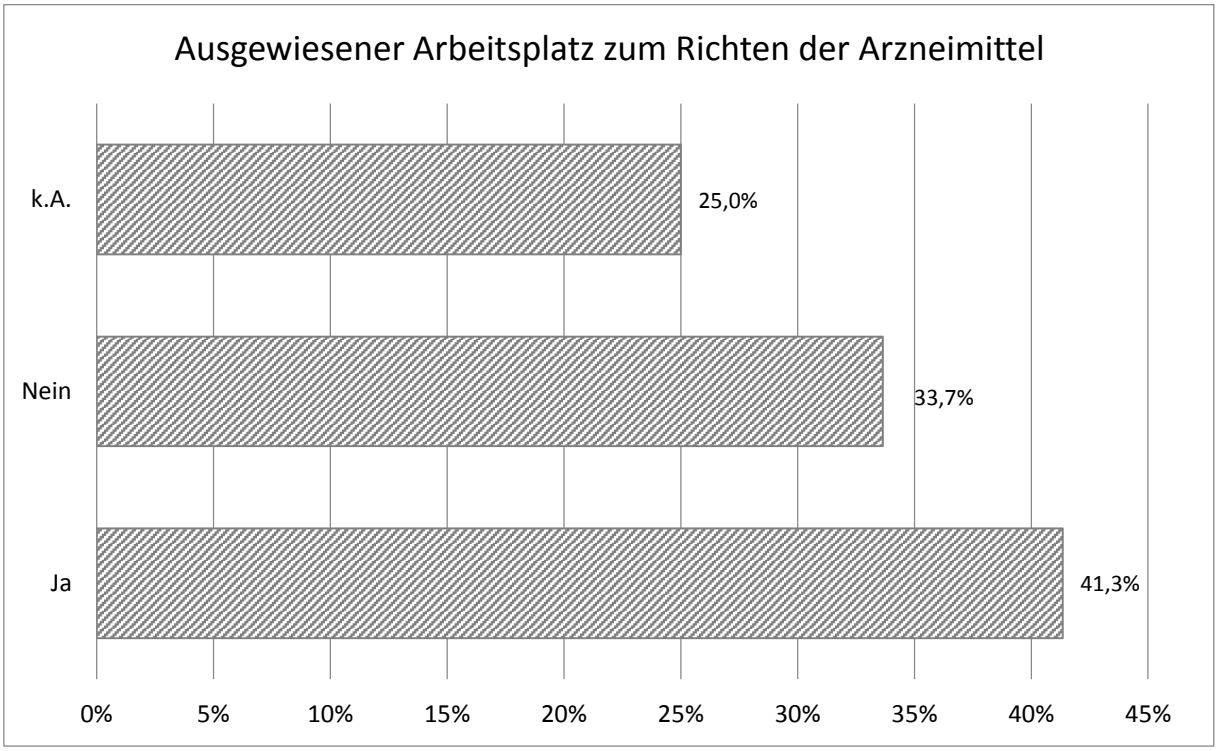


Abbildung 4: Ausgewiesener Arbeitsplatz zum Richten der Arzneimittel (n = 104)

87,5 % der befragten Stationsmitarbeiter bejahten feste Zeitfenster zur Arzneimittelbereitstellung. Allerdings wurde übereinstimmend berichtet, dass das Arzneimittel Stellen nur eine von vielen Aufgaben pro Arbeitsschicht darstellte, die zum Teil zeitgleich bewältigt werden mussten. 79 % der Befragten gaben an, dass es Ablenkungen im Arbeitsablauf während der Arzneimittelbereitstellung gibt. Beispielsweise durch nachlassende Konzentration, dem Klingeln des Telefons, Patientenanfragen oder administrative Aufgaben, die sich nachteilig auf das konzentrierte Arbeiten bei der Arzneimittelbereitstellung auswirkten. Ungünstig

wirkten sich außerdem fehlende Routine und Erfahrung aus. Als besonders störanfällig und kritisch wurde die Arzneimittelbereitstellung während des Nachtdienstes bewertet. 17 % der befragten Studienteilnehmer bejahten dabei negative Folgen für den Arbeitsschutz durch Ablenkungen während der Arzneimittelbereitstellung.

37 % der Pflegekräfte reinigten den Arbeitsplatz an dem sie die Arzneimittel bereitgestellt haben nicht. 9 % gaben an, dies nur zu machen, wenn eine offensichtliche Verschmutzung zu erkennen wäre. 21 % reinigten ihren Arbeitsplatz vor und nach der Arzneimittelzubereitung. Weitere 14 % säuberten ihn nach Abschluss ihrer Tätigkeit (Abbildung 5).

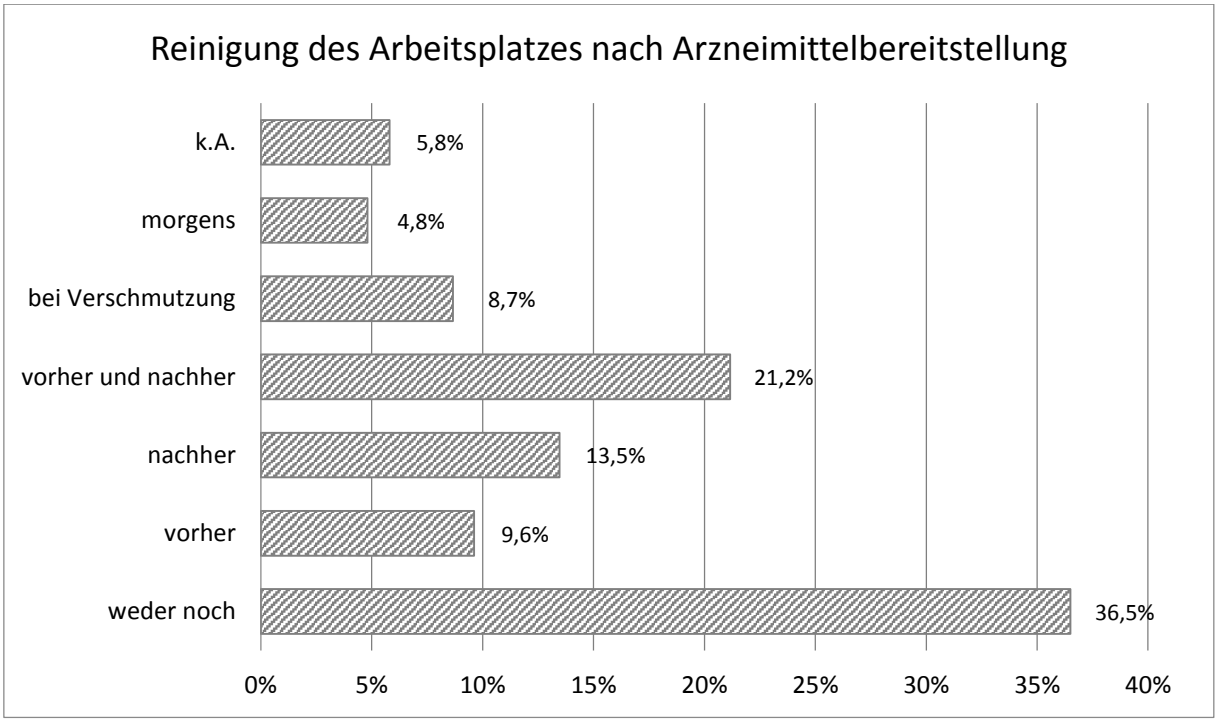


Abbildung 5: Reinigung des Arbeitsplatzes nach Arzneimittelbereitstellung (n = 104)

Die Reinigung des Arbeitsplatzes erfolgte mit Flächendesinfektionsmitteln in Form einer Sprüh-/Wisch- (Sprühen und Tuch) oder Wischdesinfektion (getränktes Tuch).

Auf die Frage ob es standardisierte Betriebsanweisungen zur Arzneimittelbereitstellung gibt, antworteten 63 % der Befragten, dass es in ihrem Haus keine solche Anweisung gäbe. 78 % berichteten, dass dies in Form einer

mündlichen Übereinkunft von Mitarbeiter zu Mitarbeiter geschehe, man unterrichte sich gegenseitig über das Vorgehen des Richtens von Medikamenten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Standardisierung der Arzneimittelbereitstellung

Standard	Nein	Ja	k. A.
Betriebsanweisung	62,5%	35,6%	2,0%
Mündliche Übereinkunft	19,2%	77,9%	2,9%

2.2.2.4 Persönliche Schutzausrüstung im Umgang mit Arzneimitteln

22 % der Pflegekräfte verneinten eine regelmäßige korrekte Nutzung von Handschuhen (Handschuhe vorher anziehen und unmittelbar nach Beendigung der Tätigkeit des Arzneimittelstellens wieder ausziehen und entsorgen). 34 % bejahten eine regelmäßige korrekte Handschuhnutzung und 43 % nutzten diese als Schutzausrüstung nur gelegentlich. Als Handschuhe wurden in der Regel Einmaluntersuchungshandschuhe aus Latex oder Nitril verwendet.

Die Berufskleidung der Studienteilnehmer/-innen bestand aus einem kurzärmligen Kasak, damit die Unterarme in die Hautdesinfektion mit einbezogen werden konnten. Weitere Schutzmaßnahmen, wie das Tragen eines langärmligen Schutzkittels gegen eine Kontamination der Unterarme oder eines Mundschutzes wurden von ca. 90 % der Befragten verneint.

Tabelle 8: Tragen von Schutzkleidung (n = 104)

Tätigkeit	Nein	Ja	Ja, gelegentlich	k. A.
Handschuhe	22,2%	33,7%	43,3%	0,8%
Schutzkittel	88,5%	8,7%	1,9%	0,9%
Mundschutz	91,4%	3,8%	3,8%	1,0%
Schutzbrille	95,2%	2,9%	1,0%	0,9%
Überschuhe	99,0%	0%	0%	1,0%

Auf die Frage, ob die Handschuhe vor jedem Arzneimittelkontakt angezogen und direkt danach, vor anderen Tätigkeiten ausgezogen werden und dies auch unter

Zeitdruck, antworteten 1 %, dass sie dies immer und 14 %, dass sie dies nicht immer so handhaben. Die restlichen Befragten verneinten die derartige Nutzung von Handschuhen oder gaben auf die Frage keine Antwort.

2.2.2.5 Allgemeine Händehygiene

Auf die Frage, ob nach Arzneimittelkontakt, auch unbeabsichtigtem oder solchem von „geringer“ Dauer bzw. Intensität, ein Händewaschen stattfand, insbesondere vor Nahrungsaufnahme, dem Zigarettenrauchen oder der Berührung des Gesichts, bejahten dies 76 % der Studienteilnehmer. 18 % reinigten sich die Hände nicht nach jedem Arzneimittelkontakt, aber vor dem Essen. 5 % führten überhaupt keine Händereinigung nach Arzneimittelkontakt durch (Abbildung 6)

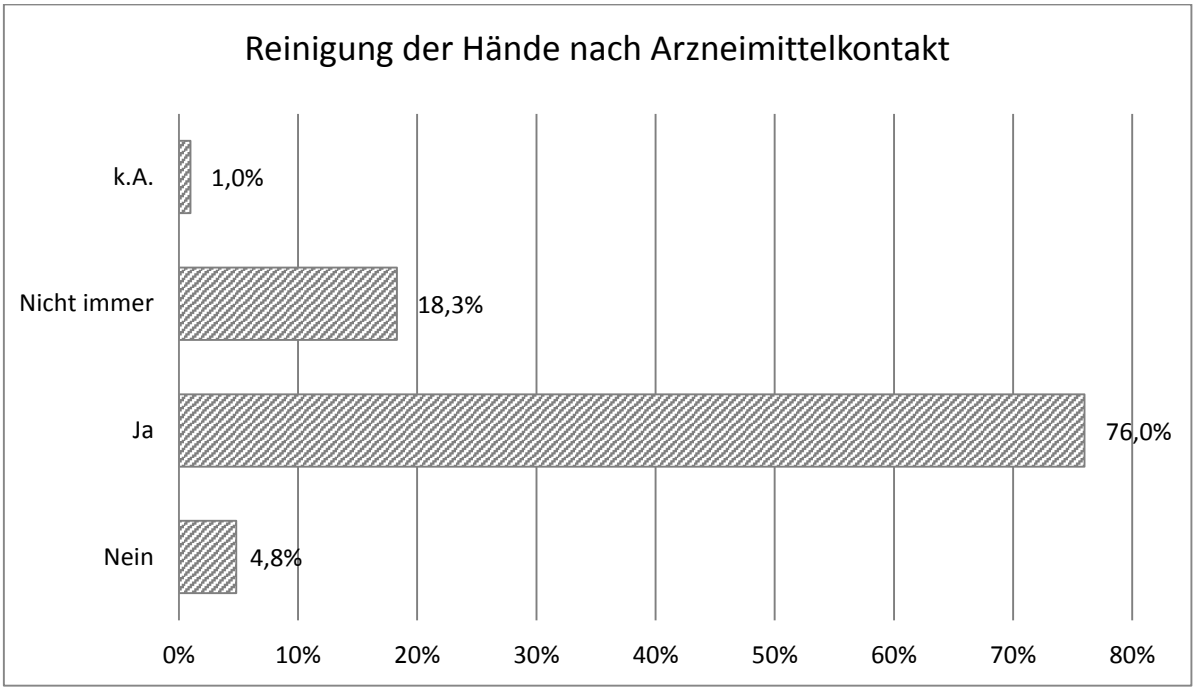


Abbildung 6: Reinigung der Hände nach Arzneimittelkontakt (n = 104)

Fand ein Kontakt mit Arzneimitteln direkt vor einer Essens- oder Rauchpause statt, wuschen sich 94 % der Befragten immer die Hände. 1 % wusch sie selbst in dieser Situation nicht. 62 % der Pflegekräfte gaben zudem an, dass für diesen Zweck Handwaschbecken mit Waschlotion und Desinfektionsmittelspender in unmittelbarer räumlicher Nähe des Arbeitsplatzes zum Arzneimittelstellen vorhanden waren.

2.2.2.6 Wahrnehmung von Arzneimitteln als Gefahrstoff und der Umgang mit ihnen als potentielle Gefahrensituation

55 % der befragten Pflegekräfte sind Arzneimittel im Laufe ihres Berufslebens als mögliche Gefahrstoffe vermittelt worden. 36 % der Befragten wurden Arzneimittel nicht als Gefahrstoff vermittelt, bei 6 % war dies bei bestimmten Substanzen der Fall (Abbildung 7). Auf die konkrete Frage, ob sie Arzneimittel tatsächlich als Gefahrstoff wahrnehmen, antworteten lediglich 15 % mit Ja, 2 % mit Nein und ca. 80 % der Befragten konnten auf diese Frage ad hoc keine Antwort geben.

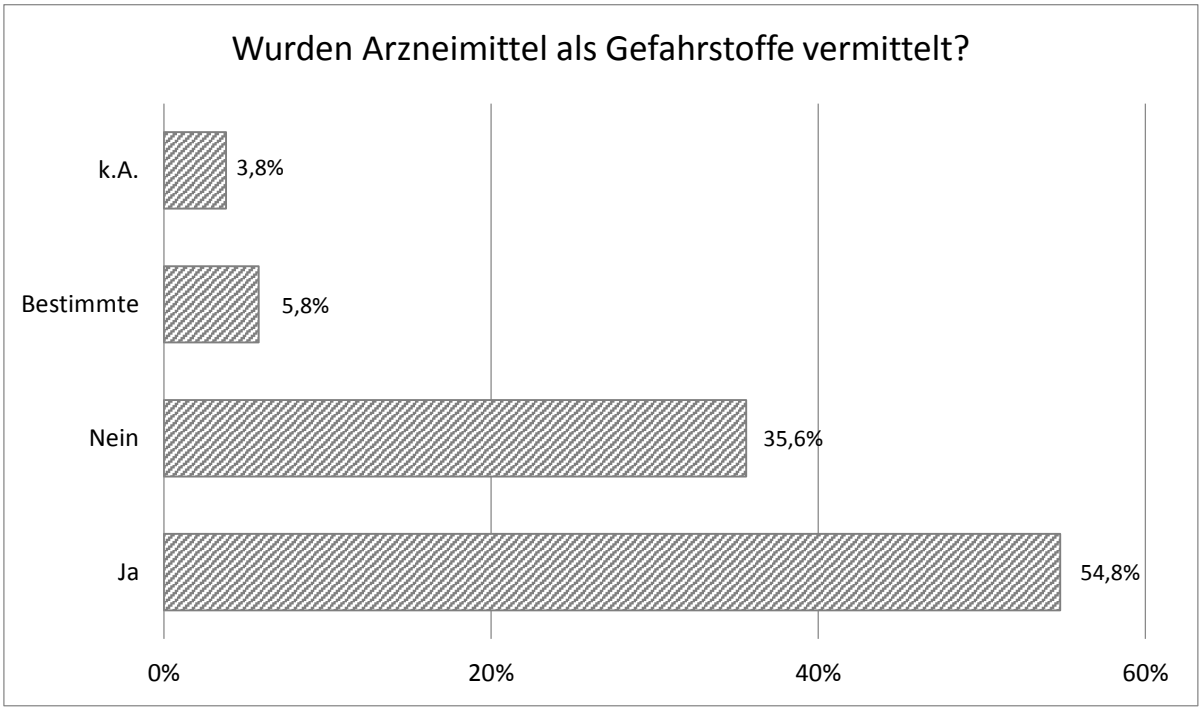


Abbildung 7: Wurden Arzneimittel als Gefahrstoffe vermittelt? (n = 104)

Bei genauerer Nachfrage welche Substanzen als Gefahrstoffe wahrgenommen werden, konnten 84 % der Befragten keine Angaben machen. Vereinzelt wurden Wirkstoffe für bestimmte Indikationen, wie Immunsuppressiva, Antibiotika sowie Betäubungsmittel genannt.

Auf die Frage, durch wen die Gefährlichkeit von Arzneimitteln vermittelt wird, gab ein großer Teil der Studienteilnehmer an, dass dies in der (häufig jahrelang zurückliegenden) Ausbildung oder bei Fortbildungen thematisiert wurde. Die unterschiedlichen Nennungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Wer klärt über Arzneimittelgefährlichkeit auf? (Mehrfachnennungen möglich)

Informationsquelle	Anzahl der Nennungen
Ausbildung, Fortbildung, Schulung	42
Kollegen, Pflegedienstleitung, Hygienefachkraft, Ärzte	15
Beipackzettel, Beschriftung	4
Eigeninteresse, Internet	3
Berufserfahrung	2

Sieben Studienteilnehmer gaben an, dass es Informationen zu den gefährlichen Eigenschaften von AM an ihrer Arbeitsstätte gibt. Die restlichen Befragten verneinten dies (n = 5) oder machten keine Angabe (n = 92).

Wurden dann aber Informationen über den Umgang mit einem vermeintlich gefährlichen Arzneimittel benötigt, wurde am häufigsten die Apotheke zu Rate gezogen. Des Weiteren wurden Informationen bei Kollegen, Ärzten und durch Internetrecherche eingeholt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Informationsquellen zu Arzneimittelgefährlichkeit

Informationsquelle	Anzahl der Nennungen
Apotheke	15
Internetrecherche	11
Ärzte	11
Kollegen	10
Beipackzettel/Rote Liste/Giftinformation	10
Betriebsarzt	1

Auf die Frage, ob sie Beispiele für Arbeitssituationen mit unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt benennen könnten, antworteten 19 Pflegekräfte, dass Probleme zumeist beim Umgang mit flüssigen Darreichungsformen, insbesondere Infusionen auftreten. Als Beispiele aus der täglichen Praxis wurden benannt:

- Die Freisetzung von Aerosolen durch Überdruckentstehung z. B. bei der Zubereitung von Infusionslösungen, oder der Verwendung von Überleitkanülen, Spikes etc.
- Das Anschließen und Entfernen von Infusionen am Patienten.
- Das Entlüften von Infusionen.
- Der Umgang mit Infusionen, die nicht richtig laufen oder sogar auslaufen.
- Die Dekonnektion von Kanüle und Spritze bei Verwendung von Spritzen.

55 % der Befragten waren der Ansicht, dass es keine Situationen gibt, die eine Exposition begünstigen oder machten keine Angaben. Die restlichen Punkte waren in der Häufigkeit zu vernachlässigen und verteilten sich auf Antworten, wie etwa das Einatmen von Inhalationen oder auf den Umgang mit fixierten Patienten.

Im Gegenzug wurden die Pflegekräfte nach Situationen oder Umständen befragt, die eine mögliche, unbeabsichtigte Exposition mit Arzneimitteln verhindern könnten. 20 % nannten hier das korrekte Benutzen von Handschuhen als besten Schutz gegen unabsichtlichen Kontakt mit Arzneimitteln. 70 % sahen entweder keine Möglichkeit eine Exposition zu verhindern oder gaben wiederum keine Antwort auf diese Frage.

Im Vorfeld der Studie wurden das Mörsern von festen Arzneimittelformen und das Öffnen von Kapseln als mögliche Situation identifiziert, in denen es zu einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition kommen kann. Die Pflegekräfte wurden daher nach den Indikationen gefragt, in denen es zum Mörsern oder Zerteilen von AM kommt. 21% gaben Schluckbeschwerden der Patienten oder das Benutzen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) -Sonde als Gründe an, 78 % konnten auf diese Frage keine Antwort geben (Abbildung 8).

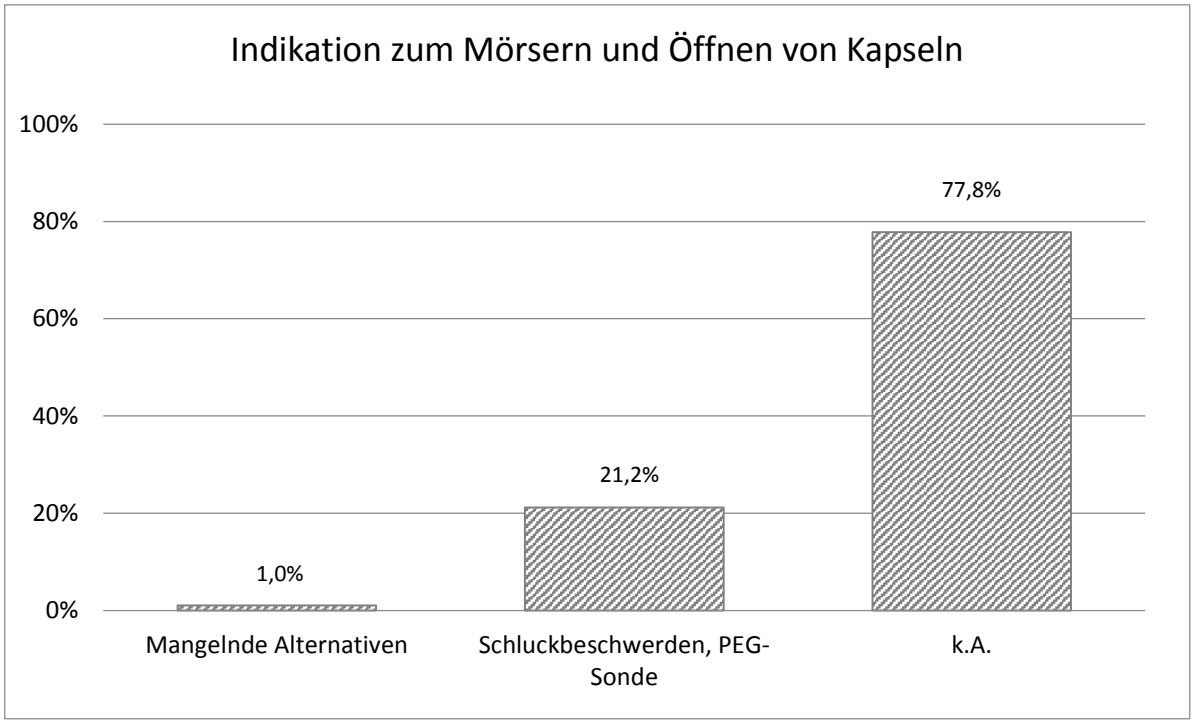


Abbildung 8: Indikation zum Mörsern von Tabletten und Öffnen von Kapseln

Als Schutzmaßnahmen beim Mörsern von festen Arzneimittelformen und dem Öffnen von Kapseln, ergaben sich folgende, in Tabelle 11 dargestellte Maßnahmen:

Tabelle 11: Schutzmaßnahmen bei dem Mörsern von festen Arzneimittelformen und dem Öffnen von Kapseln (n = 104)

Schutzmaßnahme	Prozentuale Verteilung
Keine	7,7 %
Bei Bedarf Handschuhe oder Mundschutz tragen	10,6 %
Luft anhalten und Kopf wegdrehen	1,0 %
Vermeidung der Aerosolbildung durch Lösen in NaCl-Lösung	1,0 %
k. A.	79,7 %

Einheitliche Modelle zum Mörsern von festen Arzneimittelformen gab es unter den Studienteilnehmern nicht. Sieben gaben an, kein bestimmtes Produktdesign zu bevorzugen, sieben verwenden am liebsten ein offenes Pistillmodell und acht weitere Pflegekräfte ein geschlossenes Gewindemodell. 82 Befragte gaben keine Antwort auf diese Frage.

2.2.2.7 Effekte nach unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt

25 % der befragten Pflegekräfte berichteten von körperlichen Symptomen nach einem unbeabsichtigten Arzneimittelkontakt. Am häufigsten wurden hierbei Hautreaktionen genannt im Sinne von:

- Hautrötung,
- Hautausschlag,
- Hautjucken.

Weiterhin wurde vereinzelt über eine orale Geschmackswahrnehmung, ein Kratzen im Hals oder eine olfaktorische Wahrnehmung berichtet (Abbildung 9).

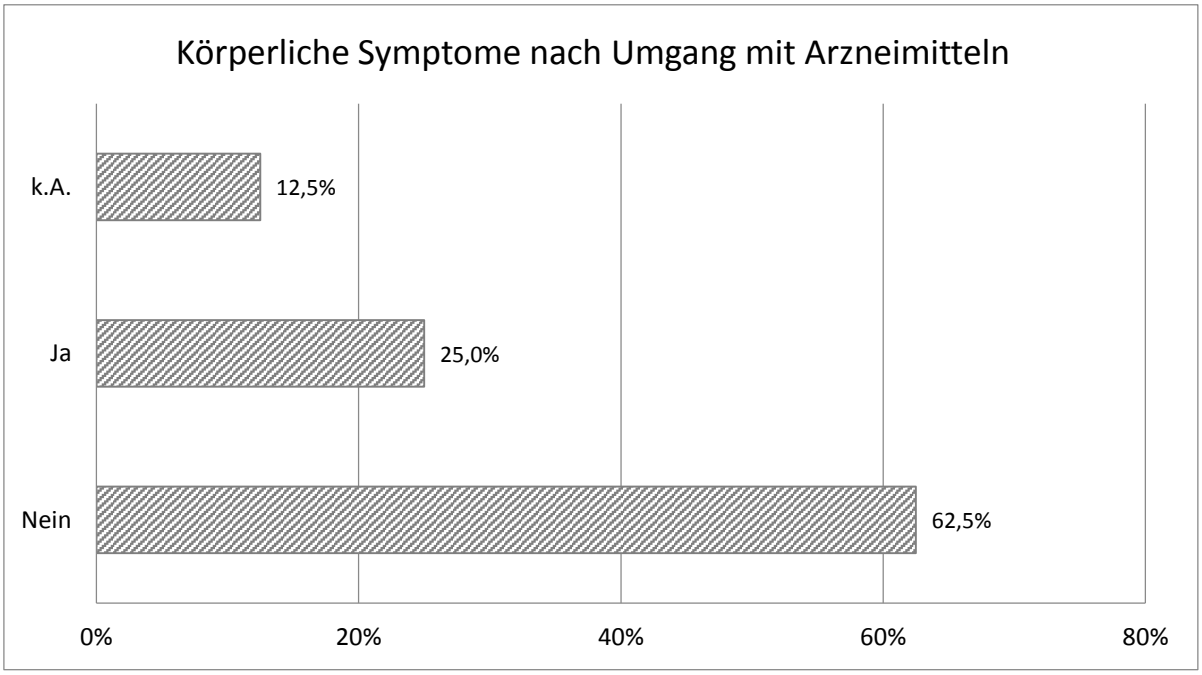


Abbildung 9: Körperliche Symptome nach Umgang mit Arzneimitteln (n = 104)

In diesem Zusammenhang wurden die Pflegekräfte auch danach befragt, ob es im Falle einer akzidentellen Exposition Handlungsanweisungen gibt. 66 % der Studienteilnehmer gaben auf diese Frage keine Antwort. 6 % war eine schriftliche Anweisung bekannt, die in einem solchen Fall handlungsanleitend wäre. 2 % würden im Sicherheitshandbuch nachschlagen und weitere 2 % gaben an, dass es keine Anweisungen gibt. 18 % antworteten, dass es ihres Wissens nach keine Anweisungen gäbe, sie aber selbständig wüssten, wie zu handeln wäre (Abbildung 10).

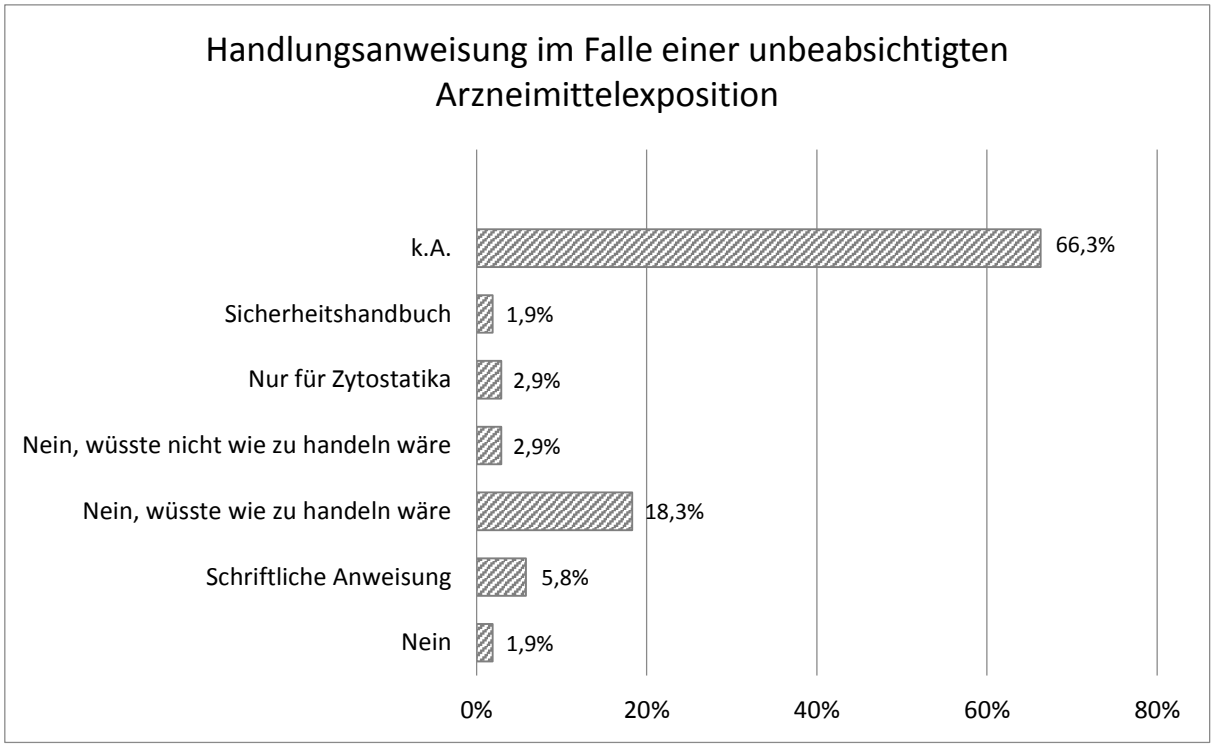


Abbildung 10: Handlungsanweisung im Falle einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition

2.2.2.8 Schulungen zum Umgang mit Arzneimitteln

6 % der Studienteilnehmer gaben an, dass es Schulungen zum Umgang mit Arzneimitteln gibt (Schulungen mit Zytostatika ausgenommen). Die restlichen Befragten verneinten Schulungen zum Umgang mit Nicht-Zytostatika oder machten keine Angaben zu diesem Thema. Auf die Frage, wer die Schulungen durchführt, haben 98 Studienteilnehmer keine Angaben gemacht. Ähnlich verhielt sich dies, bei der Frage, ob es vorgeschriebene Intervalle für Schulungen gibt, diese Frage konnten 102 Pflegekräfte ebenfalls nicht beantworten.

2.2.2.9 Eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln

Zum Abschluss der Befragung wurden die Studienteilnehmer gebeten, eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln zu machen. An erster Stelle wurden Verbesserungsvorschläge genannt, die den Bereich der Arbeitszeitorganisation, die Arbeitsanforderungen und das Arbeitsumfeld betreffen. Hierzu zählten, eine Freistellung von anderen Tätigkeiten beim Stellen von Medikamenten im Tag- wie im Nachtdienst, Ruhe beim Arbeiten bzw. ungestörtes Arbeiten, wenn möglich kein Stellen von Arzneimitteln im Nachtdienst. An zweiter Stelle wurde das konsequente Tragen von persönlicher Schutzausrüstung wie etwa Handschuhe oder Schutzkittel aufgeführt. Außerdem bestand der Wunsch nach Schulungen zum richtigen Umgang mit Arzneimitteln und deren Kennzeichnung als möglicher Gefahrenstoff (Tabelle 12).

Tabelle 12: Eigene Vorschläge zur Verbesserung der Arbeitssicherheit im Umgang mit Arzneimitteln (Mehrfachnennungen möglich)

Verbesserungsvorschlag	**absolute Häufigkeit**
Spezifische Stellzeiten ohne Ablenkung mit Freistellung von anderen Tätigkeiten	18
Tragen von persönlicher Schutz- bzw. Berufskleidung	15
Informationen und Kennzeichnung - Schulungen und Fortbildungen - leicht verständlich - schnell umsetzbar	14
Eigene Arbeitsplätze oder –räume	6
Tabletten nicht ausblistern	5
Kontrolle von bestehenden Regeln	3
Tabletten auflösen und nicht mörsern	3
Mehr Herstellung von AM durch die Apotheke	2
Gewindekanülen, besser zu entlüftende Infusionsbestecke	2
Mehr Personal	2

2.3 Hospitationen durch Frau Dr. Hadtstein

Bereits im Vorfeld des Projektes wurden durch Frau Dr. Hadtstein Hospitationen in verschiedenen Einrichtungen des Gesundheitsdienstes durchgeführt. Ziel war es dabei, sich durch eingehende Beobachtung der Arbeitsabläufe ein erstes Bild über den Umgang der Beschäftigten mit Arzneimitteln zu machen. Die Beobachtungen von Frau Dr. Hadtstein liegen strukturiert dokumentiert vor. Da sie eine wertvolle Ergänzung der bereits erläuterten Studienergebnisse darstellen, werden sie an dieser Stelle nochmals zusammengefasst.

Die von Frau Dr. Hadtstein im Jahre 2010 angefertigten Dokumentationen beziehen sich auf folgende Einrichtungen:

- Fünf Stationen in Altenpflegeheimen,
- zwei ambulante Pflegedienste,
- eine Demenzwohngemeinschaft,
- eine neurologische Intensivstation,
- eine interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation,
- eine viszeralchirurgische Station.

2.3.1 Stationen Altenpflegeheime

Als vorbereitende Tätigkeiten wurde im Wesentlichen das Stellen von Medikamenten beschrieben. Feste Arzneiformen wurden dabei aus Blisterverpackungen in Plastikboxen für den Tagesbedarf der Patienten überführt. Brausetabletten in separaten Bechern aufgelöst und flüssige Arzneiformen unmittelbar vor Verabreichung in kleine Becher dosiert. Für Sondenpatienten mussten feste Arzneiformen wie Tabletten oder Dragees mit Hilfe von Mörsern zerkleinert werden. Abhängig von der Anzahl der zu betreuenden Patienten reichte der Zeitaufwand für Stelltätigkeiten von 30 min bis 6 - 7 h pro Woche. Zum Teil waren für diese Aufgaben spezielle Arbeitsplätze, integriert in ein eigens dafür vorgesehenes Schranksystem vorhanden. Als „expositionskritisch“ wurden u.a. das Zerkleinern fester Arzneiformen (z. B. Teilen oder Mörsern von Tabletten) sowie die Überführung der resultierenden Bruchstücke bzw. Pulver beschrieben. Zum Teil ergaben sich Probleme durch bereits zerbrochene Tabletten in Blistern. Kritisch gesehen wurde zudem die Verabreichung von Sublingualtabletten, die sehr leicht zerfallen oder die Dosierung kleiner

Flüssigkeitsmengen aus vergleichsweise großen Vorratsflaschen ohne Pipetten. Als Expositionsmöglichkeit wurde weiterhin das Wechseln von Windelhosen nach Applikation von Rektalia oder Klistieren beschrieben.

Beim Umgang mit Medikamenten trugen die Beschäftigten normale Berufskleidung, als persönliche Schutzmaßnahme wurde die Verwendung von Schutzhandschuhen „gemäß der Vorschriften“ dokumentiert.

Von den befragten Pflegekräften wurde vereinzelt eine Exposition beim Arzneimittelstellen wahrgenommen. Es wurde über Effekte wie bitterer Geschmack im Mund nach Einatmen, „Missempfindungen“ im Hals- oder Kehlkopfbereich sowie Hautreaktionen (z. B. Jucken der Arme oder Hände) berichtet. Effekte traten u.a. bevorzugt dann auf, wenn viele Tabletten geteilt werden mussten.

2.3.2 Ambulante Pflegedienste

Das Stellen der Medikamente (vorwiegend feste Arzneiformen) in Dosetten erfolgte in der Regel zu Hause bei den Patienten. Alternativ konnten Medikamente z. T. in Apotheken patientenindividuell verblistert bestellt werden. In diesem Fall trat ein Kontakt mit Arzneimitteln nur bei der Verabreichung auf. Ggf. fiel aber hier jedoch noch ein Teilen der Tabletten vor Verabreichung an, was wiederum als expositionskritischer Schritt betrachtet wurde. Als unter Umständen relevant in Bezug auf eine Exposition wurden Tabletten benannt, die bereits in den Dosetten zerfallen oder eine lange Verweildauer der Tabletten in der Hand, wenn Patienten sich weigerten, verordnete Tabletten zu schlucken. Der Zeitaufwand für den Umgang mit Arzneimitten wurde auf eine Zeitspanne von 10 - 15 min pro Patient geschätzt. Die Beschäftigten trugen einheitliche Berufsbekleidung, eine Verwendung von Schutzhandschuhen für Tätigkeiten mit Arzneimitteln wurde als „personenabhängig“ dokumentiert.

2.3.3 Demenzwohngemeinschaft

Beschrieben wurde die ambulante Versorgung einer Demenzwohngemeinschaft (14 Bewohner) mit Stelltätigkeiten im Umfang von ca. 1 h pro Woche und täglicher Verabreichung von Medikamenten. Die Befüllung von Dosetten aus Blistern der Originalverpackung erfolgte in den Zimmern der Bewohner und beinhaltete z. T. das Teilen von Tabletten, was als expositionskritischer Arbeitsschritt angesehen wurde. Nicht benötigte Tablettenteile wurden in Blister „zurückgedrückt". Probleme konnten sich durch die Weigerung der Patienten ergeben, die angereichten Medikamente einzunehmen. Der Umgang mit Arzneimitteln erfolgte in Straßenkleidung, Schutzhandschuhe wurden „personenabhängig" verwendet.

2.3.4 Krankenhausstationen (neurologische bzw. pädiatrische Intensivstation und viszeralchirurgische Station)

In den genannten Krankenhausstationen wurde insbesondere der Umgang mit flüssigen Arzneiformen (z. B. Vorbereiten, Anlegen und Wechseln von Infusionen, Vorbereitung und Verabreichung von Injektionen) beobachtet und beschrieben. Bei Anwendung fester Arzneiformen konnte ggf. eine Zerkleinerung mittels Mörsern zur Sondengabe erforderlich sein. Daneben traten – wenn auch in geringerem Umfang - fast alle weiteren Arzneiformen (z. B. Tropfen, Dermatika etc.) auf. In den Intensivstationen wurden zudem Vernebelungen zur Inhalation vorgenommen. Über den zeitlichen Umfang des Kontaktes mit Arzneimitteln lagen auf den Intensivstationen keine Angaben vor. Für die pädiatrische Intensivstation wurde pro Mitarbeiter ein Umgang mit bis zu 90 Infusionen/Injektionen pro Tag angegeben. In der viszeralchirurgischen Station erfolgte das Stellen der Medikamente für den nächsten Tag während der Nachtschicht. Hierfür war etwa 1 h erforderlich. Als kritisch wurde der Umgang mit Arzneimittelkonzentraten und Trockensubstanzen angesehen. Die Verwendung von Druckausgleichssystemen bei der Herstellung von Infusionen erfolgte in den besuchten Stationen nicht generell. Eine gelegentliche Freisetzung von Aerosolen bei entsprechenden Tätigkeiten wurde als expositionskritisch beschrieben. Darüber hinaus wurde eine mögliche Inhalation von Wirkstoffen bei feuchter Verneblung als kritischer Arbeitsschritt identifiziert. Der Kontakt mit Arzneimitteln fand in „normaler Berufskleidung" mit kurzen Ärmeln statt. In den beiden Intensivstationen erfolgte eine zusätzliche Verwendung von

Einmalhandschuhen nur wenn eine Infektionsgefahr gesehen wurde oder beim Umgang mit Zytostatika. In der chirurgischen Station wurden Handschuhe bei Kontakt mit Arzneimitteln „personenabhängig“ verwendet. In dieser Einrichtung berichtete eine Mitarbeiterin über das Auftreten eines allergischen Exanthems beider Unterarme, das Sie auf einen Kontakt mit dem Antibiotikum Piperacillin zurückführte.

2.4 Zusammenfassung

Nach den vorgestellten Daten bilden Tätigkeiten mit festen oder flüssigen Arzneimittelformen einen Schwerpunkt im Umgang mit Arzneimitteln im Pflegebereich. Bei beiden Tätigkeiten wurde durch die Befragten auf die Möglichkeit einer Freisetzung von Arzneimitteln bzw. deren Inhaltsstoffen hingewiesen. Diese Angaben decken sich im Wesentlichen mit den Beobachtungen von Frau Dr. Hadtstein.

Beim Umgang mit festen Arzneimitteln besteht demnach die Möglichkeit einer Freisetzung beim:

- Ausblistern,
- Öffnen von Kapseln,
- Tabletten teilen,
- Überführen in Dosetten,
- Umgang mit Tablettenfragmenten,
- Mörsern,
- Ggf. Reinigung von Hilfsmitteln wie Teiler, Mörser oder Dosetten,
- Richten und Stellen von Pulvern oder Brausetabletten,
- Entsorgungstätigkeiten.

Beim Umgang mit flüssigen Arzneimitteln besteht die Möglichkeit einer Freisetzung beim:

- Lösen von Injektabilia,
- Aufziehen von Injektabilia aus der Ampulle/Flasche,
- Vorbereiten/Richten von Infusionen und Perfusionen,
- Anhängen und Entfernen von Infusionen und Perfusionen,
- Verabreichen von i.v.-Injektionen,
- Entsorgungstätigkeiten.

Unter Zugrundelegung der von den Studienteilnehmern berichteten Arbeitsschritte bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung)

sind folgende, tätigkeitsbezogene **Kontakte** (= Exposition) mit freigesetzten Arzneimittelwirkstoffen denkbar und/oder möglich:

Ein **oraler Kontakt** mit Substanzspuren nach Verschleppung aufgrund mangelnder Händehygiene nach AM-Kontakt, da 18 % der Befragten sich die Hände nicht nach jedem Arzneimittelkontakt reinigen. Ferner die orale Aufnahme von Substanzspuren mit der Nahrungsaufnahme, wenn 5 % der Studienteilnehmer angeben, keine Händereinigung nach Arzneimittelkontakt vor der Nahrungsaufnahme durchzuführen.

Ein **dermaler Kontakt nach** Verschleppung durch nicht regelmäßig gereinigte Arbeitsplätze zur Arzneimittelbereitstellung. 37 % der Pflegekräfte gaben an, den Arbeitsplatz an dem sie die Arzneimittel bereitgestellt haben, nicht zu reinigen. Wird der nicht gereinigte Arbeitsplatz von weiteren Mitarbeitern verwendet, könnten diese unbeabsichtigten Hautkontakt mit zurückgebliebenen Arzneimittelresten auf der Arbeitsfläche haben, zumal die Haut der Unterarme aufgrund der vorgeschriebenen Berufskleidung (Kasak) nicht bedeckt ist.

Die berichtete Arbeitsplatzgestaltung und -organisation begünstigen den unbeabsichtigten dermalen Arzneimittelkontakt. In 62,5 % der Fälle gab es für die Arzneimittelbereitstellung keinen eigenen Arbeitsraum. Auch wenn es ausgewiesene Arbeitsplätze gibt, die sich überwiegend im Stationsschwesternzimmer befinden, werden diese wiederum in 34 % der Fälle auch für andere Tätigkeiten genutzt. Eine solche Arbeitsplatzgestaltung erklärt möglicherweise die fehlende regelmäßige Desinfektion des Arbeitsplatzes nach der AM-Bereitstellung und begünstigt zugleich die Arzneimittelverschleppung.

Beim Umgang mit Injektabilia kann es durch die Entstehung von Überdrücken zur Freisetzung von Flüssigkeit kommen, die auf die Haut der Pflegekräfte gelangen kann.

Bei der Entsorgung flüssiger oder fester Arzneimittel kann es ebenfalls zum dermalen Kontakt kommen.

Bereits die elementarste Arbeitsschutzmaßnahme, das regelmäßige, korrekte Tragen von Einmalschutzhandschuhen vor und unmittelbar nach Beendigung der Tätigkeit

des Arzneimittelstellens wurde nur von 34 % der Befragten bejaht. 43 % ziehen gelegentlich Handschuhe an, 22 % arbeiten ohne.

Ein **inhalativer Kontakt** entsteht möglicherweise beim Ausblistern (Abrieb), Teilen und Mörsern von Tabletten, eine Tätigkeit die 28,8% der Studienteilnehmer täglich durchführen. Der Umgang mit Pulvern und Brausetabletten könnte ebenfalls zur Bildung inhalierbarer Aerosole führen.

Ein Viertel der Befragten berichtete über körperliche Symptome (= Effekte) nach unbeabsichtigtem Arzneimittekontakt. Am häufigsten wurden hierbei Hautreaktionen im Sinne von Hautrötungen, Hautausschlag oder Hautjucken genannt.

Weiterhin wurde vereinzelt über eine orale Geschmackswahrnehmung, ein Kratzen im Hals oder eine olfaktorische Wahrnehmung berichtet.

Die Risikowahrnehmung für Arzneimittel als Gefahrstoff ist als eher gering einzustufen. Lediglich von 15 % der Studienteilnehmer wurden Arzneimittel als persönlicher Gefahrstoff wahrgenommen. Ca. 80 % der Befragten konnten auf diese Frage ad hoc keine Antwort geben.

Der Informationsstand zum sicheren Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln erscheint lückenhaft. Mehr als 63 % der Befragten kannten keine Standardbetriebsanweisung zur Bereitstellung von AM an ihrem Arbeitsplatz, 66 % verneinten die Kenntnis über Handlungsanweisungen im Falle einer unbeabsichtigten Arzneimittelexposition.

98 Studienteilnehmer konnten keine Angaben machen, wer Schulungen zum sicheren Umgang mit AM an ihrem Arbeitsplatz durchführt und 102 ließen die Frage unbeantwortet, ob es hierfür vorgeschriebene Intervalle gäbe.

Jenseits des bisher Genannten begünstigen arbeitsorganisatorische Besonderheiten wie z. B. Arbeitsunterbrechungen bei der AM-Bereitstellung die Vernachlässigung des Arbeitsschutzes. Kritische Situationen entstehen insbesondere im Nachtdienst, wenn das Pflegepersonal alleine die Patientenversorgung sicherstellt und daher Ablenkungen ein konzentriertes Arbeiten bei der Arzneimittelbereitstellung erheblich erschweren. Entsprechende Arbeitssituationen werden von den Studienteilnehmern als besonders belastend empfunden.

3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln

Die Ermittlung der tätigkeitsbezogenen Wirkstofffreisetzung bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung) zeigte, dass orale, dermale und inhalative Kontakte und damit eine Exposition mit freigesetzten Arzneistoffen denkbar und/oder möglich sind. Mit Hilfe von Experimenten wurden für Arzneimitteltätigkeiten Daten zur möglichen Freisetzung von Wirkstoffen in die Arbeitsumgebung von Beschäftigten gewonnen. Da der Umgang mit Arzneimitteln im Pflegebereich ein vielfältiges und wenig standardisiertes Aufgabenfeld darstellt, konnte bei dessen Untersuchung aufgrund der begrenzten Projektlaufzeit nur eine Auswahl an Tätigkeiten berücksichtigt werden. Kriterien für die Auswahl der Tätigkeiten waren einerseits die Durchführungshäufigkeit bzw. Regelmäßigkeit (Tabletten stellen bzw. ausblistern, Infusionen richten/applizieren, flüssige Oralia applikationsfertig vorbereiten) der jeweiligen Tätigkeit im Pflegealltag (siehe Hospitationsbericht; Kapitel 2.2.2.1). Andererseits wurden Handhabungen ausgewählt, bei denen eine (hohe) Freisetzung von Wirkstoffformulierungen (Tabletten mörsern/zerkleinern, Brausetabletten richten, Umgang mit Kapseln zur enteralen Medikamentenverabreichung, Augentropfen öffnen) anhand eigener Erfahrungen/Überlegungen erwartet wurde oder die von den befragten Pflegekräften als Arbeitssituationen mit unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt beschrieben worden waren (z. B. Umgang mit Infusionen; Hospitationsbericht; 2.2.2.6). Auf Basis der gewonnenen Freisetzungsdaten erfolgte die Ableitung erster Empfehlungen zu tätigkeitsbezogenen technischen, organisatorischen und/oder personenbezogenen Arbeitsschutzmaßnahmen.

3.1 Material und Methode

3.1.1 Experimentelle Durchführung

Zur Bestimmung der Freisetzung bei Tätigkeiten mit unterschiedlichen Arzneiformen im pflegerischen Alltag wurden typische Arbeitssituationen, die im Folgenden genauer beschrieben werden, möglichst praxisnah nachgestellt. Durchgeführt wurden die Versuche von Mitarbeitern des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Hierbei handelte es sich bis auf eine Ausnahme um keine ausgebildeten Pflegekräfte. Allerdings wurden vor Durchführung der Untersuchungen eingehende Gespräche mit Pflegekräften bzw. Pflegeausbildern

geführt, um praxisnahe Informationen bezüglich der typischen Ausführungsweisen der Arbeitsschritte bei den einzelnen nachgestellten Tätigkeiten zu erhalten. Eine mögliche Freisetzung von Arzneimittelbestandteilen in die Arbeitsumgebung wurde anhand von Tracerverbindungen visualisiert und quantifiziert. Verwendung fanden hierbei sowohl Darreichungsformen, denen die Tracerverbindung Fluorescein-Natrium gezielt zugesetzt wurde (Infusionen, Brausetabletten, flüssige Oralia, Kapseln) als auch Fertigarzneimittel, die Fluorescein-Natrium (Augentropfen) oder die ebenfalls als Tracer genutzte Verbindung Naproxen (Tabletten) enthielten. Bei den genutzten Substanzen handelt es sich um fluoreszierende Verbindungen. Diese Eigenschaft ermöglicht neben niedrigen analytischen Nachweisgrenzen eine Visualisierung kontaminierter Bereiche durch Bestrahlung mit UV-Licht einschließlich einer fotographischen Dokumentation. Zur Ermittlung der Freisetzungsmenge wurde nach den einzelnen Tätigkeitsschritten Wischproben der potentiell kontaminierten Oberflächen (z.B. Arbeitsfläche, Gefäße) genommen. Mögliche dermale Belastungen von Beschäftigten wurden mit Hilfe von Wischproben an den für die Tätigkeiten genutzten Handschuhen untersucht. Bei Tätigkeiten mit festen Arzneimitteln, die zu einer inhalativen Exposition durch Staubfreisetzung führen könnten, erfolgte zudem eine Beprobung der Luft im Atembereich des Probanden.

Bei allen betrachteten Tätigkeiten wurde die Wischprobenahme mit Hilfe von unsterilen Kompressen aus Verbandmull mit eingeschlagenen Schnittkanten (ES-Kompressen®) 7,5 x 7,5 cm durchgeführt. Diese wurden zum Nachweis von Fluoresceinkontaminationen mit jeweils 1 ml Phosphatpuffer (pH 8,0; c = 0,01mol/L) befeuchtet. Zur Erfassung von Naproxenkontaminationen wurden die Kompressen mit 1 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (60:40) befeuchtet. Für die Beprobung der betreffenden Oberflächen wurden jeweils drei befeuchtete ES-Kompressen eingesetzt. Abweichend hierzu erfolgte die Aufnahme der Infusionskontaminationen durch jeweils zwei Kompressen, da eigene Voruntersuchungen gezeigt hatten, dass etwaige Verunreinigungen mit zwei Wischvorgängen quantitativ hinreichend erfasst werden können. Der Wischvorgang auf der Arbeitsplatte ist in Abbildung 11 beschrieben. Die Vorgehensweise orientierte sich an der bereits im Rahmen der Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken (MEWIP) zur Erfassung von Zytostatikakontaminationen genutzten Wischmethodik [9]. Als Probenahmeorte dienten für alle Versuche die Edelstahlarbeitsplatte, auf der die komplette

Versuchsreihe durchgeführt wurde (Maße: 65 x 95 cm) und die Schutzhandschuhe aus Nitril (Sempercare® Einmalhandschuhe), die die Probanden während der Versuche getragenen haben. Weitere spezielle Probenahmeorte, die nur für eine Tätigkeit relevant waren, werden in der jeweiligen Versuchsbeschreibung dieser Tätigkeit genauer beschrieben. Abweichend von der oben erwähnten Wischmethodik (MEWIP) wurde nicht nur in einem Teilbereich von 30 x 30 cm gewischt, sondern die gesamte kontaminierte Fläche beprobt. Zur Erfassung von Handschuhkontaminationen wurde mit dem ersten Tuch nur der Bereich der sichtbaren Kontamination beprobt, um eine Verteilung der Substanz zu vermeiden. Mit der zweiten bzw. dritten Kompresse wurde anschließend der Handschuh möglichst vollständig abgewischt. Bei Arbeitsabläufen mit festen Arzneiformen wurde zusätzlich die Staubexposition mittels Probenahmepumpe GilAir™ Plus der Firma Sensidyne ermittelt. Die Probenahme erfolgte stationär in Atemhöhe (Abstand Arbeitsfläche – Probenahmepumpe: 35 cm) bei einem Volumenstrom von 3,5 l/min und einer Sammeldauer von einer Minute (Ausnahme Kapseln: 1,5 min). Dabei wurde ein Filter für die Erfassung von 15 Versuchsdurchführungen verwendet. Als Sammelkopf kam der GSP 3.5 Probenahmekopf für einatembare Stäube (Fa. DEHA) mit einem binderfreien Glasfaserfilter der Firma Macherey-Nagel (MN 85/90 BF Ø:37 mm) zum Einsatz.

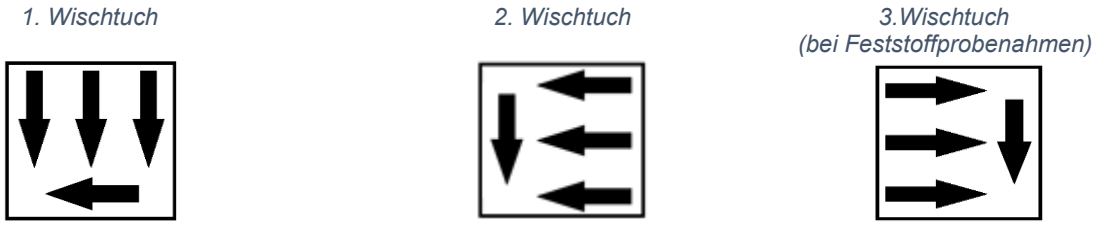


Abbildung 11: Wischvorgang Arbeitsfläche

3.1.1.1 Freisetzung von Infusionslösung bei deren Zubereitung, Verabreichung, Entfernung und Entsorgung

Infusionslösung und Infusionssysteme

Bei allen Versuchen wurde eine handelsübliche PE-Infusionsflasche mit 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung (Kochsalzlösung 0,9 % Ecoflac® Plus, Fa. Braun) verwendet. Diese Infusionslösung wurde nachträglich durch Zuspritzen von 4 ml einer wässrigen Fluorescein-Natrium-Stammlösung (c = 2 mg/l) markiert.

Der Versuchsablauf wurde mit den zwei an der Universitätsmedizin Mainz gängigsten Infusionssystemen durchgeführt. Zum einen wurde das sogenannte Intrafix® SafeSet (Fa. Braun, s. Abbildung 12) benutzt, im Weiteren optimiertes Infusionssystem (OIS) genannt, welches u.a. durch eine in der Schutzkappe integrierte flüssigkeitsabweisende Membran, ohne Austreten von Infusionslösung entlüftet werden kann. Zum anderen wurden die gleichen Tätigkeiten mit dem System Intrafix® Primeline (Fa. Braun, s. Abbildung 12) durchgeführt, welches im Folgenden als Standard-Infusionssystem (SIS) bezeichnet wird. Dieses besitzt keine Sicherheitsvorkehrung, sodass beim vollständigen Entlüften zwangsläufig Flüssigkeit austritt.

Auch Fresenius Kabi Deutschland GmbH verwendet bei den Infusionssystemen Infudrop® P, Infudrop® matic P und Infudrop® FX eine flüssigkeitsabweisende Membran in der Schutzkappe, eine sogenannte Flow Stop Kappe [10].

Optimiertes Infusionssystem-
Infusionssystem Intrafix® SafeSet
Fa. B. Braun Melsungen AG

Standard-Infusionssystem-
Infusionssystem Intrafix® Primeline
Fa. B. Braun Melsungen AG

Abbildung 12: Angaben Infusionssysteme

Versuchsablauf

In Abbildung 13 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Hierbei werden die verschiedenen Arbeitsschritte in einer Tätigkeitskette mit den dazugehörigen Probenahmeorten chronologisch aufgezeigt.

Bei Verabreichung einer einzelnen Infusion wurden stets die Arbeitsschritte A1 - A4 durchgeführt: Infusionssystem entlüften - Schutzkappe entfernen - Infusion anschließen - Infusion entfernen. Zudem wurden Aspekte der Entsorgung der Infusionslösung (E) untersucht.

Wurde ein Wechsel der Infusionsflasche notwendig ohne das Infusionssystem auszutauschen, fallen die Arbeitsschritte Z1 - Z2 (Infusionssystem aus der Infusionsflasche ziehen und Infusionssystem wieder anschließen) zusätzlich an.

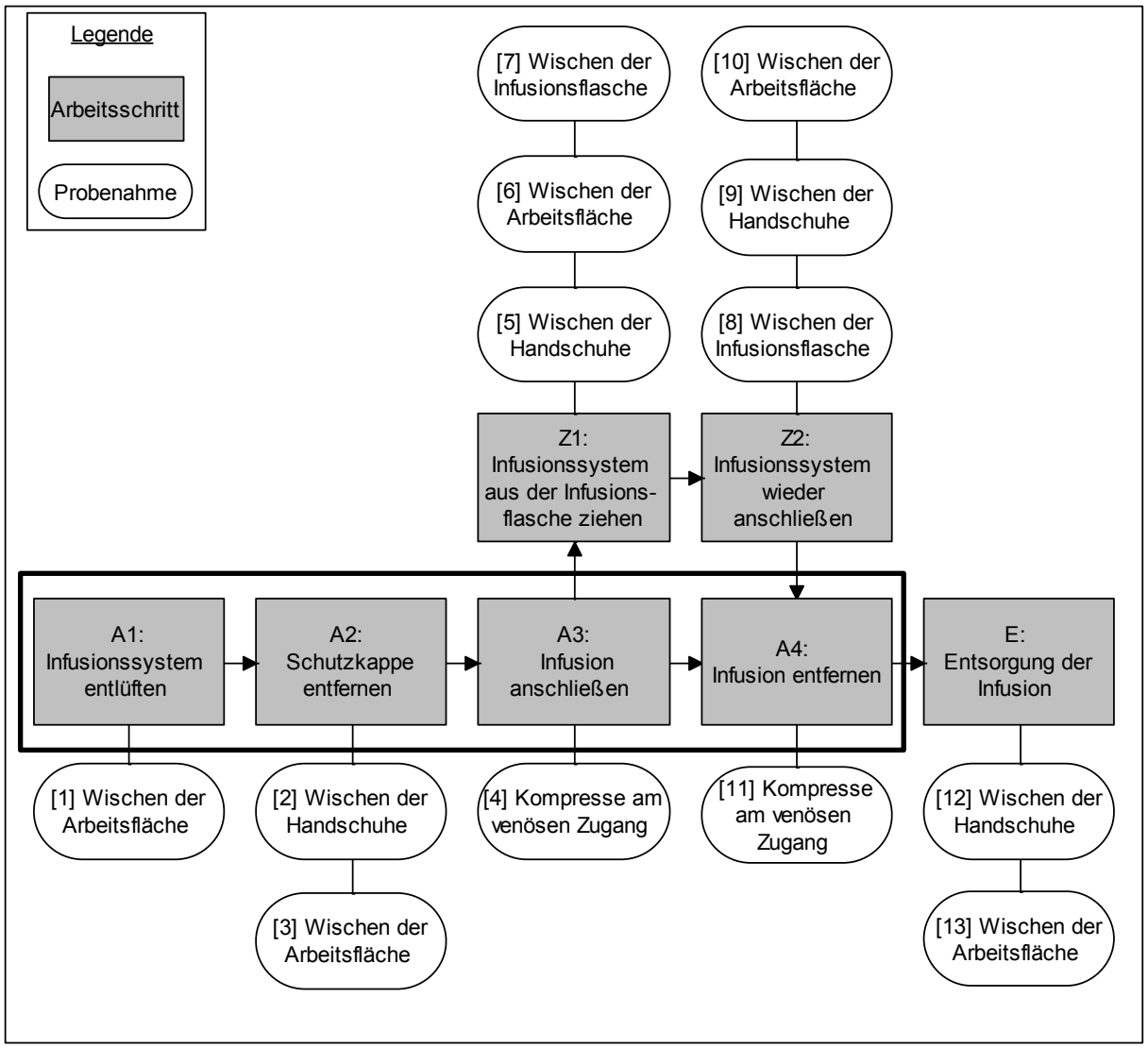


Abbildung 13: Schematischer Versuchsablauf. Die Schritte A1-A4 stellen die Basisarbeitsschritte dar, die Schritte Z1-Z2 sind Zusatzarbeitsschritte. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort.

Die Basisarbeitsschritte A1 bis A4 und die Zusatzschritte Z1 und Z2 wurden von drei Probanden mit den beiden genannten Infusionssystemen jeweils 15-fach durchgeführt. Datengrundlage sind somit insgesamt 90 Wiederholungen, davon jeweils 45 mit dem optimierten System (OIS) und 45 mit dem Standardsystem (SIS). Bei jeder Ausführung der Tätigkeitskette (Basisarbeitsschritte und Zusatzschritte) wurden elf unterschiedliche Lokalisationen visuell auf eine mögliche Freisetzung von Infusionslösung untersucht. Aufgrund der Fluoresceinmarkierung der Lösung waren bereits kleinste Kontaminationen gut erfassbar. Durch die Fluoreszenz der Verbindung bei Einstrahlung von UV-Licht wurde die Sichtbarkeit zusätzlich nochmals erhöht. Die Erhebung stützt sich daher auf insgesamt 990 Beobachtungen.

Beim Vorhandensein von Kontaminationen erfolgte zusätzlich eine Quantifizierung der freigesetzten Flüssigkeitsmenge.

In Folgeversuchen wurden die Arbeitsschritte Z1 (Infusionssystem ziehen) und E (Entsorgung der Infusion) hinsichtlich unterschiedlicher Handhabung systemunabhängig noch einmal genauer untersucht. Der Arbeitsschritt Z1 wurde zum einen mit einer leeren und einer vollen Infusionsflasche, zum anderen während des Haltens am Flaschenkorpus bzw. am Flaschenhals betrachtet. Zur Entsorgung einer vollständig geleerten Infusion wurde der Dorn von der Tropfkammer des Infusionssystems abgebrochen, um Infusionsflasche und -system zu trennen. Die genannten Arbeitsschritte wurden durch einen Probanden jeweils 15-fachausgeführt.

Zusätzlich zu den in Abschnitt 3.1.1 aufgezählten Probenahmeorten wurden bei diesen Tätigkeiten teilweise weitere Wischproben von der Infusionsflasche und der Tropfkammer des Infusionssystems genommen. Tropfen, die aus dem Septum der Flasche austraten und somit an dem Infusionssystem herunter laufen konnten, wurden abgewischt. Für die Probenahme bei den Arbeitsschritten A3 und A4 (Infusion anschließen, Infusion entfernen) wurden ES-Kompressen aus Verbandmull (7,5 x 7,5 cm) unter die an ein Injektionskissen mittels Leukosilk® fixierte Venenverweilkanülen gelegt, um die freiwerdende Flüssigkeit aufzunehmen.

3.1.1.2 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Einzeldosen-Augentropfen

Einzeldosen-Augentropfen

Die Versuche wurden mit Fluoreszein SE Thilo® Einzeldosen-Augentropfen (1,7 mg/ml Fluorescein-Natrium, 0,4 ml-Einzeldosenbehältnis) von der Firma Alcon Pharma GmbH durchgeführt.

Versuchsablauf

Ein Einzeldosenbehältnis Fluoreszein SE Thilo® Augentropfen wurde entnommen und geschüttelt. Durch Fingerschnippen wurden die an der Öffnung haftenden Flüssigkeitstropfen weitestgehend entfernt. Die Verschlusskappe wurde abgedreht und Flüssigkeitsrückstände auf den Handschuhen wurden mit den ES-Kompressen abgewischt. Die Verschlusskappe wurde auf der Edelstahlarbeitsplatte abgelegt. Bei Kontamination wurde eine weitere Wischprobe genommen. Der Versuchsablauf wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 90 Beobachtungen ergab. Da eine Personenabhängigkeit der tätigkeitsbezogenen Freisetzung nicht zu erwarten war, wurden nur zwei Probanden eingesetzt.

3.1.1.3 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Brausetabletten

Brausetablette

Für die Untersuchung von Kontaminationen, wie sie bei der Auflösung von Brausetabletten auftreten können, wurden Kalium-Brausetabletten (Kalinor®, Desma GmbH, Gesamtgewicht = 8 g) in einer definierte Menge einer wässrigen Fluorescein-Lösung aufgelöst.

Versuchsablauf

Ein Einweg-Trinkbecherwurde mit 200 ml Aqua dest. befüllt und anschließend mit 2 ml Fluorescein-Natrium-Lösung (10 mg/l) versetzt. Der Trinkbecher wurde in die Mitte des abgemessenen Bereiches der Edelstahlarbeitspatte (30 cm x 30 cm) gestellt und eine Kalinor®-Brausetablette wurde der Lösung hinzugegeben. Nach dem vollständigen Auflösen der Tablette wurde der Trinkbecher von dem abgemessenen Areal entfernt und dieses wie in Kapitel 3.1.1 erklärter Weise gewischt. Der Versuch wurde ein zweites Mal wiederholt mit dem Unterschied, dass der Einweg-Trinkbecher nach Zugabe der Tablette mit der rechten Hand des Probanden während des kompletten Auflösevorganges festgehalten und auf der Edelstahlarbeitsplatte abgestellt wurde. Die Wischproben wurden sowohl von dem Nitrilhandschuh als auch von der Arbeitsfläche genommen. Jeder Versuch wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 135 Messwerten (90 Wischproben der Arbeitsfläche und Handschuhe und 45 Wischproben der Arbeitsfläche) ergab.

3.1.1.4 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen, flüssigen Oralia

Trägerlösungen

Zur Simulation der Tropf-Versuche wurde eine 10 mg/l-Fluoresceinlösung hergestellt und in eine aponorm®-Tropfflasche (20 ml) der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG überführt (Abbildung 14; Bild 1).

Für die Versuche mit den wirkstoffhaltigen Lösungen wurde eine 1 mg/l-Fluoresceinlösung hergestellt. Um den Umgang mit wirkstoffhaltigen Sirupen zu simulieren, wurde ein fluoresceinhaltiger Sirup (1 ml einer 100 mg/l-Fluoresceinlösung in 99 ml Sirupus Simplex DAB) hergestellt. Je 30 ml der Lösung und des Sirups wurden in eine aponorm® Medizin-Flasche (50 ml; DIN 168-GL 28) der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG überführt.

Die Freisetzungsversuche mit einem Antibiotika-Trockensaft wurden mit PANORAL Forte Trockensaft 250 mg/5 ml der Firma Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH durchgeführt. Zur Markierung des Trockensaftes wurde 1 g des Pulvers aus dem Fertigarzneimittel entnommen und mit 1 g Fluorescein-Natrium ergänzt. Anschließend wurde das Gemisch durch mehrminütiges Schütteln homogenisiert.

Versuchsablauf

Tropfen

Untersucht wurde ein handelsüblicher Senkrechttropfer. Die Tropfflasche wurde mit der Fluoresceinlösung (10 mg/l) befüllt und die Tropfmontur aufgedreht. Die Tropfflasche wurde senkrecht gehalten und es wurden jeweils 20 Tropfen in einen Medizinbecher getropft. Wenn nötig, wurde zum Antropfen leicht auf den Flaschenboden geklopft.

Derselbe Versuchsablauf wurde erneut simuliert, mit dem Unterschied, dass die Flasche zum Antropfen geschüttelt wurde. Diese Vorgehensweise sollte so korrekterweise in der Praxis nicht durchgeführt werden [11], findet aber dennoch laut eigener Befragung Anwendung. Beide Varianten des Versuchsablaufes wurden jeweils 45-mal durchgeführt. Anschließend wurden Wischproben von der Arbeitsfläche und den Handschuhen genommen.

Des Weiteren wurde der Wechsel von der Topfmontur zu einem Universaltropfer simuliert. Mit einen Universaltropfer kann die Tropfflüssigkeit über eine Kolbendosierpipette entnommen werden (Universaltropfer mit Kolbendosierpipette der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG; Abbildung 14, Bild 4 und 5). Die Tropfmontur tauchte in die Tropfflüssigkeit ein. Das Herausnehmen der Tropfflasche aus dem Arzneimittelschrank wurde in ihrer Ausführung/Bewegung nachgestellt. Anschließend wurde die Tropfmontur mit einer Hand entfernt und auf der Arbeitsfläche abgelegt. Der Versuchsablauf wurde 45-mal durchgeführt. Wischproben der Arbeitsfläche und der Handschuhe wurden genommen.

Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über einen Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette wurde ebenfalls nachgestellt. Die Kolbendosierpipette wurde auf den Universaltropfer aufgesetzt, die Tropfflasche wurde kopfüber senkrecht gehalten und 1 ml Flüssigkeit (entspricht ca. 20 Tropfen) wurden entnommen. Da sich die Handhabung als problematisch erwies, wurde die Schraubkappe GL 18 der Firma WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG (Abbildung 14; Bild 6) zusätzlich getestet. Die Freisetzungen im Umgang mit den beiden technischen Hilfsmitteln wurden optisch beurteilt.

Lösungen/Sirupe

Die handelsübliche Medizinflasche wurde mit 30 ml der Fluoresceinlösung (1 mg/l) bzw. des fluoresceinhaltigen Sirups (1 mg/l) befüllt. Anschließend wurden 10 ml (entspricht bei dieser Darreichungsform einer üblichen Einmaldosis; z.B. Pipamperon-Saft 20 mg/5 ml neuraxpharm) in einen Medizinbecher gegossen. Zwei verschiedene Handhabungsweisen wurden hierbei untersucht. Einerseits wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, andererseits wurde die Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte beim Ausgießen frei über dem Medizinbecher. Von der Flüssigkeit, die an der Flasche herunter lief oder sich im Gewinde sammelte, wurde eine Wischprobe genommen. Wurde die Arbeitsfläche zusätzlich sichtbar kontaminiert, wurde diese ebenfalls beprobt. Sowohl 45 Medizinflaschen befüllt mit Fluoresceinlösung als auch 45 Medizinflaschen befüllt mit fluoresceinhaltigem Sirup wurden einzeln nach jedem Ausgießen beprobt. Zusätzlich erfolgten Probenahmen, nachdem das Ausgießen der Flüssigkeiten fünfzehnmal in

Folge stattfand. Hierbei wurden Medizinflasche, Handschuhe und Arbeitsfläche beprobt.

Zur Simulation der Versuche mit der Dispensette (Dispensette® III der Firma BRAND GmbH + Co KG; Abbildung 14, Bild 7) wurde eine handelsübliche Medizin-Flasche (300 ml) mit 50 ml des fluoresceinhaltigen Sirups (1 mg/l) befüllt. 10 ml des Sirups wurden in ein Medizinbecher dosiert und etwaige Kontamination auf der Arbeitsfläche wurden beprobt. Anschließend wurde die Dispensette von der Flasche abgeschraubt und in eine andere Flasche überführt. Diese Überführung fand über der Arbeitsfläche (Probenahmeort) statt und stellt einen Flaschenwechsel bzw. ein Entfernen der Dispensette zu Reinigungszwecken nach.

Um die Versuche mit dem Oral Dispenser Press-in Set der Firma Wiegand AG (Abbildung 14; Bild 3) nachzustellen, wurde eine 300 ml-Medizinflasche mit dem fluoresceinhaltigen Sirup befüllt (1 mg/l) und der Kunststoffadapter auf die Medizinflasche aufgesetzt. Anschließend wurden 5 ml des Sirups mit einer Oralspritze (5 ml; Fa. Comar; zusammen mit dem Kunststoffadapter geliefert) entnommen und in einen Medizinbecher gespritzt. Bei sichtbaren Kontaminationen wurde der Press-in-Adapter, die Arbeitsfläche oder die Handschuhe beprobt. Hierbei wurden verschiedene Handhabungsweisen unterschieden. Zum einen wurden die 5 ml Sirup mit der Oralspritze aufgezogen, anschließend etwas Luft nachgezogen und vom Kunststoffadapter getrennt. Zum anderen wurde der Sirup aufgezogen und die Oralspritze wurde direkt vom Adapter getrennt, ohne Luft nachzuziehen. Dieses „Oralspritze vom Adapter trennen“ unterteilte sich noch einmal in Spritze von dem Press-in-Einsatz abdrehen bzw. abziehen. Die beschriebenen vier Handhabungsweisen wurden von zwei Probanden jeweils 22-mal durchgeführt.

Antibiotika-Trockensaft

Der fluoresceinmarkierte Trockensaft wurde nach Gebrauchsinformation des Herstellers [12] vor dem Öffnen der Flasche aufgeschüttelt. Ein Proband klopfte die Flasche vor dem Öffnen zusätzlich noch auf den Tisch um eventuell im Deckel festhängendes Pulver zu lösen. Anschließend wurde die Flasche geöffnet und der Deckel auf der Arbeitsplatte abgelegt. Mit Hilfe eines Becherglases wurde die Flasche mit Leitungswasser bis zum Markierungspfeil auf dem Flaschenetikett

aufgefüllt. Die Flasche wurde wieder verschlossen und erneut geschüttelt. Noch einmal wurde mit Wasser bis zu Markierungspfeil ergänzt. Der Versuchsablauf wurde von drei Probanden jeweils 15-mal, also insgesamt 45-mal durchgeführt. Wischproben von der Arbeitsfläche, den Schutzhandschuhen sowie der Flasche wurden genommen. Zusätzlich wurde jeweils eine Luftprobe nach den 15 Durchführungen eines Probanden genommen.

Bild 1
aponorm®-Tropfflasche (20 ml) mit aponorm® Senkrechttropfer I GL 18 (für Gewinde nach DIN168-GL 18)
Fa. WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 2
Oral Dispenser Universal Set
Fa. Wiegand AG

Bild 3
Oral Dispenser Press-In (links)
Oral Dispenser Star Set (rechts)
Fa. Wiegand AG

Bild 4

Universaltropfer (für Gewinde nach DIN168-GL 18) mit Kolbendosierpipette GL18 (1 ml/ Teilung 0,05 ml)

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 5

Universaltropfer (links) & aponorm® Senkrechttropfer I GL 18 (rechts)

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 6

Schraubkappe GL 18 mit wiederverschließbarer Kappe (für Gewinde nach DIN168-GL 18) und Kolbendosierpipette GL 18

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co KG

Bild 7

Flaschenaufsatz-Dispenser Dispensette® III Digital Easy Calibration, 1-10 ml, mit Safety Prime Entlüftungsventil

Fa. BRAND GmbH + Co KG

Abbildung 14: Hilfsmittel für den Umgang mit flüssigen Oralia

3.1.1.5 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Kapseln

Fluoresceinhaltige Kapseln

Die Versuche wurden mit selbst hergestellten fluoresceinhaltigen Kapseln durchgeführt. Der Kapselinhalt betrug 650 mg (Kapselgröße 00) mit einem Wirkstoffgehalt von 25 mg (±3 mg) Fluorescein-Natrium. Als Kapselfüllstoff wurde ein Mannitol/Aerosil®-Gemisch (99,5/0,5) verwendet.

Versuchsablauf

Ziel der Untersuchungen war es, eine mögliche Exposition von Beschäftigten durch wirkstoffhaltige Stäube und/oder den Flüssigkeiten bei Verabreichung des Kapselinhaltes über eine Magensonde mit Hilfe einer Oralspritze zu erfassen. Hierbei wurden zwei verschiedene Vorgehensweisen untersucht. Zum einen wurde der pulvrige Kapselinhalt direkt in eine 20 ml-Oralspritze (Exadoral® B. Braun Melsungen AG; Abbildung 15, Bild 1) überführt und anschließend durch Aufziehen von Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zum anderen wurde der Kapselinhalt erst in einen Mörser (Tablettenmörser Rehaforum® Rehaforum Medical GmbH; Abbildung 15, Bild 2) gegeben, mit Aqua dest. gelöst bzw. suspendiert und dann in eine Oralspritze aufgezogen. In Abbildung 16 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Hierbei werden die verschiedenen Arbeitsschritte in einer Tätigkeitskette mit den dazugehörigen Probenahmeorten chronologisch aufgezeigt. Jeder Arbeitsschritt wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt, womit sich eine Gesamtzahl von 270 Beobachtungen ergab.

Bild 1

Exadoral® Orale Einmalspritze mit Spezialverschlusskappe

Fa. B. Braun Melsungen AG

Innendurchmesser: 2,1 cm

Bild 2

Tablettenmörser Rehaforum® (geschlossen)

Fa. Rehaforum Medical GmbH

Innendurchmesser: 3,4 cm

Abbildung 15: Hilfsmittel für den Umgang mit Kapseln

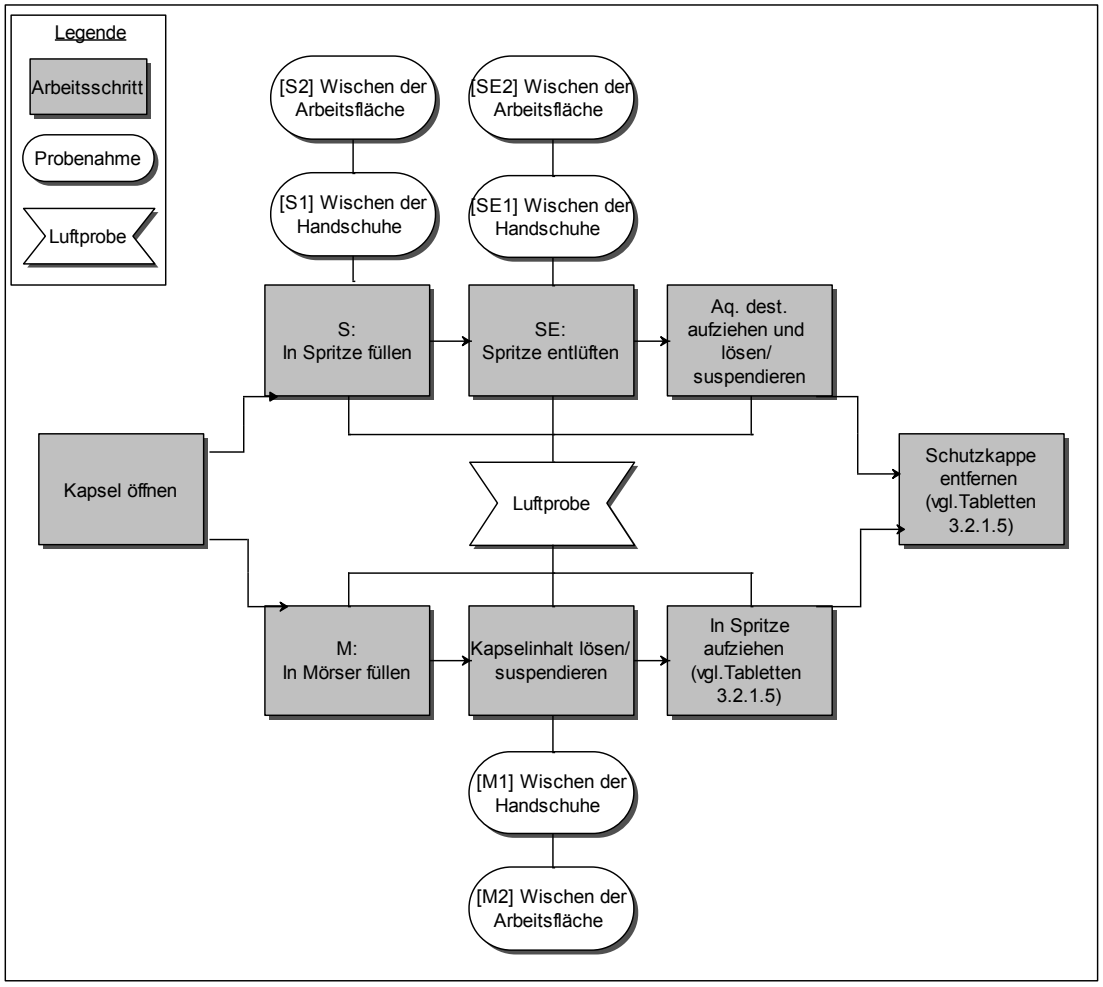


Abbildung 16: Schematischer Versuchsablauf. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort.

3.1.1.6 Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit wirkstoffhaltigen Tabletten

Naproxen-Tabletten

Die Versuche wurden mit Naproxen-Tabletten (750 mg, $m_{Naproxen}$: 500 mg, oblong) der Firma Hexal durchgeführt.

Versuchsablauf

In Abbildung 18 wird der Versuchsablauf schematisch dargestellt. Mögliche Kontaminationen der Hände, der Arbeitsfläche sowie der Raumluft wurde für die drei Tätigkeiten „Tabletten ausblistern“, „Tabletten teilen “bzw. „Tabletten mörsern“ ermittelt. Die Tätigkeit des Tabletten Teilens wurde sowohl mit einem Tablettenteiler (Exakt® MEDA Pharma GmbH & Co.KG; Abbildung 17, Bild 1) als auch mit der Hand durchgeführt. Die Betrachtung des Tabletten Mörserns gliederte sich in die Handhabungsweisen offenes Mörsern (Porzellanmörser mit Pistill; Abbildung 17, Bild 2) und geschlossenes Mörsern (Tablettenmörser Rehaforum® Rehaforum Medical GmbH; Abbildung 17, Bild 3). Im Anschluss an das Tabletten Mörsern wurde eine mögliche Wirkstofffreisetzung bzw. Expositionsmöglichkeit bei der Überführung in eine Oralspritze (Exadoral® B. Braun Melsungen AG; Abbildung 17, Bild 4) und bei der Reinigung des Mörsers betrachtet. Jeder Arbeitsschritt wurde von zwei Probanden insgesamt 45-mal durchgeführt. Die genaue Vorgehensweise wird im Folgenden erläutert:

- **Tabletten ausblistern:** Die Tablette wurde mit beiden Daumen aus einer einzelnen abgetrennten Kammer des 10er-Blisters herausgedrückt und mit einer Hand (Zeigefinger und Daumen) zur Seite gelegt.
- **Tabletten teilen**

  Hand: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und durch Drücken der beiden Zeigefinger auf den äußeren Tablettenrand geteilt. Die Hälften wurden mit beiden Händen zur Seite gelegt.

  Tablettenteiler: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und in die aufeinander zulaufenden Haltestege des Geräts eingelegt, das Oberteil wurde heruntergeklappt. Die Tablettenhälften wurden mit beiden Händen (jeweils mit Daumen und Zeigefinger) zur Seite gelegt. Anschließend wurde in 15 Fällen der Tablettenteiler in ein Becherglas gelegt und mit 90 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (60/40) extrahiert, um so etwaige Tablettenrückstände im Teiler zu quantifizieren.

- **Tabletten mörsern**

  geschlossen: Die Tablette wurde mit einer Hand aus einer Dosette entnommen und in den Mörser gelegt. Der Mörser wurde zugedreht (Kontakt von Zeigefinger und Daumen mit Mörser vermeiden), wieder geöffnet und der Deckel wurde abgelegt.

  10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser gegeben, mit einer Oralspritze gerührt und aufgezogen. Der Vorgang wurde mit weiteren 10 ml Aqua dest. wiederholt. Anschließend wurde in 15 Fällen zusätzlich eine Wischprobe vom Zylinder der Spritze (nicht vom Konus) genommen.

  offen: Die Tablette wurde mit einer Hand entnommen, in den Mörser gelegt und mit dem Pistill zermörsert (Kontakt von Zeigefinger und Daumen mit dem Pistill vermieden). 10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser geben und mit dem Pistill umgerührt. Das Pistill wurde auf der Arbeitsfläche abgelegt, die Lösung/Suspension wurde mit einer Oralspritze aufgezogen, weitere 10 ml Aqua dest. wurden in den Mörser gegeben und erneut aufgezogen. Die Spritze wurde mit der Schutzkappe verschlossen und zur Suspendierung kurz geschüttelt. Anschließend wurde die Schutzkappe wieder entfernt. Zur Simulation der Reinigung der Gerätschaften wurde ein Zellstofftuch doppelt gefaltet und mit 1 ml Wasser benetzt. Hiermit wurden Mörser und Pistill abgewischt.

In einem Folgeversuch wurde der WIEGAND® PillCrusher Professional (Abbildung 17; Bild 5) als alternative Methode, eine Tablette zu pulverisieren, getestet. Hierzu wurde eine Tablette mit einer Hand entnommen und in einen PillCrusher Pouch (Beutel) überführt. Der Beutel wurde am offenen Ende umgeklappt, in den Pressbereich gehalten und auf und ab bewegt, während die Tablette durch mehrfaches und nur leichtes Drücken des Hebels zerkleinert wurde. Anschließend wurde das Pulver in einen geschlossenen Mörser überführt. Der gesamte Vorgang wurde 15-mal wiederholt wobei jedes Mal Wischproben von der Arbeitsfläche und den Handschuhen sowie eine Luftprobe genommen wurden.

Bild 1
Tablettenteiler Exakt®
Fa. MEDA Pharma GmbH & Co.KG

Bild 2
Porzellanmörser mit Pistill (offen)
Fa. Rosenthal ATW Germany
Innendurchmesser: 9,5 cm

Bild 3
Tablettenmörser Rehaforum® (geschlossen)
Fa. Rehaforum Medical GmbH
Innendurchmesser: 3,4 cm

Bild 4
Exadoral® Orale Einmalspritze mit Spezialverschlusskappe
Fa. B. Braun Melsungen AG
Innendurchmesser: 2,1 cm

Bild 5
PillCrusher® Professional
Fa. Wiegand AG

Abbildung 17: Hilfsmittel für den Umgang mit Tabletten

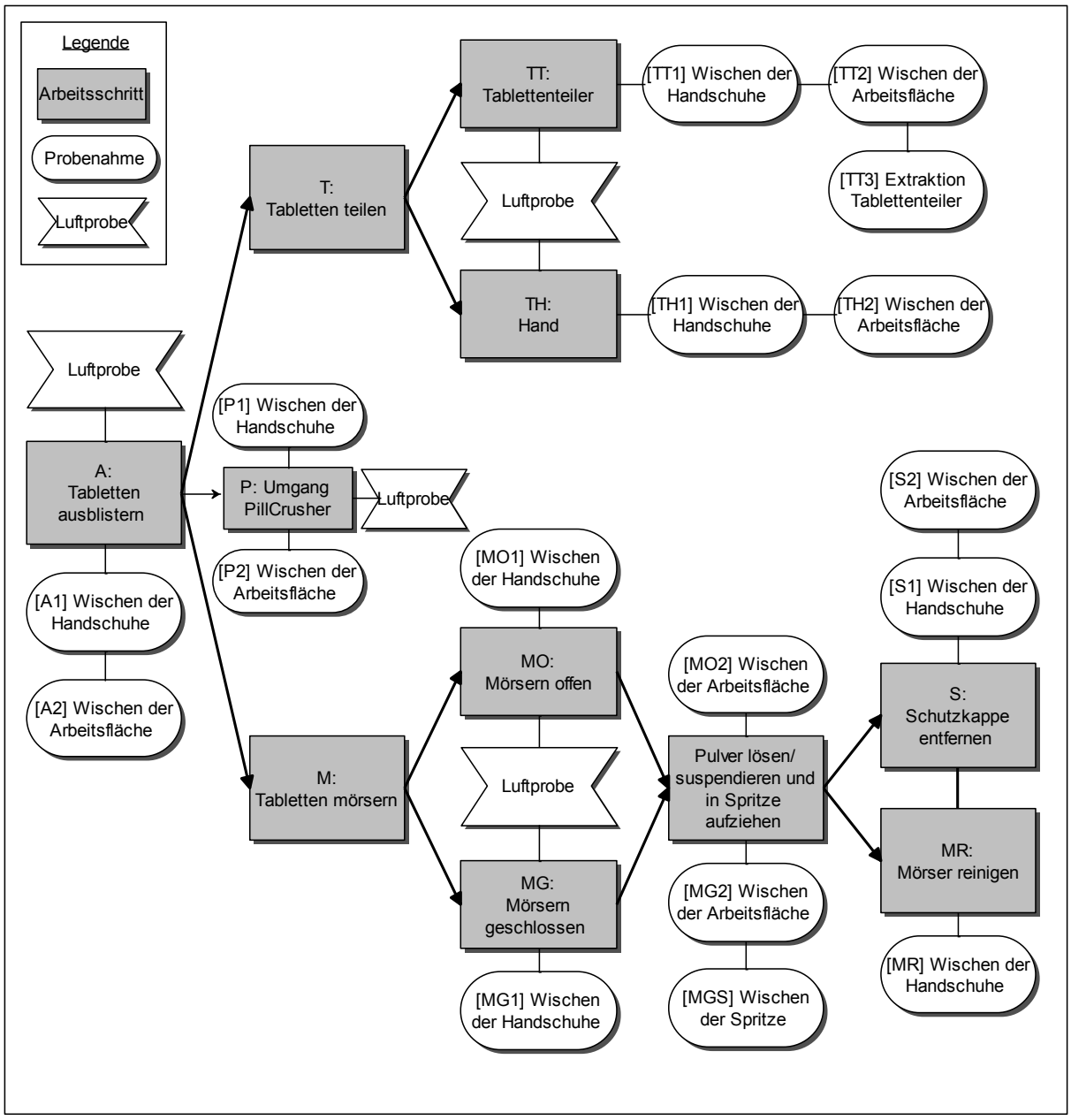


Abbildung 18: Schematischer Versuchsablauf. Die grauen Kästchen bezeichnen den Arbeitsschritt, die weißen Ovale benennen den Probenahmeort. Bei den Arbeitsschritten Tabletten ausblistern, teilen und mörsern sowie dem Umgang mit dem PillCrusher (Folgeversuch) wurden zusätzlich Luftproben genommen.

3.1.2 Analytik

Die ES- Kompressen der Wischproben wurden in einem Braunglasfläschchen mit Schraubverschluss mit 50 ml Phosphatpuffer (pH 8,0; Fluorescein-Analytik) bzw. mit 50 ml Methanol/Wasser-Gemisch (60/40; Naproxen-Analytik) versetzt und anschließend 20 Minuten auf einer Schüttelplatte extrahiert. Der Probenfilter der Luftproben wurde jeweils nach fünfzehn Einzelversuchen gewechselt und in 10 ml Methanol/Wasser-Gemisch extrahiert. In Vorversuchen wurde für die durchgeführten Extraktionen eine Wiederfindungsrate (Extraktionsausbeute) von 92 % ermittelt,

wodurch eine Korrektur der Messwerte diesbezüglich unterblieb. Die Präzision betrug 10 %.

Jeweils 1 ml der Extrakte wurde in ein Messvial überführt und mittels HPLC/FLD-Messung quantifiziert.

Die chromatographischen Analysen erfolgten mit Hilfe einer HPLC-Anlage mit Fluoreszenzdetektor (Agilent HPLC 1100) und einer Trennsäule der Firma Phenomenex (Synergi 4 µm Max-RP 80A 150 x 4,6 mm). Es wurde unter isokratischen Bedingungen mit einem Fluss von 1 ml/min gearbeitet.

Die Kalibrierung erfolgte für Fluorescein mit wässrigen Standardsund war in drei Kalibrationsbereiche aufgeteilt die zusammen einen Bereich von 0,005 – 30 µg/l abdeckten. Für Naproxen erfolgte die Kalibrierung mit Standards aus einem Methanol/Wasser-Gemisch (60:40) in einem Konzentrationsbereich von 0,1 – 25 µg/l. Weitere Details zu den eingesetzten chromatographischen Verfahren sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Messparameter der Fluorescein- und Naproxen-Analytik

Messparameter	**Fluorescein-Natrium**	**Naproxen**
Eluent	55 % Phosphatpuffer (pH 8,0; c = 0,01mol/l) 45 % Methanol	40 % Essigsäure (pH 3,0; c = 0,035mol/l) 60 % Acetonitril
Injektionsvolumen	50 µl	50 µl
Detektion	$\lambda_{Excitation}$= 490 nm $\lambda_{Emission}$= 515 nm	$\lambda_{Excitation}$= 239 nm $\lambda_{Emission}$= 351 nm
Konzentrationsbereich der Kalibrierung	0,005 - 0,5 µg/l	0,1 – 25 µg/l
Nachweisgrenze	0,02 ng	10 ng

Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³.

3.1.3 Auswertung und Statistik

Bei bekannter Tracerkonzentration in der Infusionslösung, den Einzeldosen-Augentropfen, der Brausetablettenlösung sowie in den flüssigen Oralia wurden die absoluten Freisetzungsvolumina aus den erhaltenen Konzentrationsdaten der extrahierten Probenträger berechnet. Die absoluten Freisetzungsmengen

(Gesamtformulierung bestehend aus Wirkstoff und Hilfsstoffen) für Tätigkeiten mit festen Arzneiformen wurden aus den erhaltenen Konzentrationsdaten der Wischproben sowie der Luftproben unter Berücksichtigung der eingesetzten Volumina an Extraktionslösemittel berechnet.

Es folgte eine deskriptive Analyse der Daten zu den einzelnen Arbeitsschritten bzw. auch zu praxisrelevanten Kombinationen aus einzelnen Arbeitsschritten (Tätigkeitskette). Hierbei wurden sowohl der Einfluss der Handhabung des Medizinproduktes (Infusionssystem, mit/ohne Halten des Bechers, Spritze/Mörser, offen/geschlossener Mörser) als auch mögliche probandenbezogene Einflüsse mittels nicht-parametrischer Testverfahren betrachtet (Mann-Whitney-Test, Kruskal-Wallis-Test). Das zugrunde gelegte Signifikanzniveau beträgt 5 %. Die statistischen Auswertungen der Daten erfolgten mit Microsoft Excel 2013 und IBM SPSS Statistics 22.

Um verschiedene Tätigkeiten bzw. Handhabungsweisen im Hinblick auf eine Freisetzung von Wirkstoff vergleichen zu können, wurde für jede der untersuchten Arzneiformen eine prozentuale Wirkstofffreisetzung errechnet. Hierzu wurden für jede Arzneiform jeweils die 95. Perzentilen der Austrittsvolumina bzw. -mengen berechnet und diese auf das vorhandene Ausgangsvolumen bzw. die vorhandene Ausgangsmenge an Wirkstoff bezogen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Infusionen

Die im Umgang mit Infusionen gemessenen Freisetzungsvolumina sind in Tabelle 14 für das Standard-Infusionssystem und in Tabelle 15 für das optimierte Infusionssystem dargestellt. In beiden Tabellen sind probandenbezogen der Median, das 1. - 3. Quartil sowie das maximal gemessene Austrittsvolumen für jeden einzelnen Arbeitsschritt aufgeführt. Zusätzlich sind die Messwerte der Basisarbeitsschritte (A1 - A4) - sowie zur besseren Übersicht der systembedingten Unterschiede - die Arbeitsschritte A2 - A3 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 14: Standard-Infusionssystem. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil (Q1-Q3) und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] im interindividuellen Vergleich sowie für die Gesamtheit aller Probanden (P1bis P3) bei Nutzung des Standard-Infusionssystems.

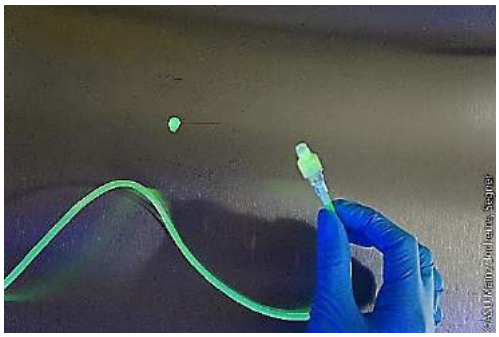
		P1			P2			P3			Gesamt		
Arbeits-schritt	**Ort der Probenahme[1]**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**
A1	[1]	68	58 - 87	140	21	12 - 69	128	62	25 - 109	173	61	25 - 94	173
A2	[2]	10	0,8 - 26	44	16	3 - 30	60	8	0,7 - 26	550	10	1 - 28	550
	[3]	19	10 - 29	63	11	7 - 20	30	64	38 - 79	192	22	10 - 40	192
A3	[4]	157	91 - 176	196	69	39 - 94	193	69	50 - 106	211	86	58 - 170	211
Z1	[5]	0	0 - 0	17	0	0 - 0	53	0	0 - 0	61	0	0 - 0	61
	[6]	27	0 - 53	95	82	44 - 106	134	28	9 - 89	339	37	6 - 84	339
	[7]	0	0 - 7	37	0	0 - 0	12	0	0 - 0	128	0	0 - 0	128
Z2	[8]	0	0 - 5	45	0	0 - 11	34	16	4 - 35	78	2	0 - 14	78
	[9]	0	0 - 0	68	0	0 - 0	0	0	0 - 11	164	0	0 - 0	164
	[10]	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0
A4	[11]	0	0 - 0	34	0	0 - 0	2	9	5 - 16	266	0	0 - 8	266
A1-A4	[1]-[4] + [11]	253	236 - 286	320	131	114 - 198	319	240	175 - 357	750	227	146 - 285	750
A2-A3	[2]-[4]	193	144 – 202	230	98	81 – 117	213	139	114 –255	636	137	120 – 205	636

[1] Die Zuordnungen der Zahlen zu den Probenahmeorten befinden sich in Abbildung 13

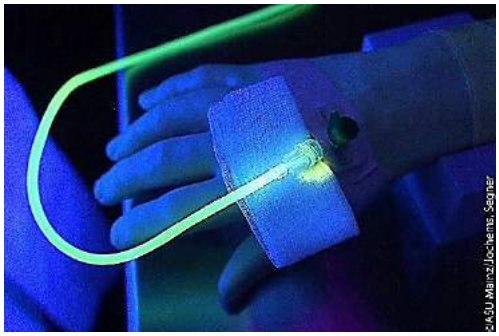
Tabelle 15: Optimiertes Infusionssystem. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil (Q1-Q3) und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] im interindividuellen Vergleich sowie für die Gesamtheit aller Probanden (P1 bis P3) bei Nutzung des optimierten Infusionssystems.

		P1			P2			P3			Gesamt		
Arbeits-schritt	**Ort der Probenahme[1]**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**	**Q2**	**Q1-Q3**	**Max**
A1	[1]	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0	0	0 - 0	0
A2	[2]	5	1 - 9	29	3	1 - 6	52	0	0 - 0	79	1	0 - 6	79
	[3]	8	2 - 20	38	3	1 - 9	38	15	11 - 45	222	9	2 - 20	222
A3	[4]	0	0 - 1	5	2	0 - 6	15	7	0 - 30	105	1	0 - 7	105
Z1	[5]	2	0 - 13	54	0	0 - 4	38	0	0 - 0	101	0	0 - 7	101
	[6]	49	9 - 66	167	162	85 - 238	396	14	6 - 41	146	56	9 - 106	396
	[7]	0	0 - 7	23	2	0 - 5	40	0	0 - 0	5	0	0 - 3	40
Z2	[8]	0	0 - 0	29	0	0 - 0	38	47	26 - 116	194	0	0 - 29	194
	[9]	0	0 - 8	59	0	0 -1	53	0	0 - 18	68	0	0 - 4	68
	[10]	0	0 - 0	42	0	0 - 0	56	0	0 - 0	0	0	0 - 0	56
A4	[11]	0	0 - 0	5	0	0 - 2	9	12	10 - 21	104	0	0 - 10	104
A1-A4	[1]-[4] + [11]	24	9 - 30	43	15	4 - 30	52	33	27 - 164	383	26	15 - 34	383
A2-A3	[2]-[4]	24	9 – 27	43	10	4 – 30	52	23	14 – 115	279	19	7 – 34	279

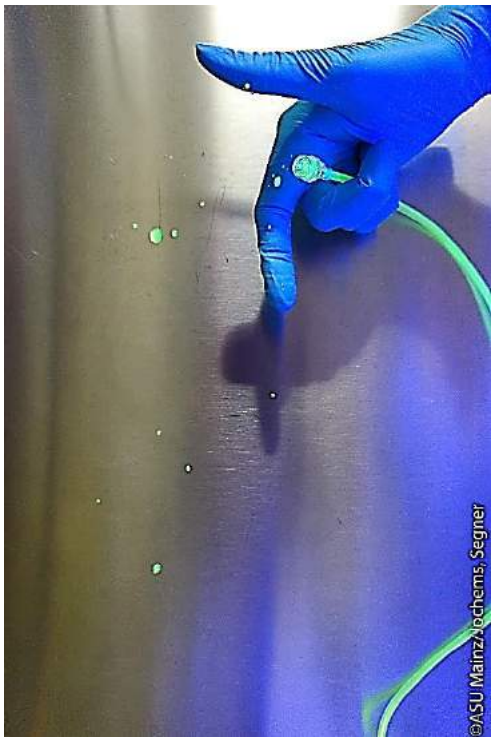
[1] Die Zuordnungen der Zahlen zu den Probenahmeorten befinden sich in Abbildung 13



Entlüften des Infusionssystems (A1)



Anschließen der Infusion (A3)



Schutzkappe vom Infusionssystem entfernen (A2)

Abbildung 19: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung bei Durchführung der Basisarbeitsschritte A1 - A3.

Die freigesetzten Volumina (in µl) bei ausgewählten Arbeitsschritten sind in den Abbildung 20 - Abbildung 21 als Boxplots dargestellt. Dabei werden in den Grafiken die Messwerte der einzelnen Probanden je nach Infusionssystem aufgezeigt. Hierzu wurden die probandenbezogenen Messwerte der beiden Infusionssysteme jeweils gepoolt miteinander verglichen und interindividuelle Abweichungen stratifiziert nach Infusionssystem untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Basisarbeitsschritten A1 - A4 bezüglich der Auswahl des Infusionssystems ($p < 0{,}001$; Mann-Whitney-Test). Die Mediane der Proben des Standardsystems (131 - 253 µl) sind für alle Probanden höher als die der Proben des optimierten Systems (15 - 33 µl). Die Messwerte des SIS weisen zusätzlich die größere Streuung der beiden Infusionssysteme auf. Aus der Grafik geht ebenfalls hervor, dass der dritte Proband bei beiden Infusionssystemen die größte Spannweite der Austrittsvolumina aufwies (Abbildung 20). Eine Freisetzung von Infusionsflüssigkeit war zumeist auch optisch erkennbar, wie aus Abbildung 19 ersichtlich wird.

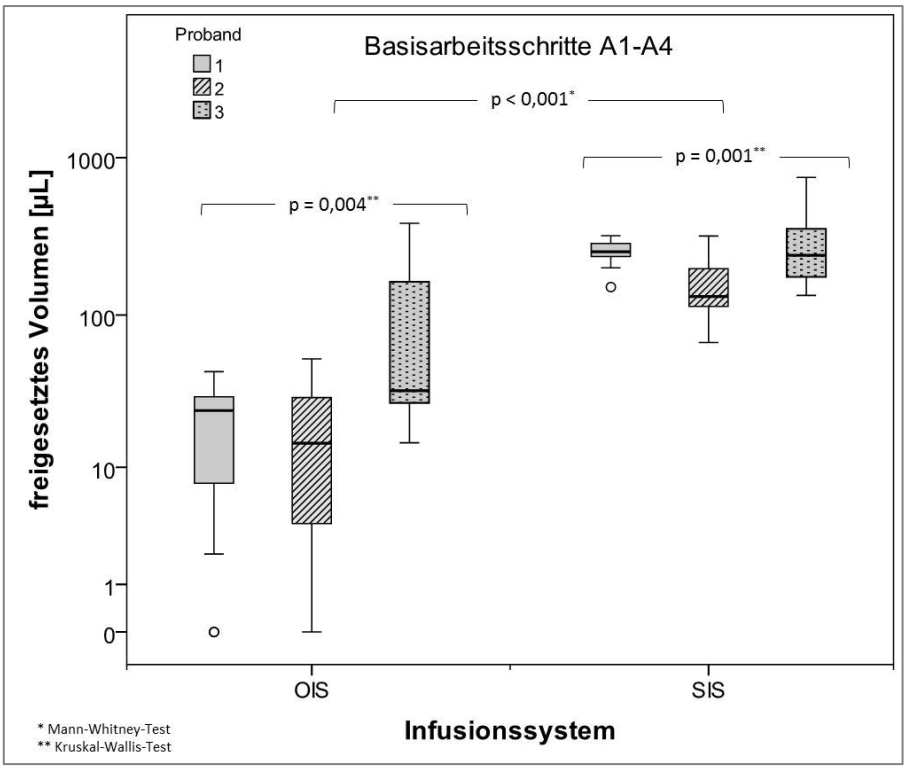


Abbildung 20: Freigesetztes Volumen der Basisarbeitsschritte A1-A4 (Infusionssystem entlüften, Schutzkappe entfernen, Infusion anschließen, Infusion entfernen) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Auch ohne Betrachtung des ersten Arbeitsschrittes, bei dem es mit dem OIS systembedingt zu keinem Flüssigkeitsaustritt kommen kann, kam es bei den zusammengefassten Arbeitsschritten A2 - A3 unter Verwendung des Standard-Infusionssystems (Q2 = 98 - 193 µl) zu signifikant größeren Austrittsmengen ($p < 0{,}001$) als bei Nutzung des optimierten Infusionssystems (Q2 = 10 - 24 µl) (Abbildung 21).

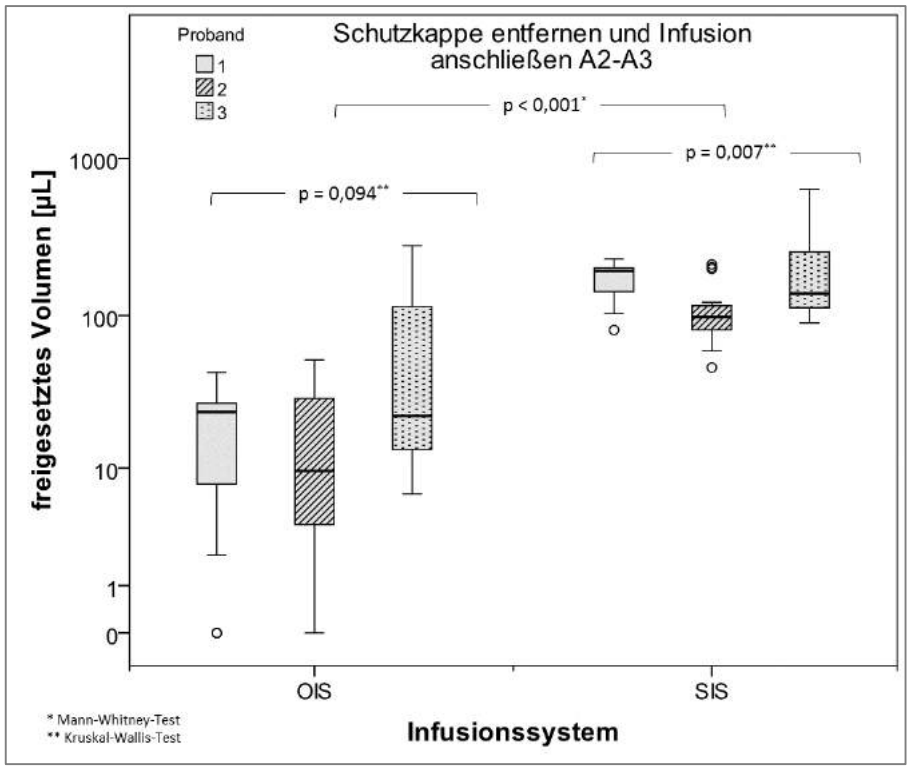


Abbildung 21: Freigesetztes Volumen der Arbeitsschritte A2-A3 (Schutzkappe entfernen und anschließen) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Bei dem Arbeitsschritt A2 (Schutzkappe entfernen) waren sowohl die Freisetzungsvolumina an den Handschuhen als auch auf der Arbeitsfläche mit dem SIS ($Q2_{Handschuh}$ = 8 - 16 µl; $Q2_{Arbeitsfläche}$ = 11 - 64 µl) höher als mit dem OIS ($Q2_{Handschuh}$ = 0 - 5 µl; $Q2_{Arbeitsfläche}$ = 3 - 15 µl). Zudem weisen die Handschuh-Wischproben des Standard-Infusionssystems eine größere Spannweite der Messwerte auf. Es war ferner erkennbar, dass es bei Proband 3 unter Verwendung des OIS nur in einem Fall zu einer Freisetzung (79 µl; Abbildung 22 und Abbildung 23) kam.

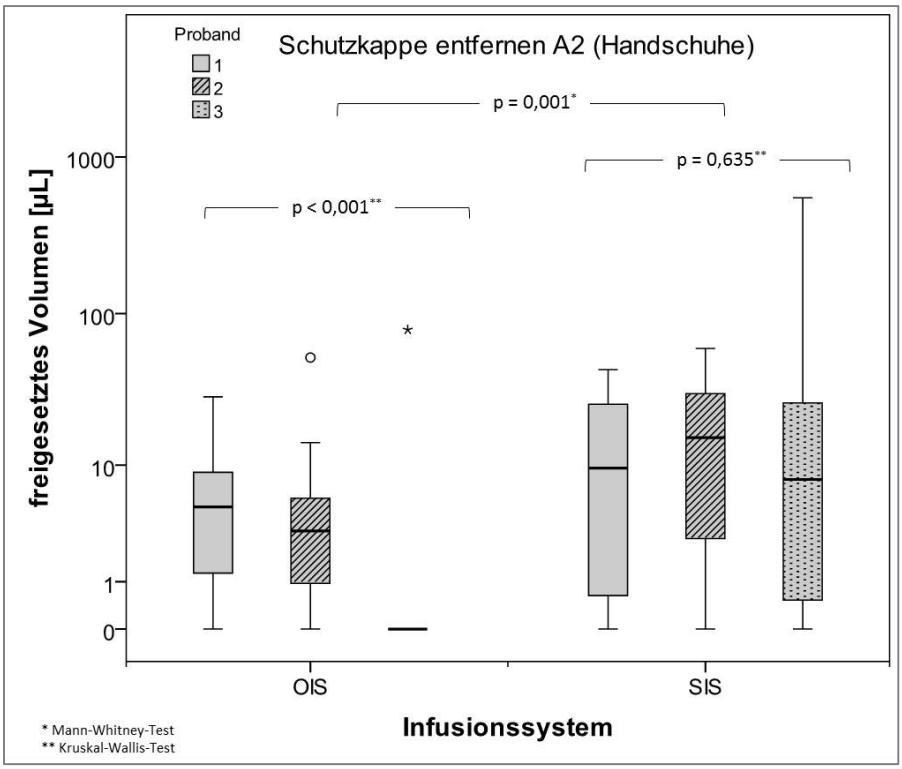


Abbildung 22: Freigesetztes Volumen des Arbeitsschrittes A2 (Schutzkappe entfernen; Handschuh) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

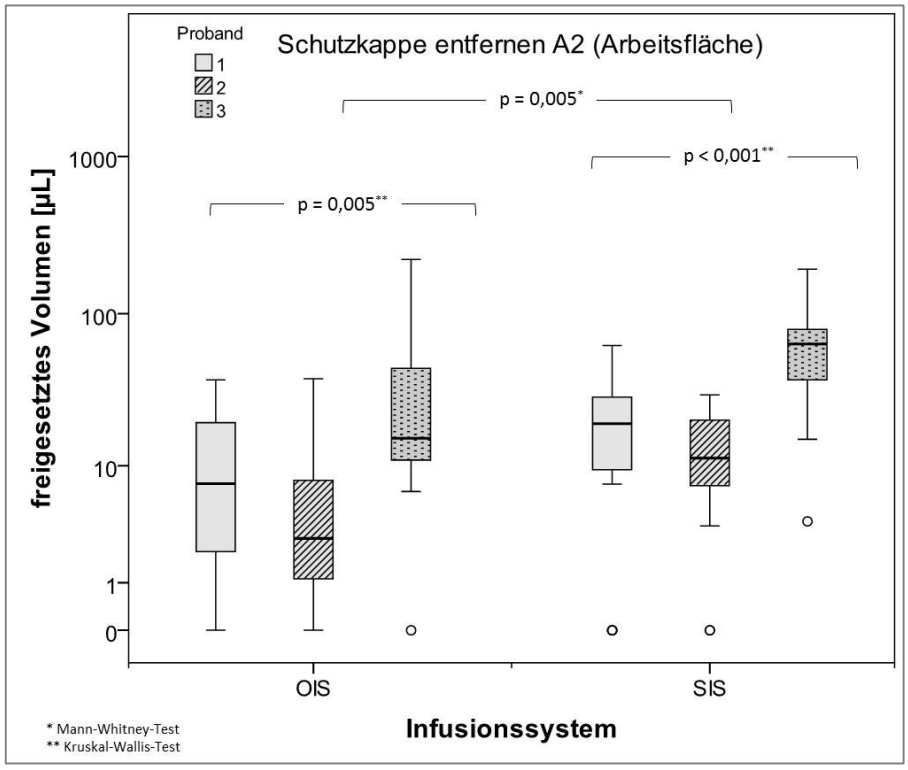
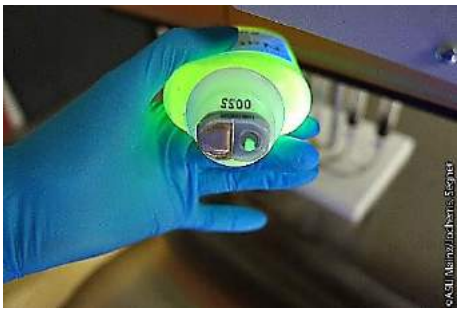


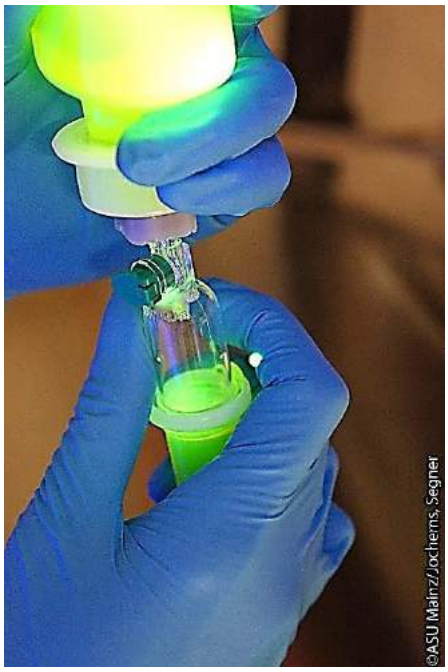
Abbildung 23: Freigesetztes Volumen des Arbeitsschrittes A2 (Schutzkappe entfernen; Arbeitsfläche) unterteilt nach Proband und Infusionssystem.

Die Messwerte der Zusatzarbeitsschritte Z1 - Z2 (Simulation eines Wechsels der Infusionsflasche) sind in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Infusionssystemen (Z1: $p = 0{,}135$; Z2: $p = 0{,}059$). Der Arbeitsschritt Z1 des OIS weist im Median für alle Probanden ein Freisetzungsvolumen von 70 µl auf, das des SIS ein Volumen von 51 µl. Während des Wiederanschließens des Infusionssystems (Z2) wurde im Median bei allen Probanden ein Austrittsvolumen von 23 µl (OIS) bzw. 4 µl (SIS) frei. In Abbildung 24 ist der Flüssigkeitsaustritt der Zusatzarbeitsschritte noch einmal optisch dargestellt.

Infusionsbesteck ziehen (Z1)



Infusionsbesteck ziehen (Infusionsflasche)



Infusionsbesteck wieder anschließen (Z2)

Abbildung 24: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung bei den Zusatzarbeitsschritten Z1 – Z2 (Infusion wechseln)

Die Untersuchungen bezüglich der differenzierten Handhabung ergaben, dass bei Entfernung des Infusionssystems aus der Infusionsflasche ein Halten der Infusion am Flaschenhals im Median 74 % weniger Wirkstoffaustritt bedingt, als ein Halten der Infusion am (auf Druck nachgebenden) Flaschenkorpus aus Kunststoff. Der Wirkstoffaustritt wird ebenso durch den Restfüllstand der Infusionsflasche beeinflusst, bei einer entleerten Infusionsflasche wird 98 % weniger Infusionslösung frei (Tabelle 16).

Tabelle 16: Differenzierte Handhabung. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1.-3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl].

Arbeitsschritt	Median	Q1- Q3	Max
an der Infusionsflasche halten	32,8	3,2 – 57,7	122
an dem Infusionsflaschenhals halten	8,4	5,5 – 14,7	45,2
gefüllte Infusionsflasche	81,8	49,6 - 117	153
geleerte Infusionsflasche	1,5	0 – 9,7	54,4

Die Entsorgung der Infusion (Trennung von Flasche und Infusionssystem durch Abbrechen des Dorns des Systems im Septum der Flasche) führte in 11 von 15 Fällen zu positiven Wischproben (Q2 = 7,7 µl) im Bereich der Arbeitsfläche und/oder der Hände, bei 4 Durchführungen traten keine sichtbaren Kontaminationen auf (Tabelle 17). Im Vergleich der Probenahmeorte zeigt sich, dass es auf der Arbeitsfläche in sieben von fünfzehn Wiederholungen zu einer Freisetzung kam, wobei das maximale Austrittsvolumen 206 µl betrug. An den Handschuhen konnte in acht Fällen ein Flüssigkeitsaustritt gemessen werden. Hierbei lag der Median der Proben bei 0,25 µl und das Maximum bei 130 µl (Tabelle 17).

Tabelle 17: Entsorgung. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1.-3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl].

Arbeitsschritt	Median	Q1- Q3	Max
Entsorgung Arbeitsfläche	0,0	0 – 13,7	206
Entsorgung Handschuhe	0,3	0 – 11,5	130
Entsorgung insgesamt	7,7	0,1 – 42,4	217

Abbildung 25 zeigt den freigesetzten Wirkstoffanteil einer 100 ml-Standardinfusion berechnet aus den 95. Perzentilen aller Austrittsvolumina der Basisarbeitsschritte A1 - A4. Bei allen drei Probenahmeorten weist das OIS einen geringeren Freisetzungsanteil auf. Der Probenahmeort mit der höchsten Wirkstoffkontamination bei Verwendung des Standard-Infusionssystems ist die Arbeitsfläche (0,25 %). Bei Verwendung des optimierten Infusionssystems fanden sich Kontaminationen insbesondere an der Kompresse (0,15 %). Der freigesetzte Wirkstoffanteil bei einmaliger Durchführung der Basisarbeitsschritte (A1 - A4) auf allen beprobten Flächen beträgt für beide Infusionssysteme zusammen 0,39 % des Gesamtwirkstoffes bezogen auf eine 100 ml-Standardinfusion.

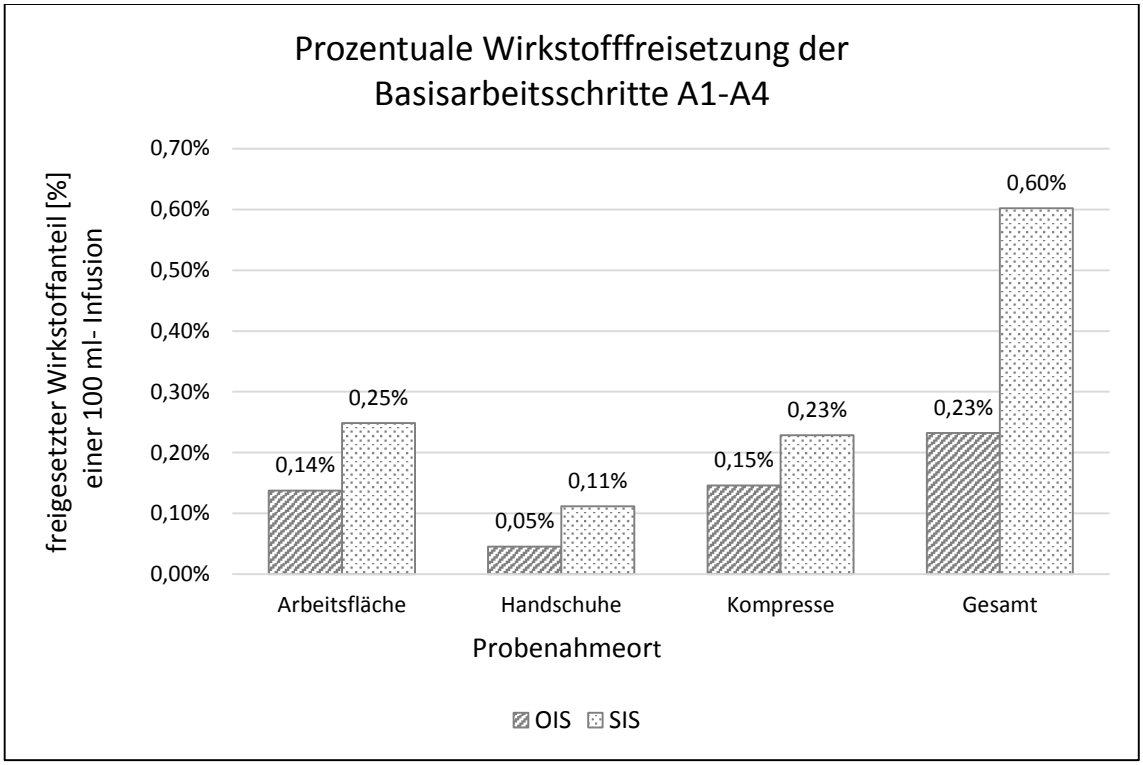


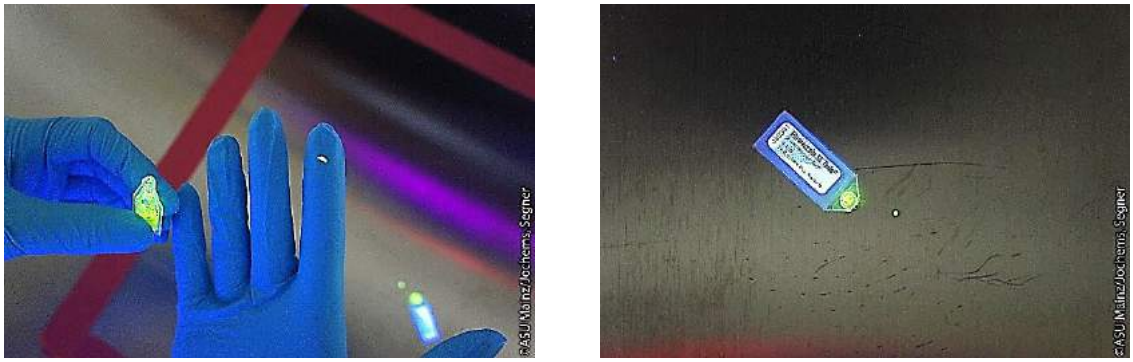
Abbildung 25: Prozentuale Wirkstofffreisetzung unterteilt in die Probenahmeorte und die Gesamtheit aller Probenahmeorte berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der Basisarbeitsschritte A1 - A4.

3.2.2 Einzeldosen-Augentropfen

Die freigesetzten Volumina in Form des Medianes, dem Interquartilabstand (Q1 - Q3) und dem Maximum im Umgang mit den Einzeldosen-Augentropfen sind in Tabelle 18 unterteilt nach Handschuhen und Arbeitsfläche aufgelistet. Zusätzlich ist der Flüssigkeitsaustritt in Abbildung 26 fotografisch dokumentiert.

Tabelle 18: Freisetzung Einzeldosen-Augentropfen: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] bei Beprobung der Handschuhe und der Arbeitsfläche.

Probenahmeort	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
Handschuhe	0,03	0,001-0,72	6,40
Arbeitsfläche	0,01	0,002-0,40	11,14



Einzeldosen-Augentropfen öffnen **Ablegen der Verschlusskappe**

Abbildung 26: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung während des Umgangs mit Einzeldosen-Augentropfen.

Die freigesetzten Volumina [µl] im Umgang mit den Einzeldosen-Augentropfen sind in Abbildung 27 als Boxplot grafisch dargestellt. Im Median zeigte die Beprobung des Handschuhes ein minimal größeres Austrittsvolumen (Q2 = 0,03 µl) als die der Arbeitsfläche (Q2 = 0,01 µl). Bei nahezu allen Durchführungen (43 von 45 oder 95,6 %) traten dabei Handschuhkontaminationen auf. Der insgesamt höchste Messwert wurde auf der Arbeitsfläche ermittelt (Max = 11,14 µl).

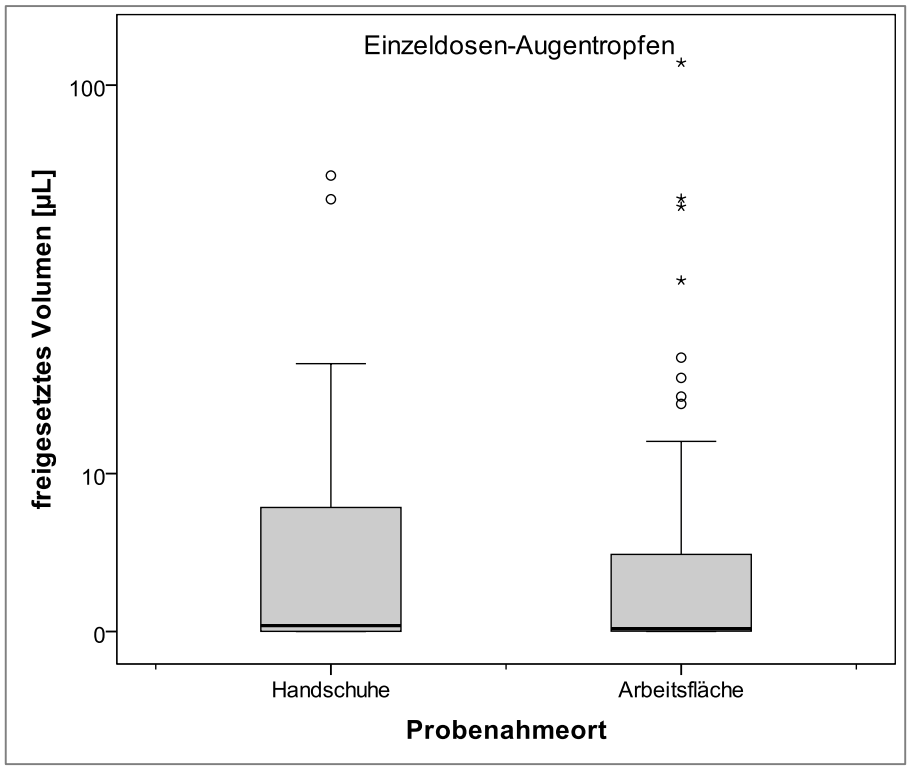


Abbildung 27: Freigesetztes Volumen im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

Abbildung 28 zeigt den freigesetzten Wirkstoffanteil eines 0,4 ml-Einzeldosenbehältnisses berechnet aus den 95. Perzentilen aller Austrittsvolumina unterteilt nach Probenahmeort. Die Beprobung der Handschuhe zeigt mit 1,16 % eine geringere prozentuale Wirkstofffreisetzung als die Untersuchung der Arbeitsfläche (1,40 %).

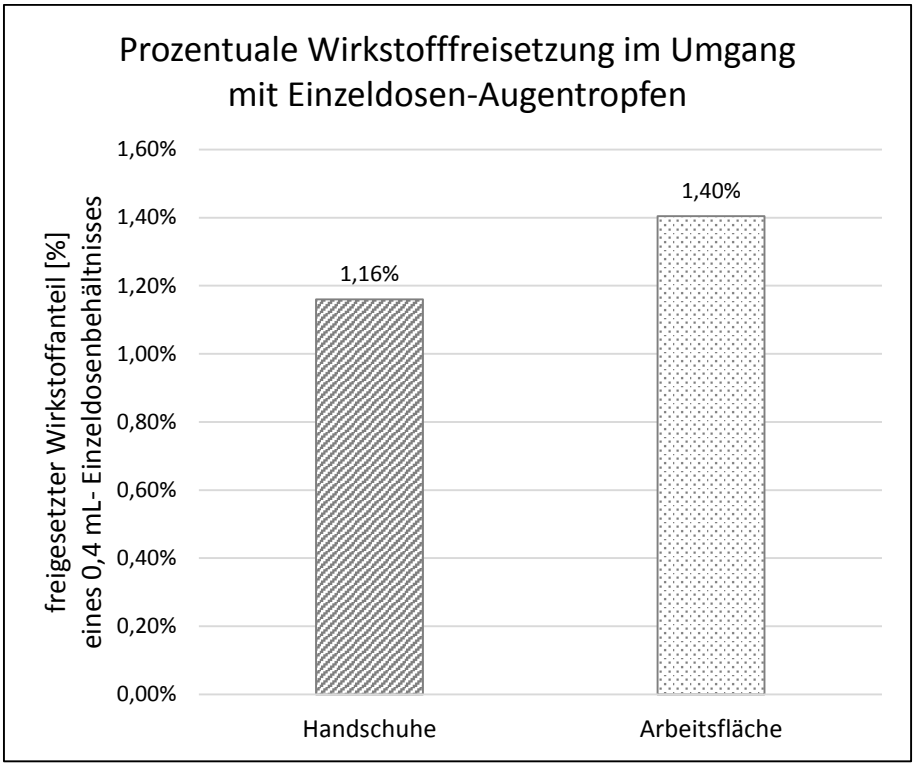


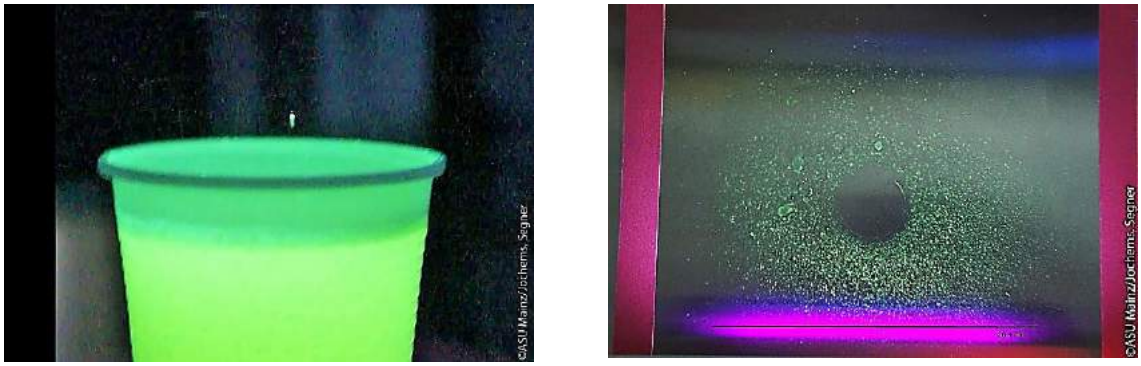
Abbildung 28: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

3.2.3 Brausetabletten

Die gemessenen Freisetzungsvolumina [µl] sind als Median, Interquartilabstand und Maximum in Tabelle 19 dargestellt. Beprobt wurden Handschuhe und Arbeitsfläche bei verschiedener Handhabung.

Tabelle 19: Freisetzung Brausetabletten: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] bei unterschiedlicher Handhabung und Probenahmeort.

Handhabung	Probenahmeort	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
mit Halten des Bechers	**Handschuhe**	25	18-39	60
	Arbeitsfläche	47	32-76	144
ohne Halten des Bechers	**Handschuhe**	-	-	-
	Arbeitsfläche	99	66-210	280



Auflösevorgang einer Brausetablette

Kontaminationsdurchmesser (26 cm) der Arbeitsfläche

Abbildung 29: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung während des Auflösevorganges einer Brausetablette.

Abbildung 30 zeigt das freigesetzte Volumen des Auflösevorganges einer Brausetablette unterteilt nach Probenahmeort und Handhabung. Während des Auflösevorganges ohne Festhalten des Bechers ließ sich eine Kontamination der Arbeitsfläche von im Median 99 µl nachweisen. Wurde der Becher festgehalten, konnte sowohl eine Handschuhkontamination (Q2 = 25 µl) als auch eine Freisetzung auf die Arbeitsfläche (Q2 = 47µl) festgestellt werden. Der Auflösevorgang und die kontaminierte Arbeitsfläche sind in Abbildung 29 visuell dargestellt.

Die prozentuale Wirkstofffreisetzung bei Verwendung eines 200 ml-Bechers berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte ist für die Durchführungen ohne

Halten des Bechers mit 0,13 % gegenüber den Versuchen mit Halten des Bechers mit 0,09 % (Handschuhe 0,03 %; Arbeitsfläche 0,06 %) geringfügig höher (Abbildung 31).

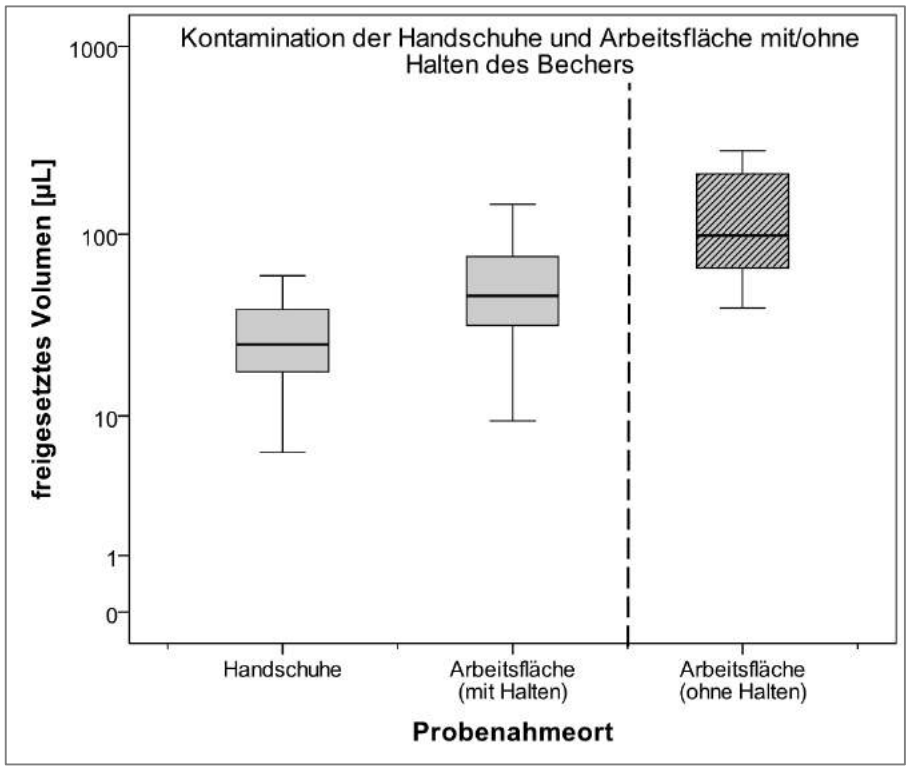


Abbildung 30: Freigesetztes Volumen [µl] des Auflösevorganges einer Brausetablette unterteilt nach Probenahmeort und Handhabung.

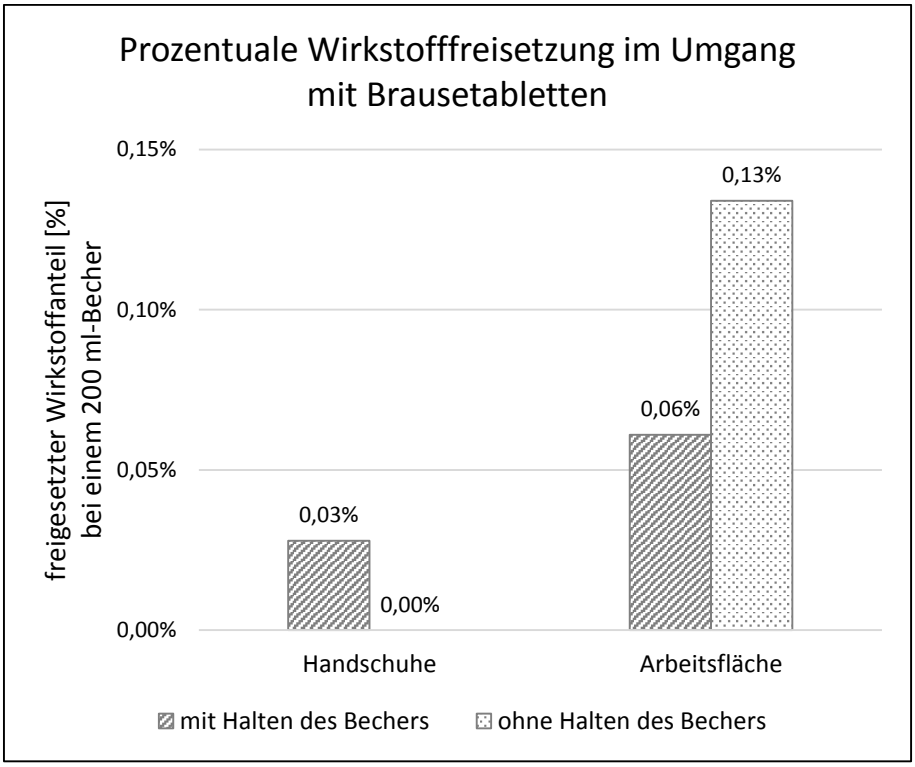


Abbildung 31: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Brausetabletten unterteilt nach den Probenahmeorten und der Handhabung berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

3.2.4 Flüssige Oralia

Die freigesetzten Volumina in Form des Medians (Q2), dem Interquartilabstand (Q1-Q3) und dem Maximum (Max) im Umgang mit flüssigen Oralia sind in Tabelle 20 unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche, Handschuhe und/oder Medizinflasche aufgelistet. In Abbildung 32 sind beispielhafte Kontaminationen zusätzlich fotografisch dokumentiert.

Tabelle 20: Freisetzung flüssiger Oralia: Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum der Austrittsvolumina [µl] unterteilt nach Probenahmeort.

Tätigkeit	Probenahmeort bzw. Handhabung	Q2 µl	Q1-Q3 µl	Max µl
tropfen	**Handschuhe**	0	0	0
	Arbeitsfläche	0	0	0,23
tropfen mit schütteln	**Handschuhe**	0	0	0,20
	Arbeitsfläche	0	0	0
Tropfmontur wechseln	**Handschuhe**	0	0 – 0,17	5,04
	Arbeitsfläche	0	0 – 0,31	5,35
Lösung ausgießen	**Medizinflasche aufsetzen**	58,75	36,23 – 86,71	125,6
	Medizinflasche nicht aufsetzen	7,07	3,31 – 31,69	112,8
Sirup ausgießen	**Medizinflasche aufsetzen**	1,06	0,56 – 2,57	15,48
	Medizinflasche nicht aufsetzen	0,09	0 – 1,09	25,34

Bild 1: Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen

Bild 2: Tropfmontur wechseln

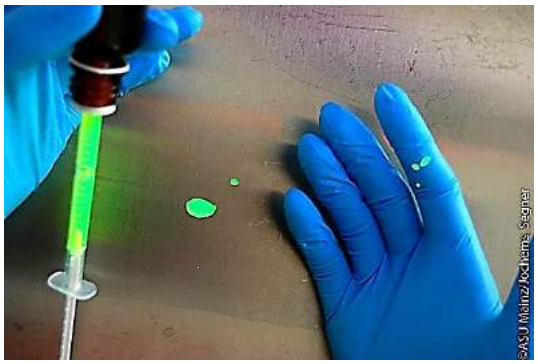


Bild 3: Universaltropfer mit Kolbendosierpipette

Bild 4: Lösung/Sirup ausgießen

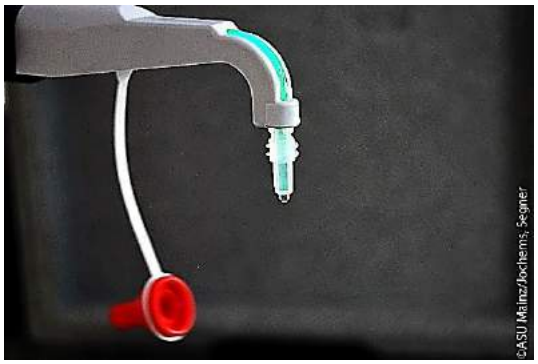


Bild 5: Dispenser

Bild 6: kontaminierter Press-In Adapter

Bild 7: Trockensaft zubereiten (Arbeitsfläche)

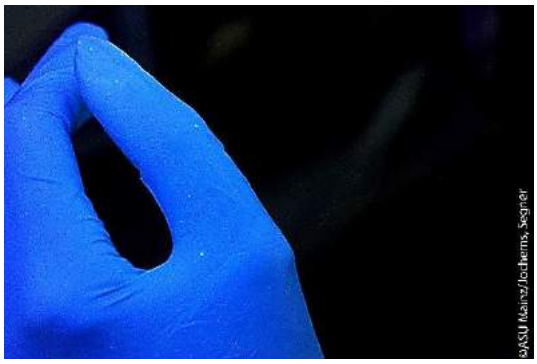


Bild 8: Trockensaft zubereiten (Handschuh)

Abbildung 32: Optische Darstellung der Flüssigkeitsfreisetzung im Umgang mit flüssigen Oralia.

Bei der Verwendung des Senkrechttropfers kam es nur in einem Fall der 45 Durchführungen zu einer Flüssigkeitsfreisetzung auf die Arbeitsfläche (0,23 µl). Auch das Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen führte in nur einem Fall zu einer Kontamination der Handschuhe in Höhe von 0,20 µl. (Tabelle 20) Der Flüssigkeitsaustritt ist in Abbildung 32 (Bild 1) optisch dargestellt.

In Abbildung 33 ist das freigesetzte Volumen bei dem Wechsel der Tropfmontur zu einem Universaltropfer unterteilt nach Probenahmeort dargestellt. Mit einem Universaltropfer kann die Tropfflüssigkeit über eine Kolbendosierpipette entnommen werden. An den Handschuhen kam es in einem Drittel der Fälle zu einer Kontamination. Auf der Arbeitsfläche traten bei 17 von 45 Durchführungen Flüssigkeitsfreisetzungen auf. Dabei lag die maximal aufgetretene Kontamination bei beiden Probenahmeorten jeweils bei ca. 5 µl. Die prozentuale Wirkstofffreisetzung berechnet aus dem 95. Perzentil aller Messwerte liegt bei Verwendung einer 20 ml Tropfflasche bei 0,005 % auf der Arbeitsfläche und 0,02 % an den Handschuhen. In Abbildung 32 (Bild 2) ist die Kontamination der Arbeitsfläche optisch dargestellt.

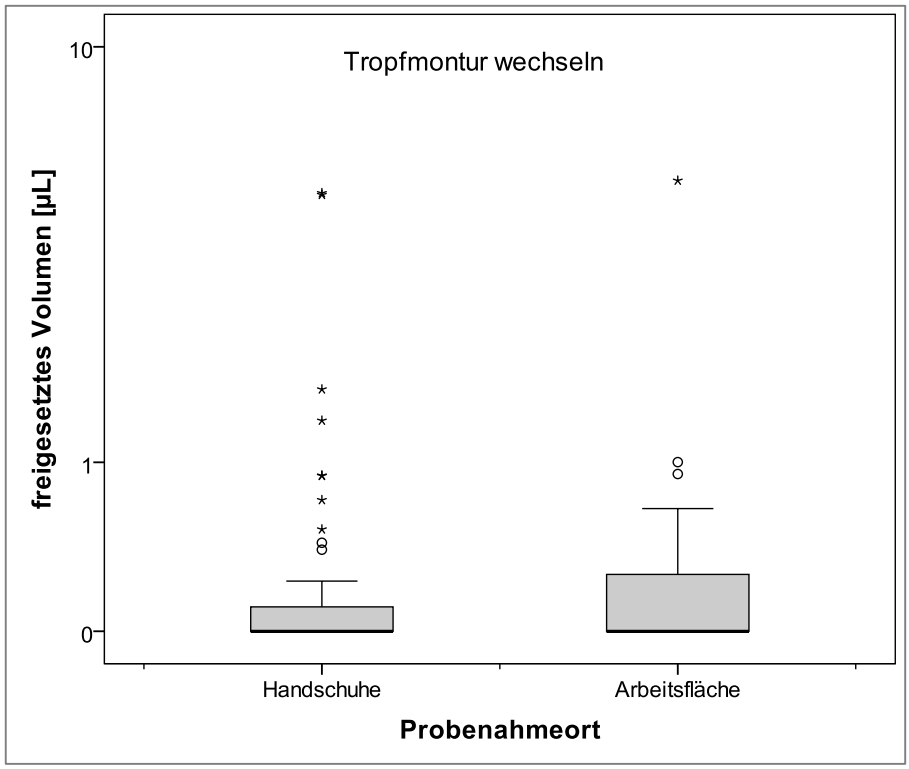


Abbildung 33: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Wechsel der Tropfmontur von Tropfflaschen unterteilt nach Probenahmeort.

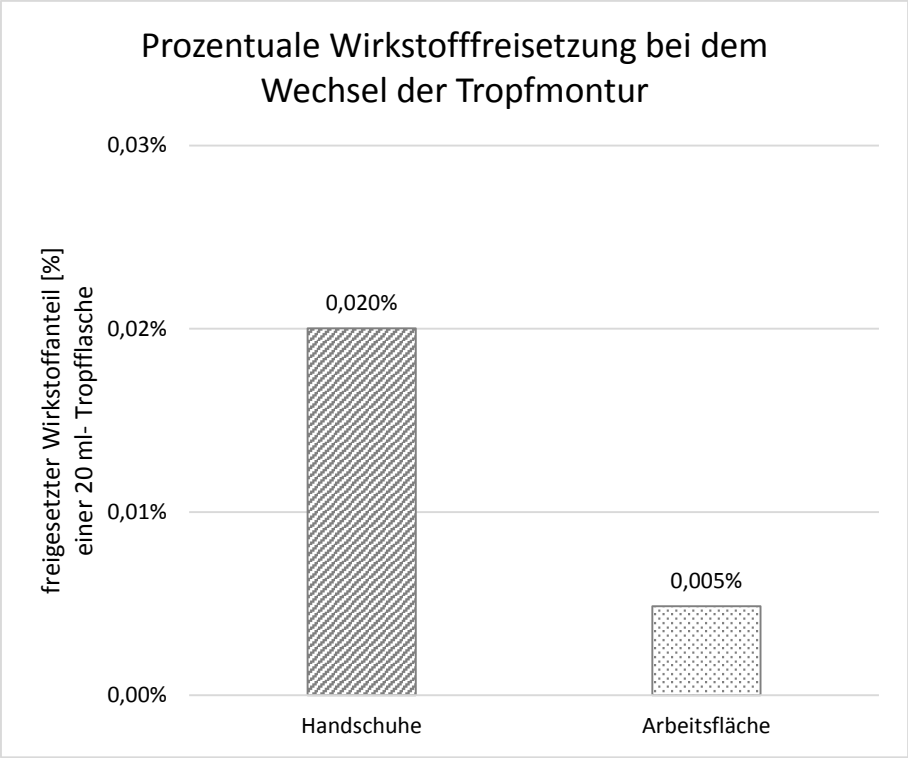


Abbildung 34: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Wechsel der Tropfmontur unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über einen Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette wurde ebenfalls nachgestellt. Die Simulation erwies sich jedoch als problematisch. Um Flüssigkeit aus der Tropfflasche zu entnehmen, war ein leichter Druck mit der Kolbendosierpipette in Richtung des Universaltropfers notwendig, ansonsten zog die Pipette überwiegend Luft. Wurde der Druck allerdings zu groß, war der Universaltropfer undicht und Flüssigkeit tropfte in großen Mengen aus der Tropfvorrichtung (Abbildung 32, Bild 3). Das gleiche Phänomen war zu beobachten, als die Flasche einen bestimmten Füllstand unterschritt. Statt des Universaltropfers wurde zusätzlich die Schraubkappe GL 18 auf die Tropfflasche gedreht. Die Entnahme mit der Kolbendosierpipette war unproblematisch und es konnte auch bei mehrmaliger Wiederholung sichtbar keine Flüssigkeitsfreisetzung in die Arbeitsumgebung festgestellt werden.

Abbildung 35 zeigt die Kontamination der Medizinflasche beim Ausgießen einer fluoresceinmarkierten Lösung in einen Medizinbecher. Wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, führte dies zu einer Kontamination von im Median 58,8 µl am Gewinde der Medizinflasche. Wurde die

Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte frei über dem Medizinbecher, waren die Freisetzungsvolumina signifikant geringer (Median: 7,1 µl).

Zusätzlich wurde das freigesetzte Volumen bestimmt, nachdem das Ausgießen der Lösung fünfzehnmal in Folge stattfand. Im Gegensatz zu den Einzelbeprobungen zeigte die Handhabung „Medizinflasche nicht aufsetzen“ die größeren Kontaminationen (Arbeitsfläche: 658 µl, Medizinflasche: 274 µl, Handschuhe: 0,93 µl) als die Handhabung „Medizinflasche aufsetzen“ (Arbeitsfläche: 0,69 µl, Medizinflasche: 136 µl).

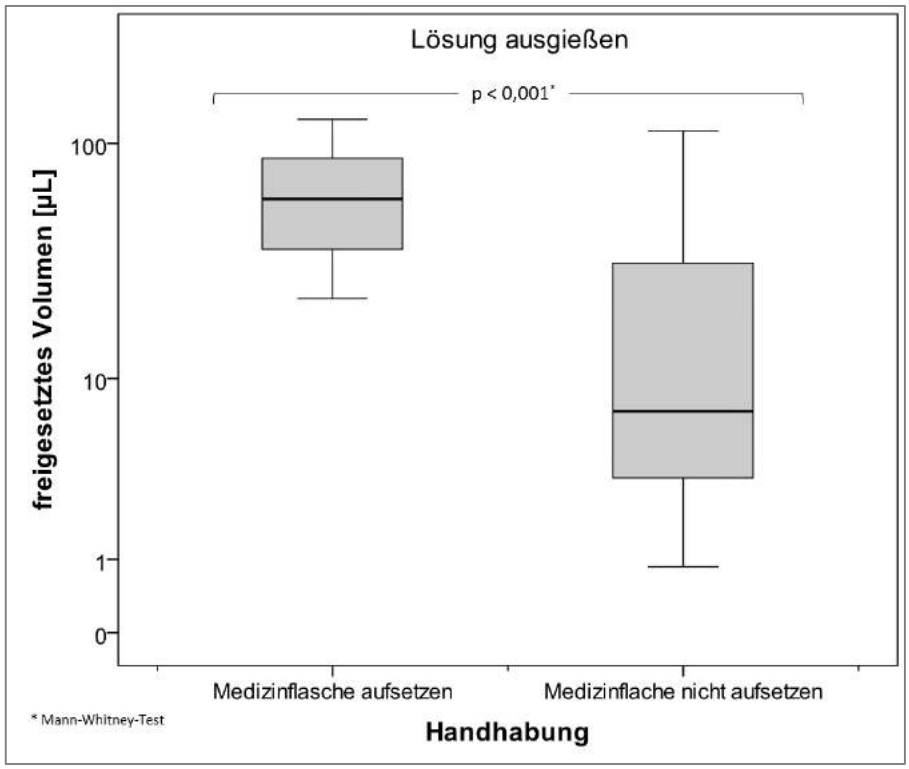


Abbildung 35: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Ausgießen einer fluoresceinmarkierten Lösung aus einer Medizinflasche unterteilt nach verschiedener Handhabung. Dargestellt ist die Kontamination an der Medizinflasche, wenn diese beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt wurde sowie frei schwebte.

Der Versuch wurde mit flüssigen Oralia höherer Viskosität noch einmal wiederholt. In Abbildung 36 ist die Kontamination der Medizinflasche beim Ausgießen eines fluoresceinmarkierten Sirups in einen Medizinbecher dargestellt. Die Freisetzungsvolumina bei Verwendung des Sirups sind deutlich geringer als bei Verwendung der Lösung. Wurde die Medizinflasche beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt, zeigte sich eine Kontamination von im Median 1,1 µl am

Gewinde der Medizinflasche. Wurde die Medizinflasche nicht aufgesetzt und schwebte frei über dem Medizinbecher, führte dies zu signifikant geringeren Freisetzungsvolumina (Median: 0,1 µl). Prozentual lag die Wirkstofffreisetzung für beide Handhabungsweisen bei 0,11 % (Lösung) auf der Arbeitsfläche und 1,10 % (Lösung) bzw. 0,17 % (Sirup) an der Flasche bezogen auf 30 ml Arzneimittel. Bei der Verwendung des Sirups kam es zu keiner Kontamination der Arbeitsfläche. Die Flüssigkeitsfreisetzung ist in Abbildung 32 (Bild 4) optisch dargestellt.

Erneut wurde zusätzlich das freigesetzte Volumen bestimmt, nachdem das Ausgießen des Sirups fünfzehnmal in Folge stattfand. Im Gegensatz zu den Einzelbeprobungen zeigte die Handhabung „Medizinflasche nicht aufsetzen“ die größere Kontamination am Gewinde der Medizinflasche (171 µl) als die Handhabung „Medizinflasche aufsetzen“ (124 µl).

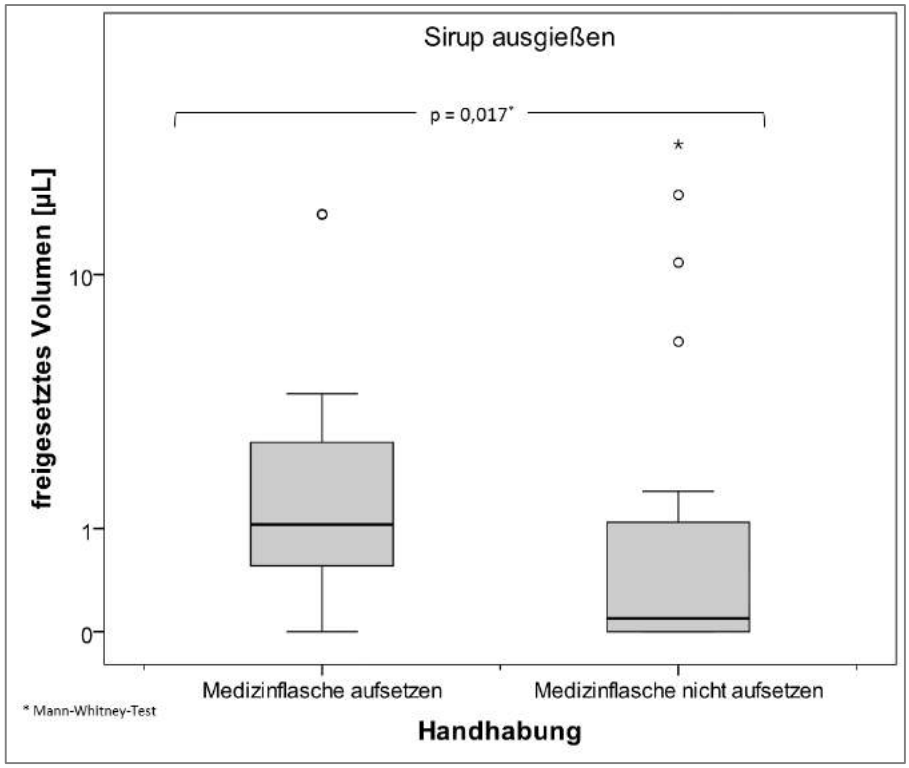


Abbildung 36: Freigesetztes Volumen [µl] bei dem Ausgießen eines fluoresceinmarkierten Sirups aus einer Medizinflasche unterteilt nach verschiedener Handhabung. Dargestellt ist die Kontamination an der Medizinflasche, wenn diese beim Ausgießen auf dem Medizinbecher aufgesetzt wurde sowie frei schwebte.

Die Simulation der Versuche mit der Dispensette ergab bei 45 Durchführungen keine sichtbaren Kontaminationen, weder beim Dosieren des Sirups in einen Medizinbecher, noch beim Überführen der Dispensette in eine andere Flasche. Lediglich am Ausstoßventil war einige Male ein Tropfen zu erkennen (Abbildung 32, Bild 5), welcher auch nach mehrminütiger Wartezeit nicht herunter tropfte. Die Tropfengröße variierte stets, sodass ein maximales Volumen von ca. 50 µl angenommen werden kann.

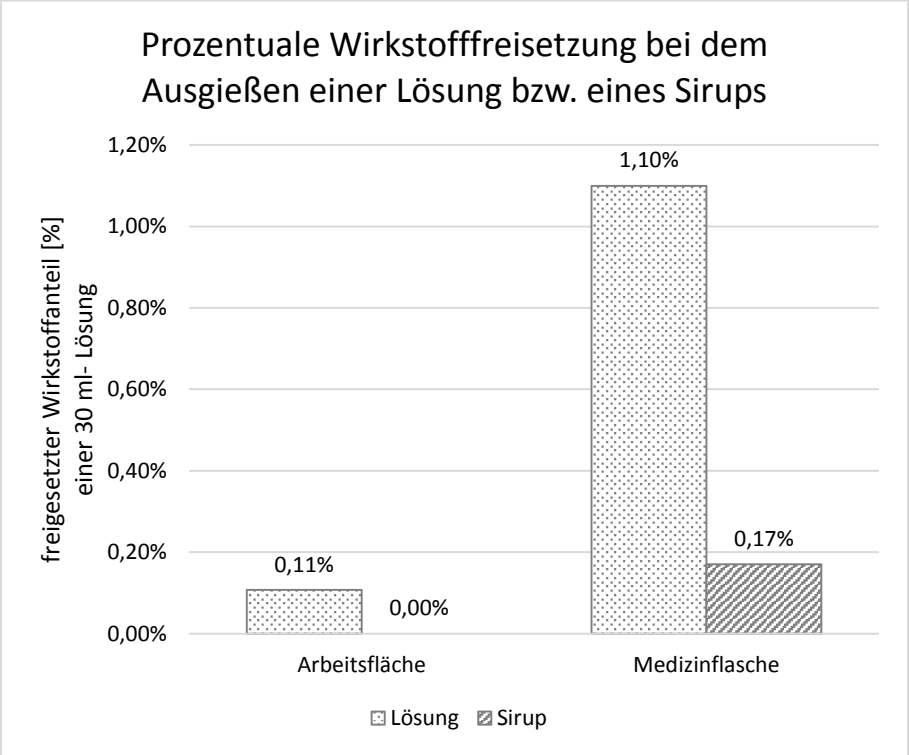


Abbildung 37: Prozentuale Wirkstofffreisetzung beider Handhabungsweisen bei dem Ausgießen einer Lösung bzw. eines Sirups unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche und Medizinflasche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Die Ergebnisse zu den Versuchen mit dem Oral Dispenser Press-In sind in Tabelle 21 dargestellt und zeigen deutliche Unterschiede bezüglich der Handhabungsweisen. Wurde die Oralspritze von dem Press-In-Einsatz abgedreht, konnten keine Kontaminationen festgestellt werden, egal ob Luft in die Spritze nachgezogen wurde oder nicht. Wurde die Oralspritze von dem Press-In-Einsatz abgezogen, zeigten sich sowohl an den Handschuhen als auch an dem Press-In-Adapter Kontaminationen (Abbildung 32, Bild 6). Die Anzahl der Freisetzungen war geringer, wenn der

Proband nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft zog (Handschuhe: 1-mal; Press-In-Adapter: 2-mal; Maximum: 0,15 µl). Wurde keine Luft nachgezogen, waren die Handschuhe in 2 von 22 Fällen kontaminiert (Maximum: 1,0 µl) und der Press-In-Einsatz in 6 von 22 Fällen (Maximum: 0,7 µl). Die Entnahme ohne Luft nachziehen wies eine 15-mal höhere prozentuale Wirkstofffreisetzung auf als die Entnahme mit Luft nachziehen. Auf der Arbeitsfläche kam es nur bei der Handhabung ohne Luft ziehen zu einer Wirkstofffreisetzung in Höhe von $2 \cdot 10^{-3}$ % (Abbildung 38).

Tabelle 21: Freisetzung flüssiger Oralia bei der Verwendung des Press-in Adapters. Dargestellt ist der Median (Q2), die absolute (relative) Anzahl der aufgetretenen Freisetzungen und das Maximum unterteilt nach der Handhabungsweise.

Tätigkeit	Handhabung	Probenahmeort	Q2	Anzahl Freisetzungen	Max
			µl	absolut (relativ)	µl
Press-In ohne Luft ziehen	Oralspritze abziehen	Handschuhe	0	2 (9,09 %)	1,014
		Press-In-Adapter	0	6 (27,27 %)	0,744
	Oralspritze abdrehen	Handschuhe	0	0	0
		Press-In-Adapter	0	0	0
Press-In mit Luft nachziehen	Oralspritze abziehen	Handschuhe	0	1 (4,55 %)	0,149
		Press-In-Adapter	0	2 (9,09 %)	0,135
	Oralspritze abdrehen	Handschuhe	0	0	0
		Press-In-Adapter	0	0	0

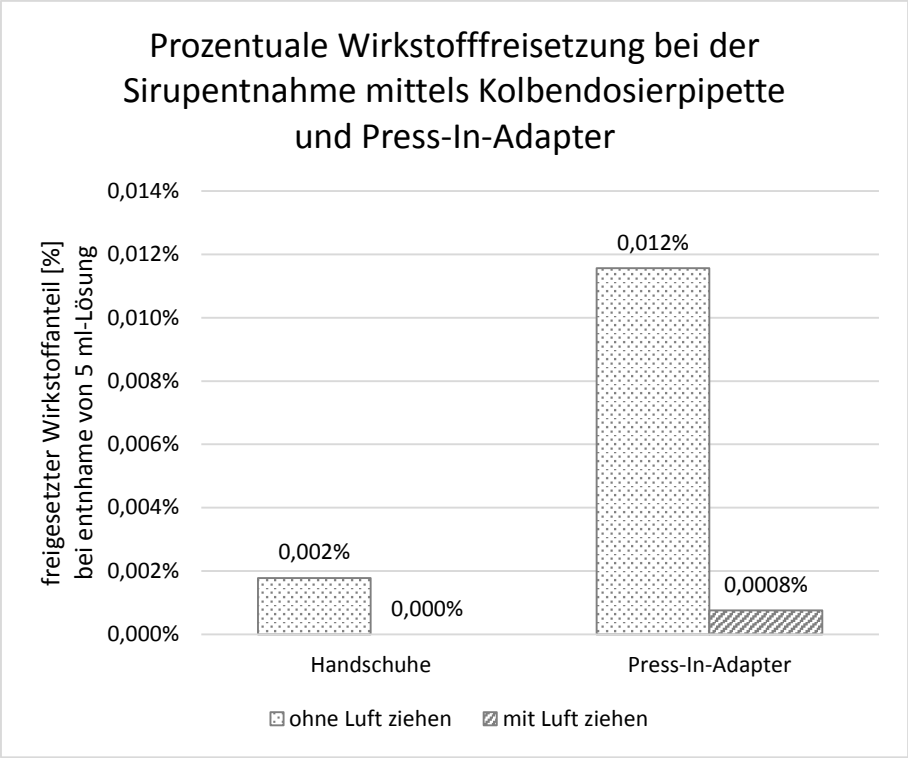


Abbildung 38: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei der Lösungsentnahme mittels Oralspritze und Press-In-Adapterunterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Press-In-Adapter berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Tabelle 22: Freisetzung bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften: Dargestellt ist der Median (Q2), das1. - 3. Quartil und das Maximum das freigesetzte Pulver [µg] unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

Tätigkeit	Proband	Probenahmeort bzw. Handhabung	Q2 µg	Q1-Q3 µg	Max µg
Zubereitung Antibiotika-Trockensaft	1	Arbeitsfläche	107,2	57,6 - 350,6	1646,6
		Handschuhe	46,4	37,8 - 102,4	193,9
		Flasche	74,5	46,8 - 120,8	490,1
	2	Arbeitsfläche	225,1	116,2 - 480,6	873,8
		Handschuhe	61,1	30,8 - 92,5	247,1
		Flasche	422,3	117,7 - 516,3	1032,7
	3	Arbeitsfläche	35,0	24,7 - 81,7	196,1
		Handschuhe	29,8	22,0 - 41,6	898,6
		Flasche	91,7	48,0 - 148,2	505,3
	Gesamt (Proband 1+2)	Arbeitsfläche	161,2	63,5 – 427,8	1646,6
		Handschuhe	53,1	31,4 – 103,5	247,1
		Flasche	120,8	66,0 – 453,3	1032,7

In Abbildung 35 ist die freigesetzte Pulvermenge bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften unterteilt nach Probenahmeort dargestellt. Bei dieser Tätigkeit kam es zu Kontaminationen an den Handschuhen, auf der Arbeitsfläche sowie an der Flasche. Bei der Zubereitung nach Gebrauchsanweisung (ohne Abklopfen vor dem Öffnen der Flasche; Proband 1 und 2) traten an den Handschuhen Kontaminationen von im Median 53,1 µg, auf der Arbeitsfläche von 161,2 µg und an der Flasche von 120,8 µg auf. Die Luftbelastung[1] lag bei der Zubereitung des Trockensaftes im Mittel bei 146 µg/m³. Die aus dem 95. Perzentil aller Messwerte berechnete prozentuale Freisetzung beträgt für das Zubereiten eines Trockensaftes mit der Gesamtmenge von 63,5 g auf der Arbeitsfläche $1{,}5 \cdot 10^{-3}$ %, an den Handschuhen $4 \cdot 10^{-4}$ % und an der Flasche $1{,}1 \cdot 10^{-3}$ % (Abbildung 40). Das freigesetzte Pulver auf der Arbeitsfläche und den Handschuhen ist in Abbildung 32 (Bild 7 und 8) nach vorherigem anfeuchten optisch dargestellt.

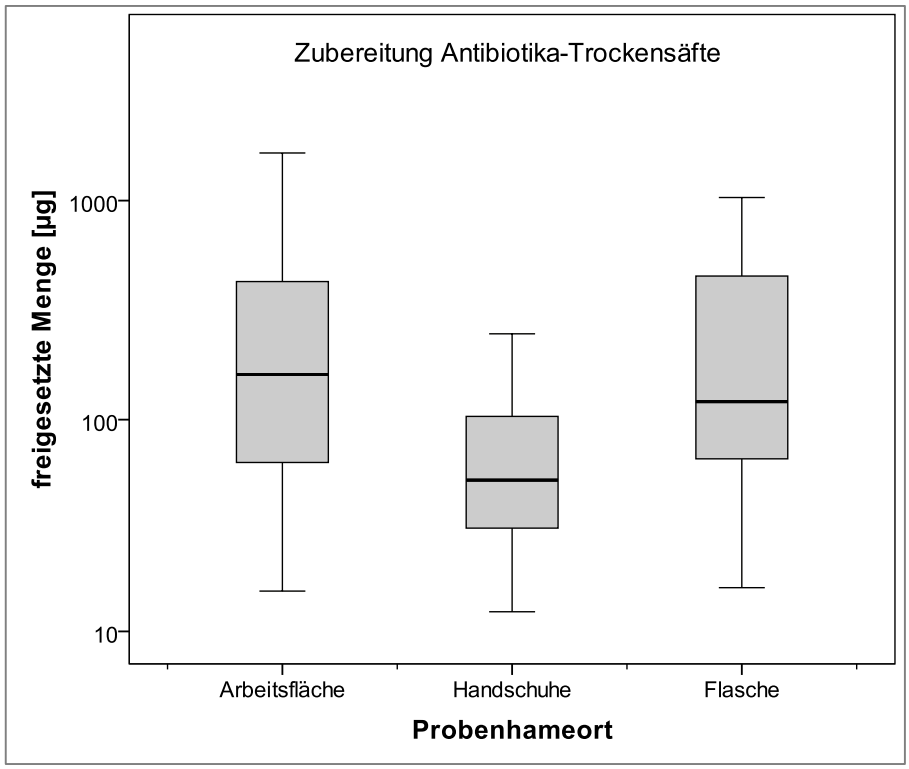


Abbildung 39: Freigesetzte Menge [µg] bei der Zubereitung eines Antibiotika-Trockensaftes (ohne Abklopfen vor dem Öffnen der Flasche) unterteilt nach Probenahmeort.

[1] Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³

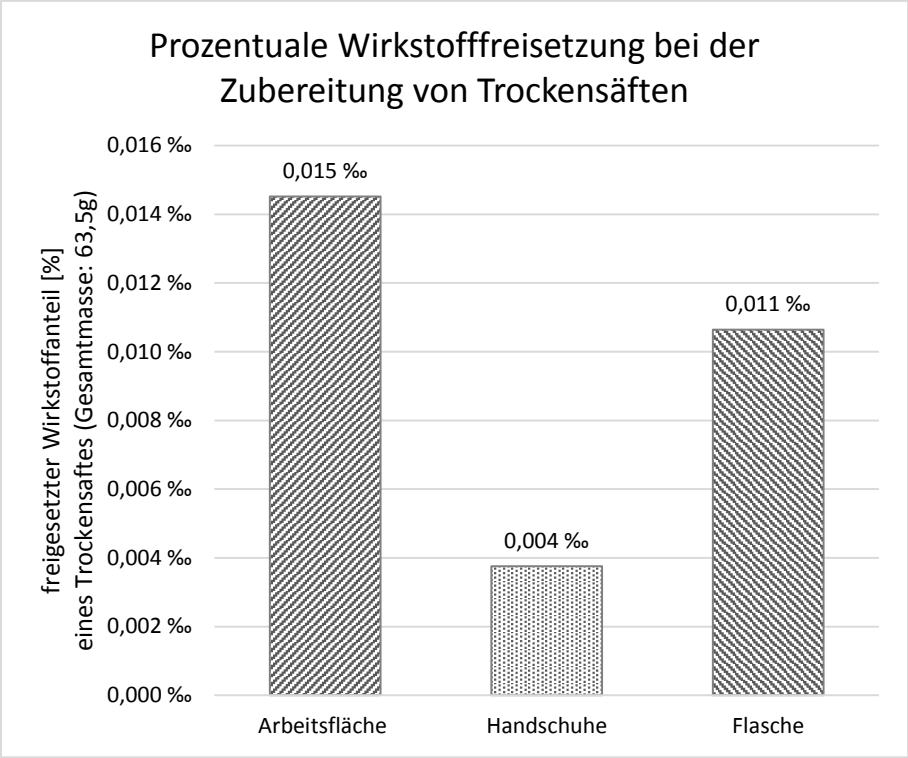


Abbildung 40: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei der Zubereitung von Trockensäften unterteilt nach den Probenahmeorten Arbeitsfläche, Handschuhe und Flasche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Der Vergleich der beiden unterschiedlichen Handhabungsweisen (Proband 2: Öffnen der Flasche ohne vorheriges Klopfen; Proband 3: Flasche vor dem Öffnen auf den Tisch klopfen um eventuell im Deckel festhängendes Pulver zu lösen) zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Kontamination der Arbeitsfläche ($Q2 = 225{,}1$ vs. 35,0 µg; $p = 0{,}003$) bzw. der Flasche ($Q2 = 422{,}3$ vs. 91,7 µg; $p = 0{,}005$) (Abbildung 41).

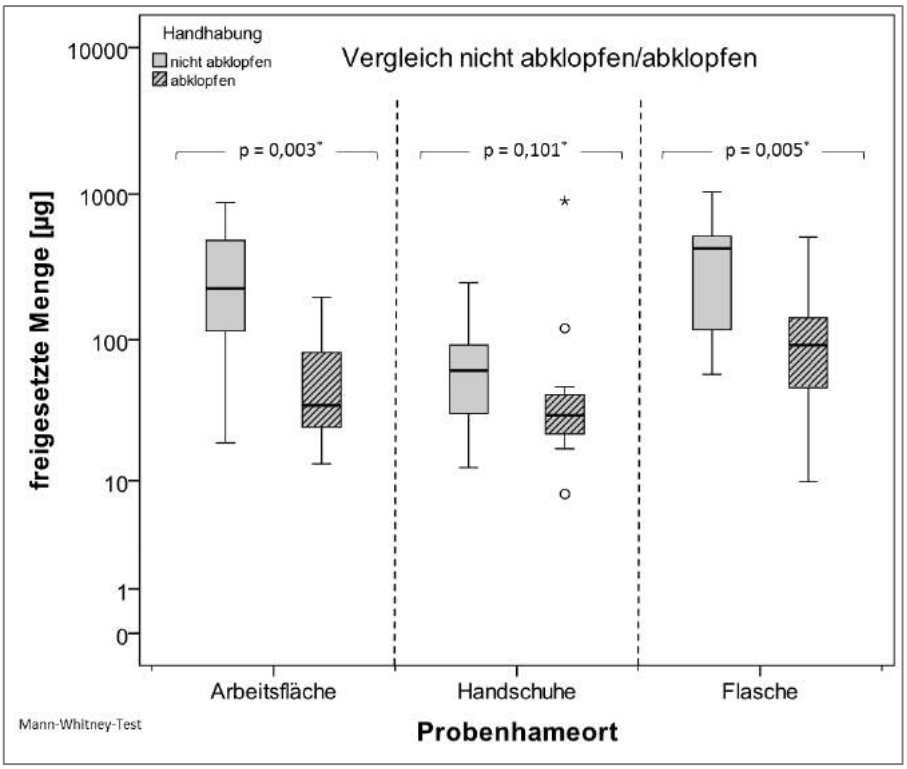


Abbildung 41: Vergleich unterschiedlicher Handhabungsweisen (nicht abklopfen/abklopfen) bei der Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften. Dargestellt sind die freigesetzten Mengen [µg] unterteilt nach Probenahmeort und Handhabungsweise.

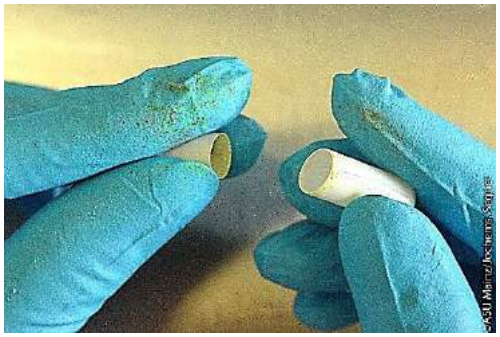
3.2.5 Kapseln

Die gemessenen freigesetzten Mengen [µg] der beiden unterschiedlichen Versuchsabläufe sind in Tabelle 23 dargestellt. Für jeden einzelnen Probanden sowie für die Gesamtheit aller Probanden ist der Median, das 1. - 3. Quartil und die maximal aufgetretene Freisetzungsmenge sowie der Mittelwert der Luftproben, differenziert nach Probenahmeort, aufgelistet.

Tabelle 23: Kapsel öffnen und Kapselinhalt (650 mg) überführen. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum desfreigesetzten Pulvers [µg] sowie der Mittelwert aus den Luftproben der drei einzelnen Probanden und der Gesamtheit aller Probanden bei unterschiedlicher Handhabung.

Hilfs-mittel	Proband	Handschuhe			Arbeitsfläche			Luft-probe[1]
		Q2	Q1-Q3 µg	Max	Q2	Q1-Q3 µg	Max	$\bar{x}$ µg/m³
Spritze	P1	851	454 - 1260	2710	3569	1564 - 7074	40886	206
	P2	297	192 - 405	3137	309	243 - 546	2446	218
	P3	264	163 - 469	818	176	92 - 278	1319	26
	Gesamt	368	201 - 658	3137	333	225 - 1987	40886	150
Mörser	P1	627	505 - 1584	3109	233	110 - 1077	2396	3,9
	P2	85	57 - 180	1229	197	103 - 376	10704	6,5
	P3	364	158 - 634	1542	92	70 - 187	472	7,5
	Gesamt	375	103 - 694	3110	176	81 - 372	10704	6,0

[1]Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³



Kapsel öffnen

Kapselinhalt in einen Mörser überführen

Kapselinhalt in eine Spritze überführen

Abbildung 42: Optische Darstellung der freigesetzten Mengenbei der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze bzw. in einen Mörser.

Die freigesetzten Mengen [µg] bei den verschiedenen Vorgehensweisen sind in Abbildung 43 - Abbildung 45 als Boxplots dargestellt.

Abbildung 43 zeigt die freigesetzte Menge, die bei dem Versuchsablauf - Kapselinhalt in eine Spritze überführen - ermittelt wurde. Verglichen wurden die drei Probanden untereinander jeweils bezogen auf die zwei verschiedenen Probenahmeorte. Bei Proband 1 trat im Median sowohl an den Handschuhen ($Q2 = 851$ µg) als auch auf der Arbeitsfläche ($Q2 = 3569$ µg) die größte Freisetzung auf. Die Messwerte der einzelnen Probanden weisen bei beiden Probenahmeorten signifikante Unterschiede zueinander auf (Handschuhe: $p = 0{,}002$; Arbeitsfläche: $p < 0{,}001$; Kruskal-Wallis-Test).

Bei der Vorgehensweise - Kapselinhalt in einen Mörser überführen - ist zu beobachten, dass sowohl die Spannweite (Handschuh: 505 - 1584 µg; Arbeitsfläche: 110 - 1077 µg) als auch der Median (Handschuh: 627 µg; Arbeitsfläche: 233 µg) des ersten Probanden die höchsten Werte aufweisen (Abbildung 44).

Durch den Vergleich der Handhabung der Spritze mit dem Mörser wird deutlich, dass im Umgang mit der Spritze auf der Arbeitsfläche mehr Substanz freigesetzt wird (Q2 = 333 µg). Die ermittelten Freisetzungsmengen auf den Handschuhen zeigen bei den beiden Versuchsabläufen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,475; Mann-Whitney-Test) (Abbildung 45). In Abbildung 42 ist das freigesetzte Pulver bei den verschiedenen Handhabungsweisen optisch dargestellt. Die Luftbelastung war während der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze mit 150 µg/m³ 25-mal höher als bei Verwendung eines Mörsers (6 µg/m³) (Tabelle 23).

Die aus den 95. Perzentilen berechneten prozentualen Wirkstofffreisetzungen im Umgang mit Kapseln (Kapselgröße 00) lagen bei der Verwendung der verschiedenen Hilfsmittel an den Handschuhen in ähnlichen Regionen (0,37 % bzw. 0,35 %). Die Kontamination der Arbeitsfläche unterschied sich jedoch deutlich je nach Art des verwendeten Hilfsmittels (Spritze: 1,88 % vs. Mörser: 0,35 %, Abbildung 46).

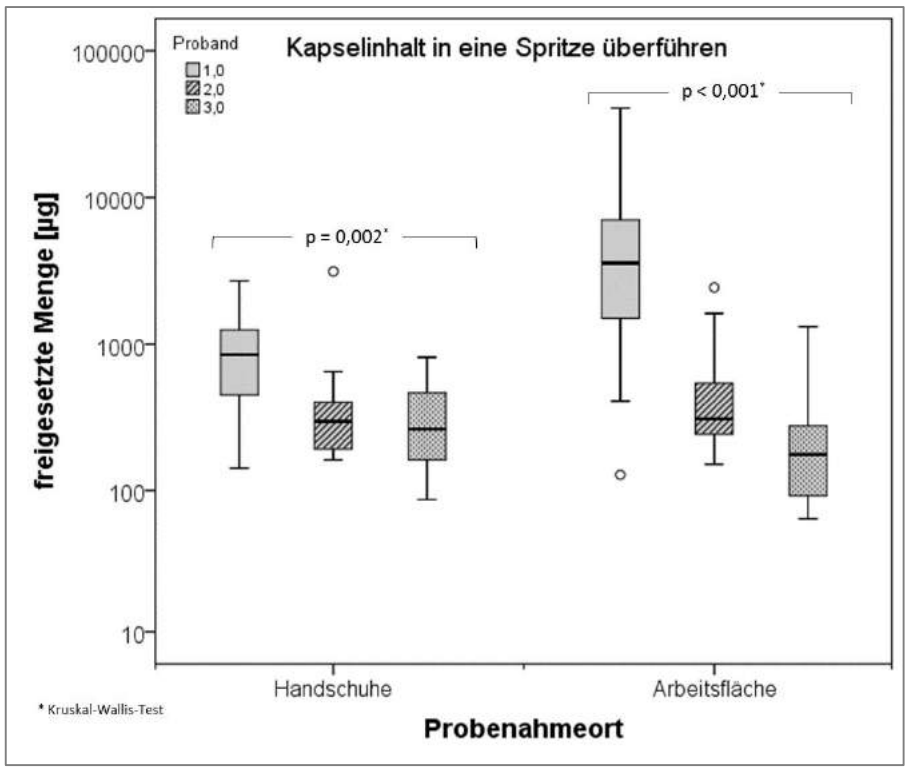


Abbildung 43: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung des Kapselinhaltes in eine Spritze, deren Entlüftung und Entfernung der Schutzkappe unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

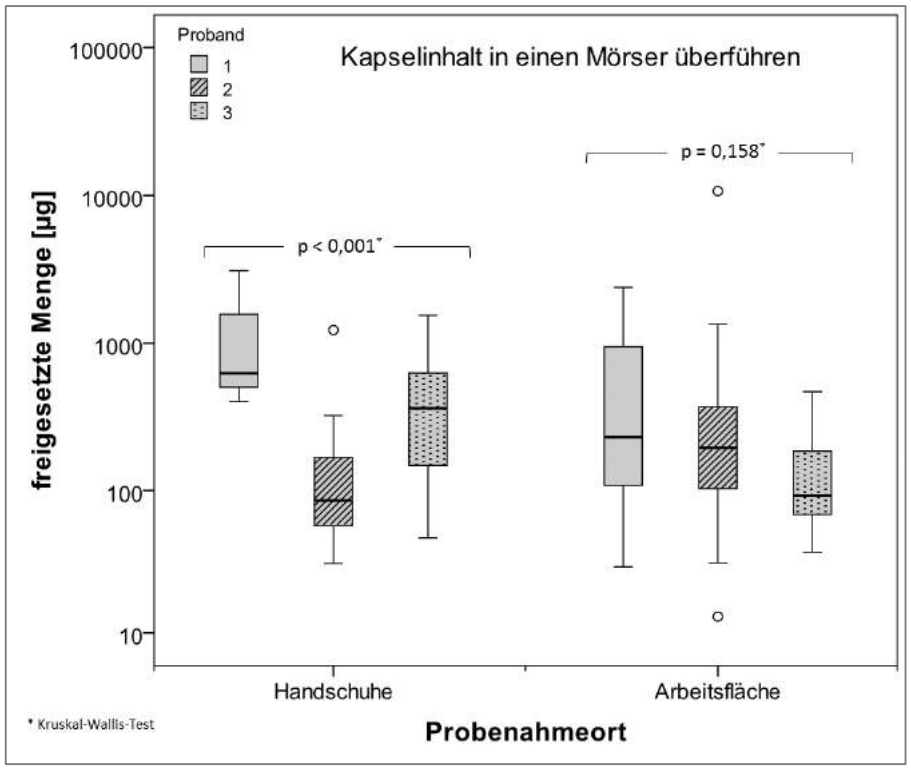


Abbildung 44: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung des Kapselinhaltes in einen Mörser sowie dessen Benetzung mit Flüssigkeit unterteilt nach Proband und Probenahmeort.

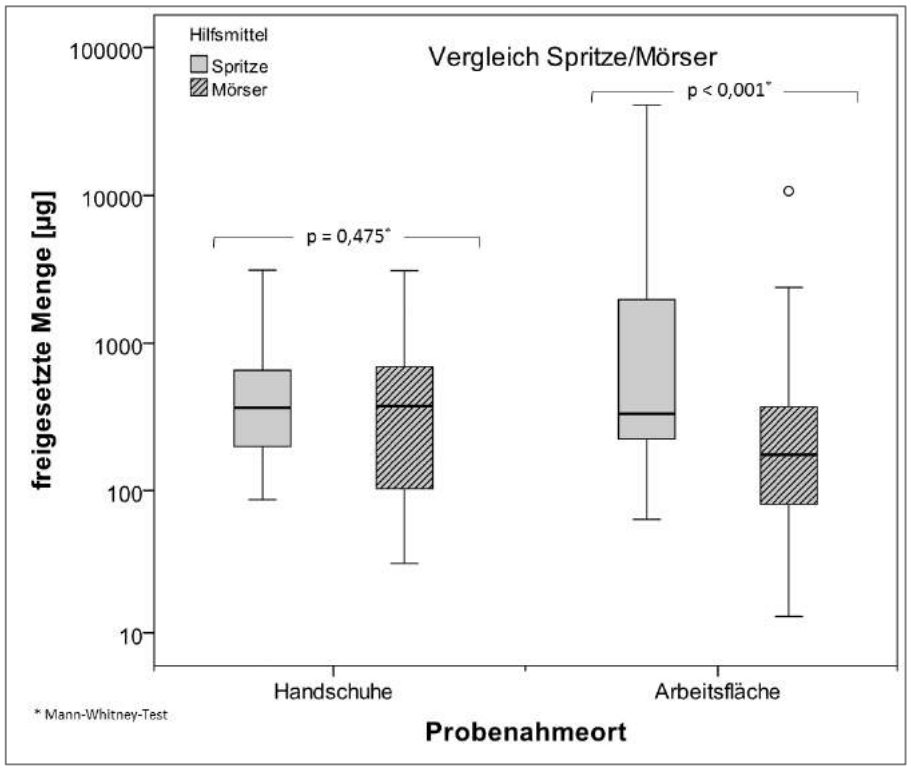


Abbildung 45: Freigesetzte Menge [µg] bei der Überführung und Auflösung des Kapselinhaltes in eine Spritze bzw. in einem Mörser unterteilt nach Probenahmeort.

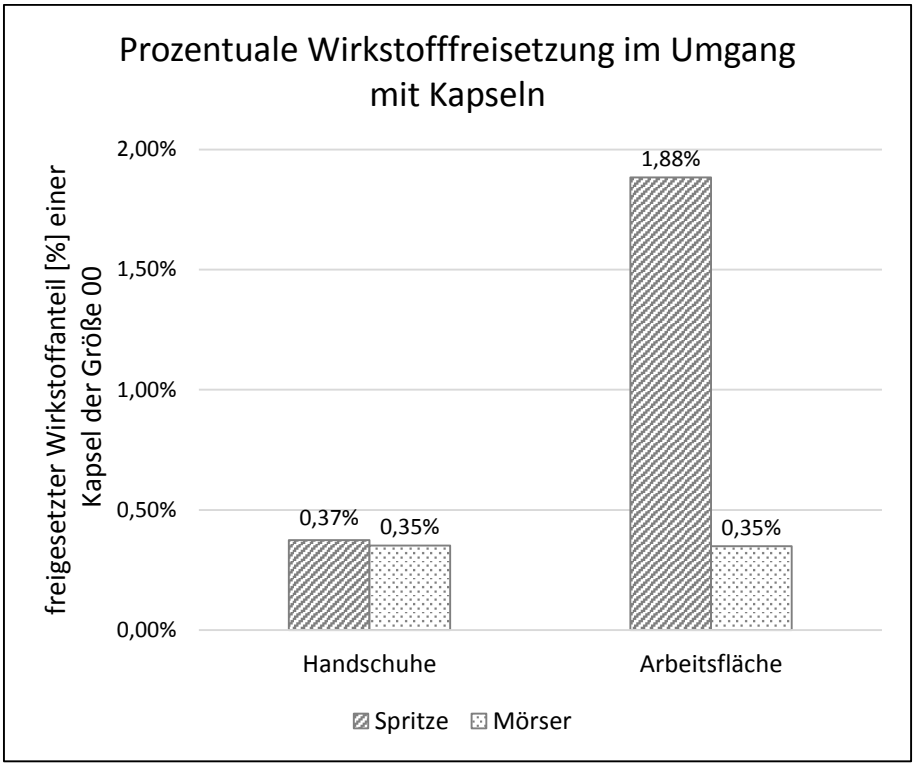


Abbildung 46: Prozentuale Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Kapseln unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

3.2.6 Tabletten

Tabelle 24 zeigt die Freisetzungsmengen [µg] der Arbeitsschritte des Ausblisterns, des Tabletten Teilens und des Tabletten Mörserns. Das Tabletten Teilen wurde vergleichend mit der Hand bzw. einem Tablettenteiler durchgeführt. Letzterer wurde zusätzlich auf mögliche Kontaminationen untersucht. Zum Pulverisieren/Mörsern der Tabletten wurde ein offener bzw. ein geschlossener Mörser sowie der PillCrusher® der Fa. Wiegand verwendet. Weiterhin wurden Kontaminationsmöglichkeiten bei der Überführung gemörserter Tabletten in eine Oralspritze mit anschließender Reinigung des Mörsers untersucht. Die freigesetzten Mengen sind als Median, Interquartilabstand und Maximum bzw. als Mittelwert (Luftproben) der verschiedenen Probenahmeorte dargestellt.

Tabelle 24: Freigesetzte Mengen [µg] im Umgang mit Tabletten. Dargestellt ist der Median (Q2), das 1. - 3. Quartil und das Maximum desfreigesetzten Pulvers sowie der Mittelwert aus den Luftproben der verschiedenen Arbeitsschritte bei den unterschiedlichen Handhabungen und Probenahmeorten.

Tätigkeit	Hilfsmittel/ Arbeitsschritt	Handschuhe/Hilfsmittel			Arbeitsfläche			Luft-probe[1]
		Q2	Q1-Q3 µg	Max	Q2	Q1-Q3 µg	Max	$\bar{x}$ µg/m³
aus-blistern		11,5	6,9-22,7	48,4	3,1	2,3-4,3	10,3	0,38
teilen	**Hand**	47,1	35,0-76,3	222	79,1	19,4-190	12987	0,4
	Tabletten-teiler	49,2	16,9-118	277	5,7	2,4-26,0	803	0,4
	extrahieren (15x)	695	470-1945	13251	-	-	-	-
mörsern	**offen**	28,6	21,1-41,1	66,7	1540	818-2378	6781	1,25
	geschlossen	25,8	16,5-38,3	76,8	13,5	5,4-33,4	872	1,23
	Spritze rühren	517	300-761	1499	-	-	-	-
	Kappe entfernen	5,9	1,6-12,9	286,9	5,2	2,9-23,9	536	-
	reinigen	20,5	12,2-49,8	166	-	-	-	-
Pill-Crusher®		41,3	30,2-64,9	253	71,1	46,8-115	300	14,0

[1]Der Blindwert der Luftmessungen beträgt 0,04 ± 0,04 µg/m³

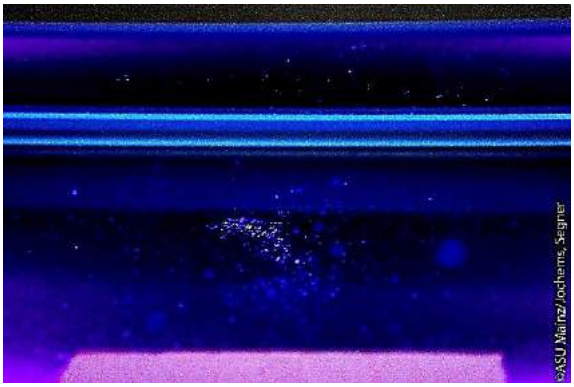


Bild 1: Tablette ausblistern

Bild 2: Tablette teilen (Handschuhe)

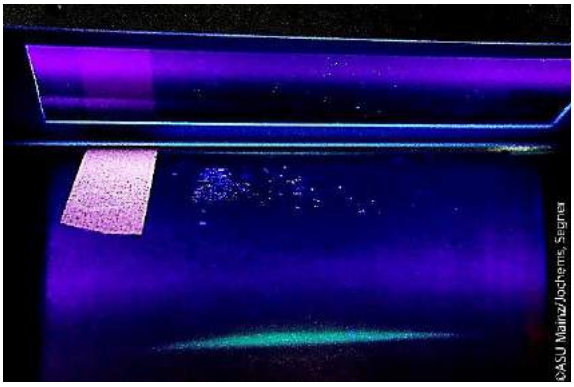


Bild 3: Tablette mit der Hand teilen (Arbeitsfläche)

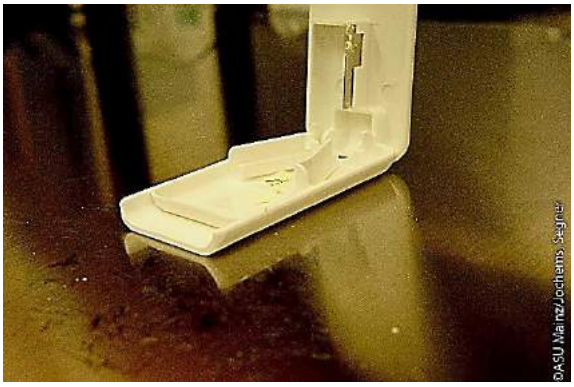


Bild 4: Tablette teilen (Tablettenteiler)

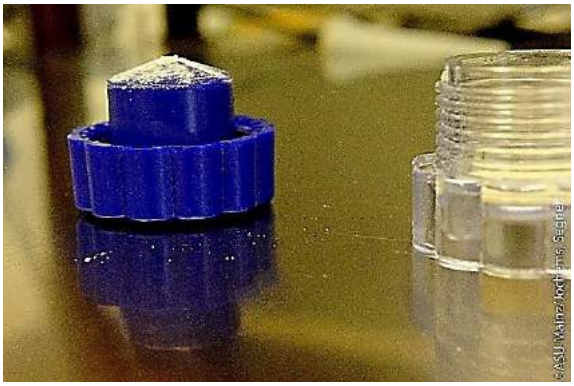


Bild 5: Tablette mit einem geschlossenem Mörser zerkleinern

Bild 6: Tablette mit einem offenem Mörser zerkleinern

Bild 7: Pistill ablegen (trocken)

Bild 8: Pistill ablegen (nass)

Abbildung 47: Optische Darstellung der freigesetzten Mengen während des Ausblisterns, Teilens und Mörserns einer Tablette.

Die freigesetzte Menge [µg] während des Ausblisterns von Tabletten wird in Abbildung 48 grafisch und in Abbildung 47 (Bild 1) optisch dargestellt. Die Wischproben der Handschuhe (Q2 = 11,5 µg) waren im Median fast viermal so hoch belastet wie die der Arbeitsfläche (Q2 = 3,1 µg). Die prozentuale Wirkstofffreisetzung im Bereich der Hände beträgt demnach 0,005 % und 0,001 % im Bereich der Arbeitsfläche (Abbildung 49). Bei der Tätigkeit des Ausblisterns fand sich in der Luft im Mittel eine Wirkstoffkonzentration von 0,4 µg/m³ (Tabelle 24).

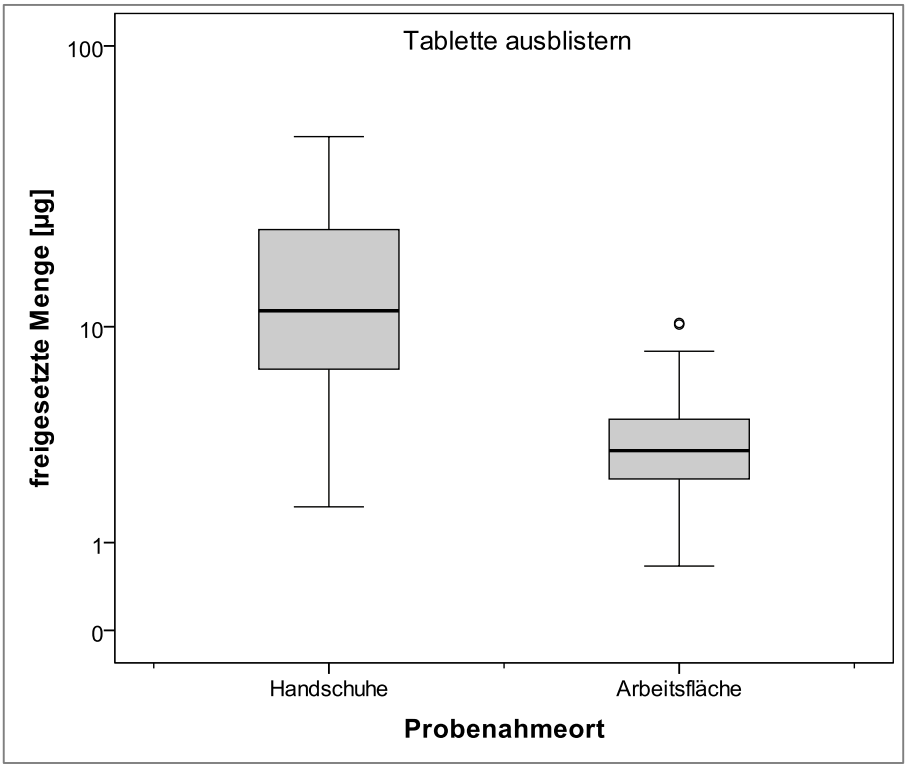


Abbildung 48: Freigesetzte Menge [µg] des Ausblisterns von Tabletten unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

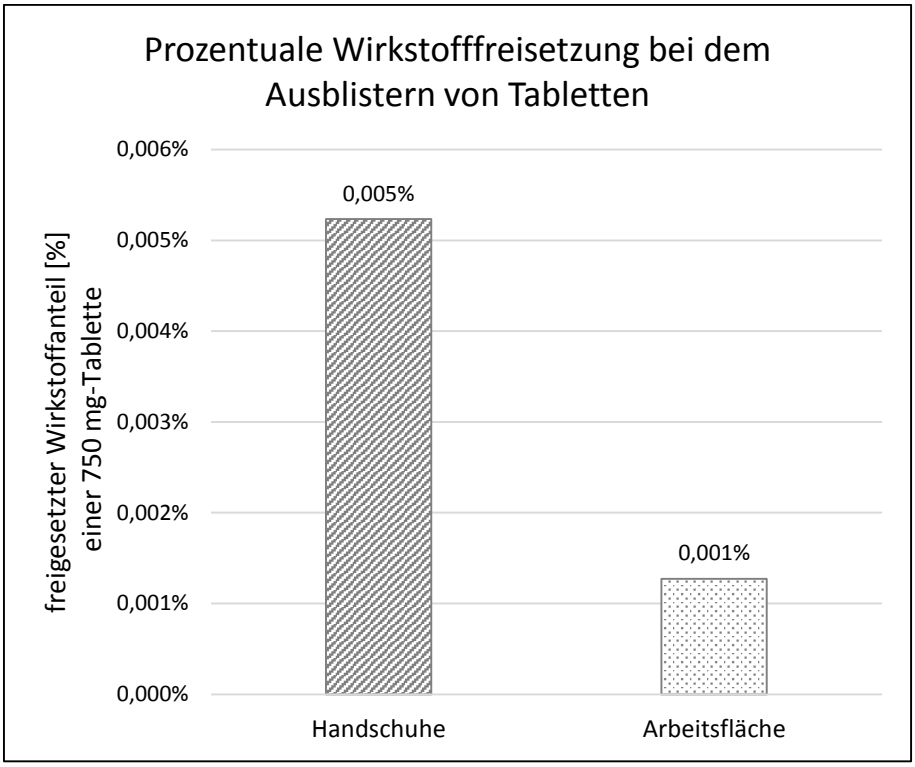


Abbildung 49: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Ausblistern von Tabletten unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Der Vergleich „Tabletten teilen Hand/Tablettenteiler“ (Abbildung 50) zeigt, dass bei den Handschuhkontaminationen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0{,}654$; Mann-Whitney-U-Test) zwischen den beiden Handhabungen auftraten. Die Freisetzung auf die Arbeitsfläche war beim Teilen mit der Hand ($Q2 = 79{,}1$ µg) signifikant größer ($p < 0{,}001$) als beim Teilen mit dem Tablettenteiler ($Q2 = 5{,}7$ µg). In Abbildung 47 (Bild 2 - 4) ist das während des Teilens freigewordene Pulver fotografisch abgebildet. Die Luftmessungen beider Teilvorgänge lieferten gleiche Wirkstoffkonzentrationen (Hand: 0,4 µg/m³; Tablettenteiler: 0,4 µg/m³; Tabelle 24). Die Rückstände, die bei einem Teilvorgang im Tablettenteiler zurückblieben, lagen im Median bei 695 µg.

In Abbildung 51 ist die prozentuale Wirkstofffreisetzung beim Teilen einer Tablette (Gesamtmasse: 750 mg, oblong) unter Berücksichtigung des 95. Perzentils aller Messwerte dargestellt. Das Teilen einer Tablette mit der Hand wies mit 0,02 % eine geringere prozentuale Wirkstofffreisetzung an den Handschuhen gegenüber dem Teilen mit einem Tablettenteiler (0,04 %) auf. Der freigesetzte Wirkstoffanteil auf der Arbeitsfläche war demgegenüber beim Teilen mit der Hand größer als beim Teilen mit einem Tablettenteiler (0,11 % vs. 0,07 %).

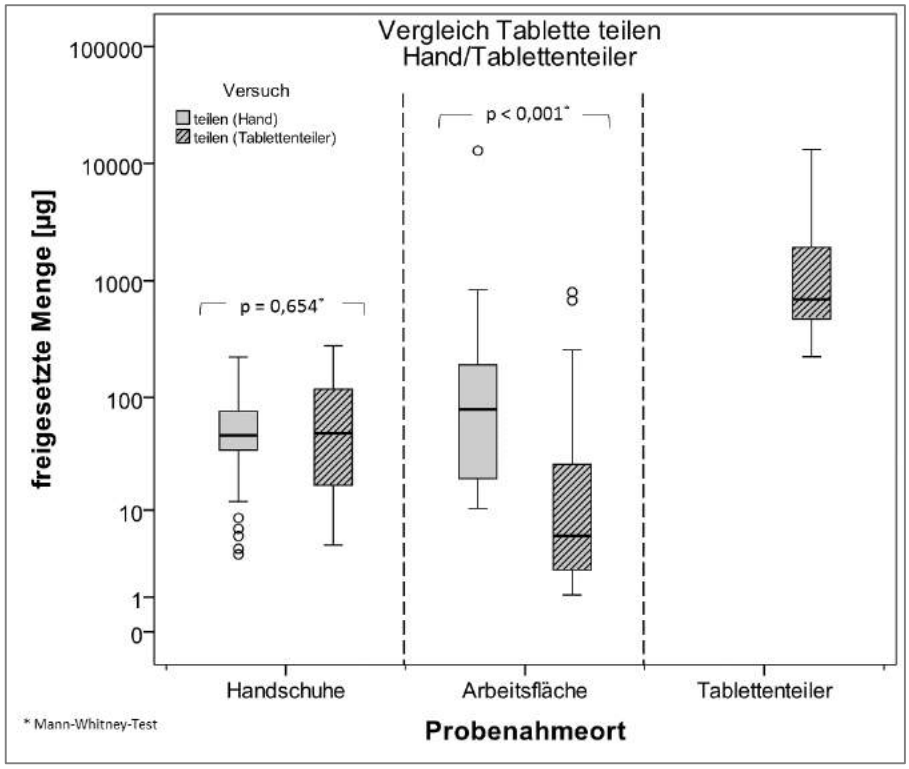


Abbildung 50: Freigesetzte Menge [µg] während des Teilens von Tabletten mit der Hand sowie mit einem Tablettenteiler unterteilt nach Probenahmeort. Zusätzlich wurden die Tablettenrückstände im Tablettenteiler erfasst.

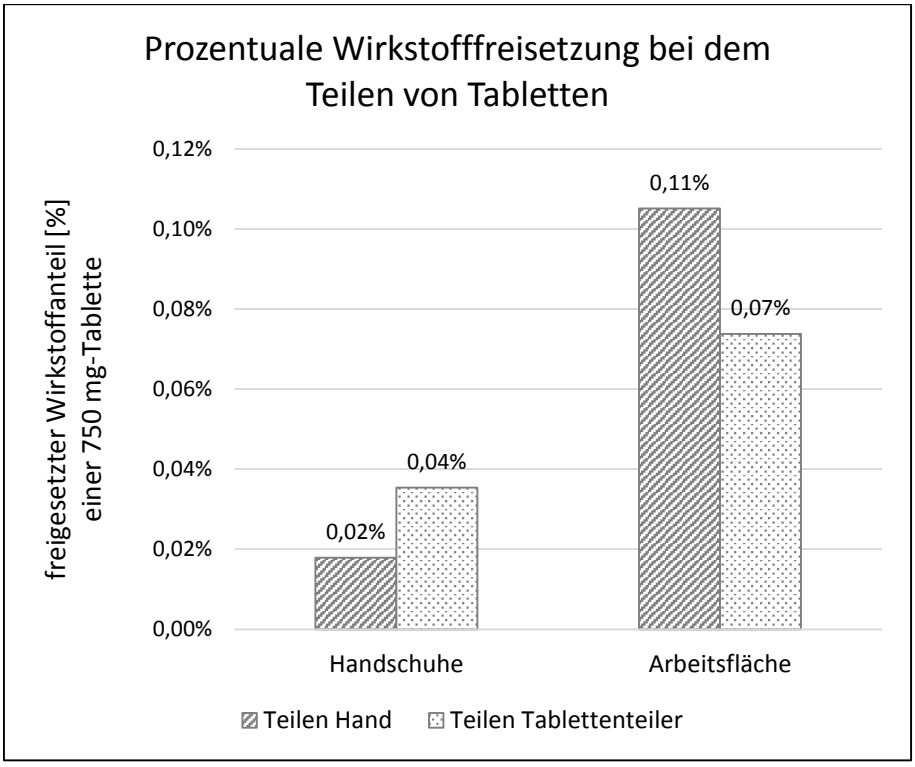


Abbildung 51: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Teilen von Tabletten unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Bei der Tätigkeitskette des Zerkleinerns von Tabletten (Mörsern – Suspendieren mittels Spritze oder Pistill – Aufnehmen mit der Spritze zur Gabe mittels Magensonde – Verschlusskappe der Spritze entfernen – Reinigung des Mörsers) kam es bei den einzelnen Arbeitsschritten je nach Handhabung teilweise zu unterschiedlichen Freisetzungen die in Abbildung 47 (Bild 5 - 8) optisch dargestellt sind und im Folgenden genauer beschrieben werden. Beim Mörsern von Tabletten im offenen bzw. im geschlossenen Mörser fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Handschuhkontaminationen (Abbildung 52). Im Median lagen diese bei 28,6 µg bzw. 25,8 µg. Die Wischproben der Arbeitsfläche wiesen bei dem offenen Mörsern (Q2 = 1540 µg) höhere Freisetzungsmengen als bei dem geschlossenen Mörsern (Q2 = 16,5 µg) auf. Zusätzlich kam es während des Vermischens/Suspendierens und Aufnehmens mit der Spritze (Exadoral® Orale Einmalspritze, 20 ml) an dieser zu Kontaminationen, die im Median bei 517 µg lagen. Die Reinigung des offenen Mörsers zeigte Handschuhkontaminationen von im Median 20,5 µg. Die Luftmessungen ergaben für beide Mörser annähernd dieselben Freisetzungsmengen (ca. 1,2 µg/m³) (Tabelle 24).

Die aus den 95. Perzentilen aller Messwerte berechnete prozentuale Wirkstofffreisetzung beträgt beim geschlossenen Mörsern einer Oblongtablette mit einer Gesamtmasse von 750 mg, dem Auflösen/Suspendieren des Pulvers sowie dem Aufnehmen der Lösung/Suspension in eine Oralspritze an den Handschuhen 0,01 %, auf der Arbeitsfläche 0,05 % und an der Spritze 0,17 %. Für das offene Mörsern liegen die prozentualen Freisetzungen an den Handschuhen bei 0,01 % und auf der Arbeitsfläche bei 0,78 % (Abbildung 53).

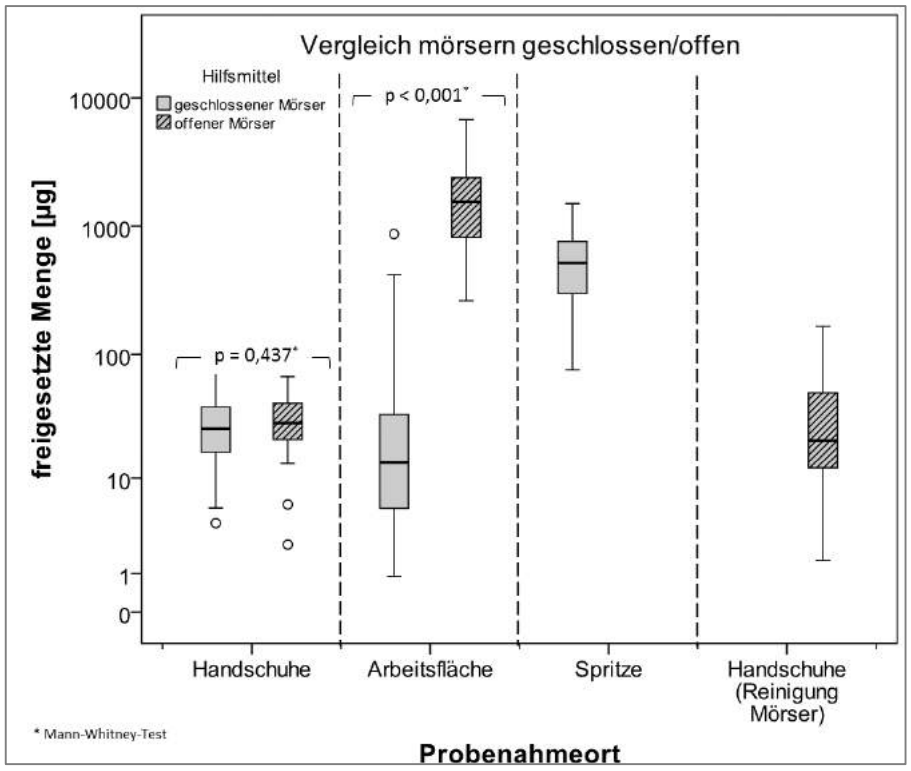


Abbildung 52: Freigesetzte Menge [µg]während des Mörserns einer Tablette im offenen bzw. geschlossenen Mörser unterteilt nach Probenahmeort. Zusätzlich wurde die Kontamination einer Spritze zur Aufnahme des gelösten/suspendierten Pulvers sowie Handschuhkontaminationen nach der Reinigung des Mörsers erfasst.

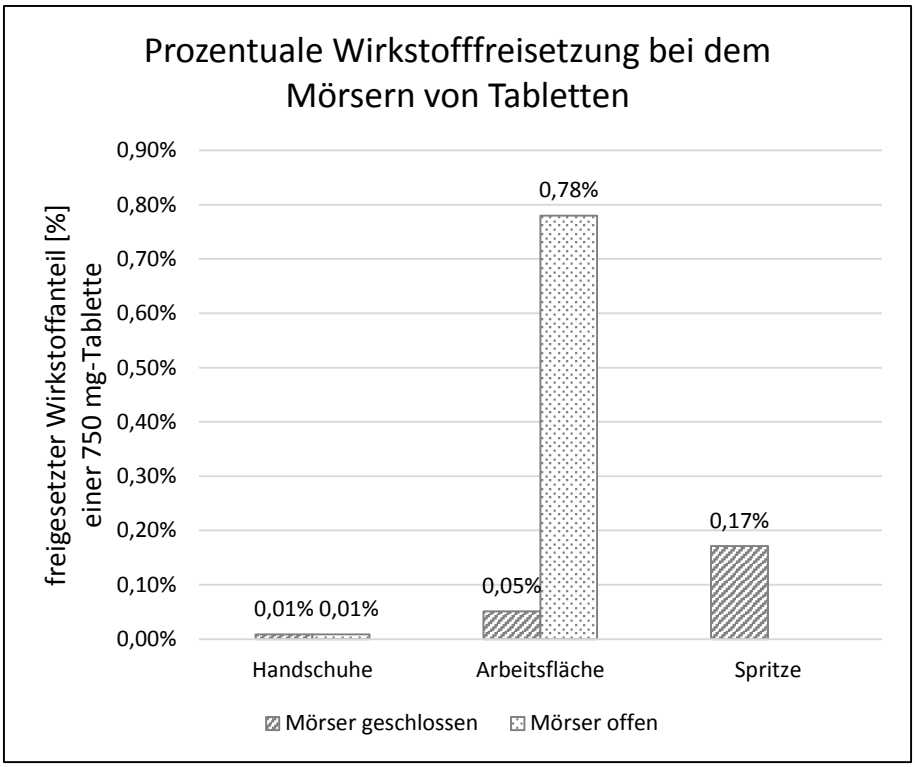


Abbildung 53: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Mörsern von Tabletten unterteilt nach Probenahmeort und Hilfsmittel berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

In Abbildung 54 sind die bei Entfernung der Verschlusskappe von der Spritze freigesetzten Wirkstoffmengen dargestellt. An den Handschuhen konnte eine Kontamination von im Median 5,9 µg und auf der Arbeitsfläche von 5,2 µg nachgewiesen werden. Die maximal freigesetzte Menge während einer Durchführung lag bei 287 µg (Handschuhe) bzw. 536 µg (Arbeitsfläche). Die prozentuale Freisetzung einer 750 mg-Tablette, berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte, beträgt für die Handschuhe 0,01 % und für die Arbeitsfläche 0,05 % (Abbildung 55).

Die Verwendung des PillCrushers® zum Zerkleinern der Tablette wies auf der Arbeitsfläche (Q2 = 71 µg) größere Freisetzungsmengen auf als an den Handschuhen (Q2 = 41 µg) (Abbildung 56). Kontaminationen traten hierbei insbesondere bei der anschließenden Überführung des gewonnenen Pulvers in das Unterteil eines geschlossenen Mörsers auf. Die Luftuntersuchung ergab bei Verwendung des PillCrushers® einen Messwert von14,0 µg/m³ (Tabelle 24).

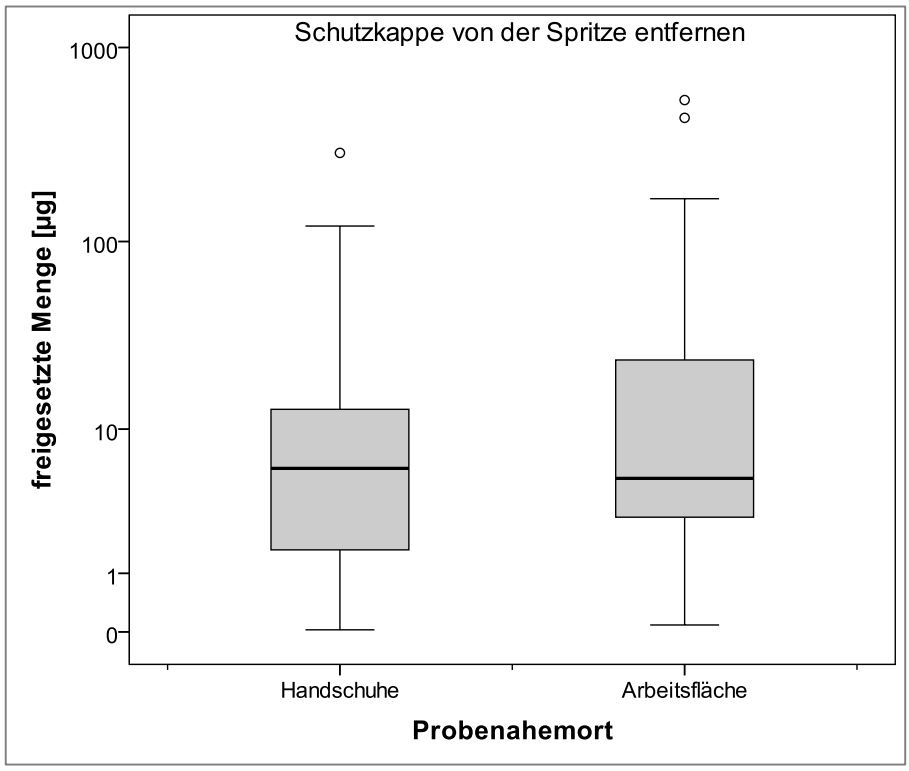


Abbildung 54: Freigesetzte Mengen [µg] während des Entfernens der Schutzkappe von der Spritze unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

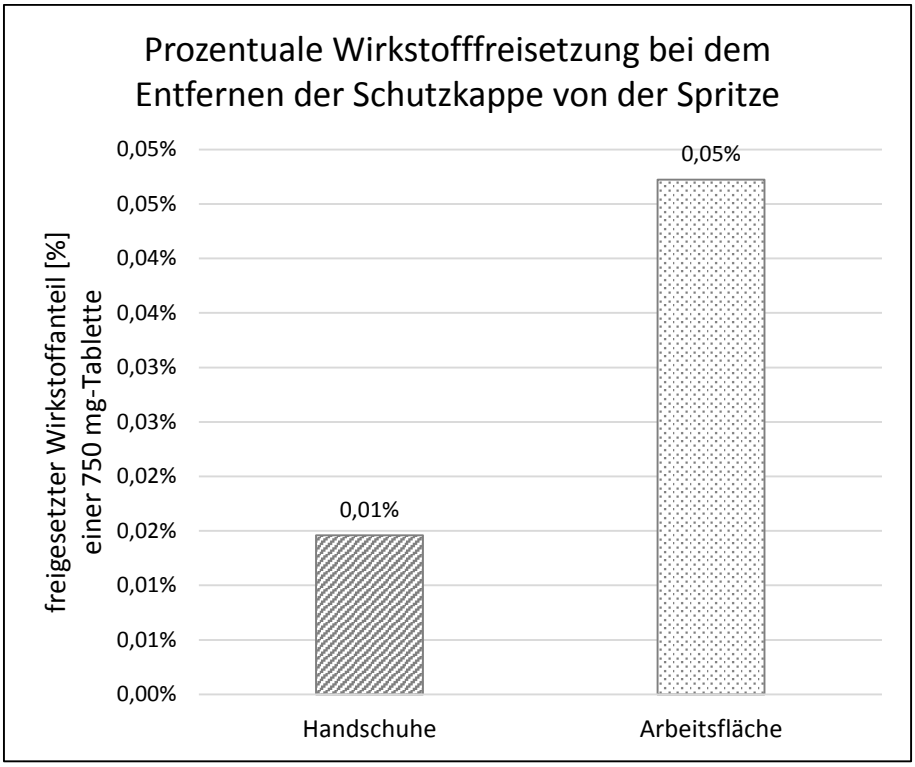


Abbildung 55: Prozentuale Wirkstofffreisetzung während des Entfernens der Schutzkappe von der Spritze unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche berechnet aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

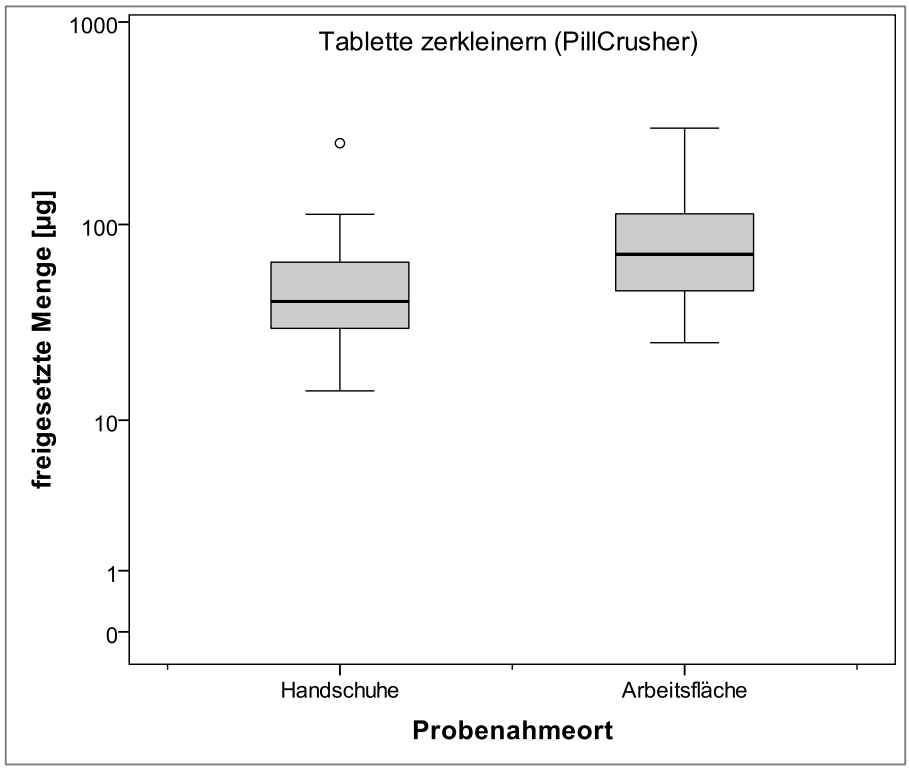


Abbildung 56: Freigesetzte Menge [µg] während des Zerkleinerns von Tabletten mit dem PillCrusher® unterteilt nach den Probenahmeorten Handschuhe und Arbeitsfläche.

3.3 Diskussion

3.3.1 Infusionen

Zur Abschätzung einer möglichen Wirkstofffreisetzung im Umgang mit Infusionen wurden in dem vorgestellten experimentellen Ansatz wesentliche pflegerische Tätigkeiten mit dieser Darreichungsform bzw. einzelne, darin enthaltene, Arbeitsschritte mit eigens präparierten Infusionslösungen nachgestellt. Verwendung fanden hierbei zwei unterschiedliche, handelsübliche Infusionssysteme. Im Verlauf der Experimente wurden in die unmittelbare Arbeitsumgebung sowie im Bereich der Hände austretende Flüssigkeitsmengen analytisch ermittelt (3.2.1).

In den experimentell nachgestellten Arbeitsschritten A1 - A3 (Infusionssystem entlüften, Schutzkappe entfernen, Infusion anschließen) zeigte sich eine statistisch signifikante ($p < 0{,}001$) Abhängigkeit der Freisetzungsmenge vom verwendeten Infusionssystem. Während sich beim Standard-Infusionssystem (SIS) Infusionsflüssigkeit in der Schutzkappe und im Luer-Anschlussstück ansammelt, verhindert beim optimierten Infusionssystem (OIS) die flüssigkeitsabweisende Membran sowohl die Flüssigkeitsakkumulation als auch den Flüssigkeitsaustritt beim ersten Arbeitsschritt des Entlüftens. In den Arbeitsschritten A2 (Schutzkappe entfernen) und A3 (Infusion anschließen) kommt es bei beiden Systemen zu einer nachweisbaren Freisetzung von Infusionslösung (siehe auch Abbildung 15) auf die Hände und auf die Arbeitsfläche. Diese fällt aber bei Verwendung des OIS signifikant niedriger aus als bei Nutzung des Standardsystems. Der beobachtete Effekt dürfte in erster Line auf eine geringere Flüssigkeitsakkumulation in der Schutzkappe und im Anschlussstück zur Venenverweilkanüle des OIS zurückzuführen sein.

Beim Arbeitsschritt des Entlüftens (A1) des Standard-Infusionssystems hing das ausgetretene Volumen ferner von der Reaktionszeit des Ausführenden ab. Da der Infusionsschlauch vor dem Anschließen an die Venenverweilkanüle vollständig entlüftet sein muss, muss die Pflegekraft hier den ersten sichtbaren Flüssigkeitsaustritt abwarten. Erst zum Zeitpunkt des Flüssigkeitsaustrittes wird die Rollenklemme wieder geschlossen. Je nach Dauer dieses Vorgangs tritt demnach mehr oder weniger Infusionslösung aus.

Für das ebenfalls untersuchte Entfernen der Infusion von der Venenverweilkanüle (Arbeitsschritt 4) muss einschränkend erwähnt werden, dass dieser Arbeitsschritt im Versuchsaufbau nicht der Praxisrealität entsprach. Bei einer venösen Verweilkanüle

am Patienten würde das Entfernen der Infusion durch den venösen Gegendruck vermutlich ein höheres Austrittsvolumen erzeugen als im hier genutzten Versuchsaufbau ohne jeglichen Gegendruck. Um die Experimente realitätsnäher zu gestalten, wurden zusätzlich Versuche an einem „Trainingsarm“ zur Blutentnahme durchgeführt. Bei diesen Versuchen zeigten sich jedoch Kumulationseffekte des Analyts Fluorescein-Natrium im Kunstblut des Trainingsarmes, so dass weitere Untersuchungen unterblieben. Wenn man davon ausgeht, dass der in einer Infusion enthaltene Wirkstoff sich nach dem Abstellen der Infusion nahezu vollständig im Blutkreislauf verteilt hat und es in der Venenverweilkanüle zu keinen Durchmischungen mit venösem Blut gekommen ist, bliebe als maximale hypothetische Austrittsmenge jenes Volumen übrig, welches die Venenverweilkanüle fasst. Dies entspricht bei der verwendeten Venenverweilkanüle (G18) einem Volumen von ca. 160 µl. Folglich würde dies bei Verwendung des SIS zu einem etwa doppelt so hohen und bei Verwendung OIS sogar zu einem sechsmal höheren Freisetzungsvolumen führen, als es für die Basisarbeitsschritte errechnet wurde. Diese Betrachtungen verdeutlichen die Notwendigkeit des Unterlegens einer Kompresse bei der Dekonnektion von Infusionssystem und Venenverweilkanüle.

Mit Hilfe der beiden Zusatzarbeitsschritte Z1 (Infusionssystem entfernen) und Z2 (neues Infusionssystem einstecken) sollte der Wechsel einer Infusionsflasche simuliert werden. Für die hierfür ermittelten Austrittsvolumina konnten erwartungsgemäß keine Abhängigkeit vom verwendeten Infusionssystem festgestellt werden, da sich die beiden Systeme in Bezug auf die Verbindung zur Infusionsflasche weitestgehend glichen. Das Austrittsvolumen wurde jedoch durch die Handhabung der aus flexiblem Kunststoff hergestellten Infusionsflasche beeinflusst. Wurde die Infusionsflasche am Korpus gehalten, war das Freisetzungsvolumen deutlich größer als wenn sie am starren, unbeweglichen Flaschenhals gehalten wurde. Das Austrittsvolumen verminderte sich zudem, wenn das in der Infusionsflasche verbleibende Restvolumen möglichst gering war.

Die in Bezug auf die Entfernung des Infusionssystems aus der Infusionsflasche gewonnenen Daten (Arbeitsschritt Z1) besitzen auch für die Entsorgung von Infusionssystemen Relevanz. Demnach muss bei einer Trennung des Infusionssystems von der Infusionsflasche in Abhängigkeit vom Füllstand mit einer mehr oder weniger großen Freisetzung von Restinfusionsflüssigkeit gerechnet werden. Freisetzungen, wenn auch in geringerem Umfang, traten auch dann auf,

wenn zur getrennten Entsorgung von Infusionsflasche und -system eine Trennung durch Abbrechen des im Septum der Flasche steckenden Einstechdorns erfolgte.

Im Experiment wurde bei allen untersuchten Basisarbeitsschritten im Umgang mit Infusionen unabhängig davon, welches Infusionssystem verwendet wurde Flüssigkeit freigesetzt. Bei der Gesamtfreisetzung der Basisarbeitsschritte muss zwischen Kontaminationen, die direkt eine Exposition von Beschäftigten nach sich ziehen können, und Kontaminationen, die eher indirekt eine Expositionsrelevanz besitzen, unterschieden werden. Zu ersteren dürften insbesondere die mit Hilfe der Handschuhwischproben nachgewiesenen Kontaminationen im Bereich der Hände zählen. Eine eher indirekte Expositionsrelevanz dürften dagegen die auf der Arbeitsfläche sowie an den verwendeten Kompressen nachgewiesenen Kontaminationen haben.

Bezogen auf das Austrittsvolumen war die indirekte Belastung (Arbeitsfläche, Kompresse) höher als die direkte Belastung (Handschuhe). Es zeigte sich, dass die indirekte Belastung 87 % der Gesamtbelastung ausmachte.

Insbesondere in Bezug auf die vorgefundenen Kontaminationen des Arbeitsplatzes sollte beachtet werden, dass sich z.B. durch Berühren der kontaminierten Arbeitsfläche eine Exposition von Beschäftigten ergeben kann. Dies gilt sowohl für die mit der Tätigkeit betraute Pflegekraft selbst als auch für nachfolgende Beschäftigte, die -nach unzureichender Reinigung- Tätigkeiten am selben Arbeitsplatz ausführen [13].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei den einzelnen Wiederholungen der Arbeitsschritte im Umgang mit Infusionen starke Schwankungen bezüglich der Austrittsvolumina zu beobachten waren. Diese Schwankungen traten nicht nur zwischen den drei Probanden untereinander auf, sondern auch bei jedem einzelnen Probanden. Die ermittelten Daten zur Freisetzung können daher nur einen ersten Anhaltspunkt für die an realen Arbeitsplätzen zu erwartenden Kontaminationen liefern, zumal hier eine vielfache Durchführung von Arbeitsschritten erfolgt, die sich bereits bei einmaliger Durchführung unter experimentellen Bedingungen in Bezug auf den Umfang einer möglichen Freisetzung als sehr variabel erwiesen.

Trotz begrenzter Probandenzahl und relativ großer intra- bzw. interindividueller Schwankungen muss dennoch festgehalten werden, dass im alltäglichen Umgang mit Infusionen eine unbeabsichtigte Freisetzung wirkstoffhaltiger Infusionslösungen kein seltenes Ereignis darstellen dürfte. Entsprechende Freisetzungen sind dabei nicht nur, wie zunächst erwartet und gewollt, beim Entlüften der Infusion, sondern auch bei den Folgearbeitsschritten zu erwarten.

Die nachgewiesenen Kontaminationen können bei unzureichendem persönlichem Schutz und/oder unter ungeeigneten arbeitshygienischen Bedingungen zu einer Exposition von Beschäftigten führen.

Eine Abschätzung der Expositionshöhe bzw. der daraus ggf. resultierenden Aufnahmemenge ist anhand der vorliegenden Daten nicht ohne weiteres möglich. Die höchste Relevanz dürfte der dermale Aufnahmepfad besitzen, da ein Hautkontakt mit der freigesetzten Infusionslösung sowohl direkt (Handkontaminationen) als auch indirekt (Kontakt mit kontaminierten Oberflächen) erfolgen kann. Zur Abschätzung der dermalen Exposition wären Daten zur Größe des betroffenen Hautareals, zur Konzentration des Arbeitsstoffes auf der Hautoberfläche sowie zur Dauer des Hautkontaktes erforderlich. Um aus diesen Angaben eine systemisch verfügbare Dosis errechnen zu können, wird weiterhin der spezifische dermale Flux $\left(\frac{\text{penetrierte Stoffmenge (mg)}}{\text{Fläche (cm}^2\text{)} \cdot \text{Zeit (h)}}\right)$ für den betreffenden Arbeitsstoff benötigt. Angesichts einer Vielzahl in der Praxis auftretender Wirkstoffe und Expositionssituationen erscheint der Versuch einer quantitativen, auf Einzelstoffe bezogenen Ableitung der systemischen dermalen Exposition wenig zielführend. Bedacht werden muss zudem, dass ein entsprechendes Vorgehen nicht ohne weiteres auf Arzneistoffe mit sensibilisierenden und/oder cmr-Eigenschaften (wie z.B. auf genotoxisch wirksame Kanzerogene) übertragen werden kann, da in diesen Fällen eine Angabe einer aus toxikologischer Sicht tolerablen systemischen Dosis etwa im Sinne eines gesundheitsbasierten Biologischen Grenzwertes (BGW) oder Biologischen Arbeitsstofftoleranzwertes (BAT) nicht möglich ist.

Zusätzlich zu einer möglichen dermalen Exposition ist unter ungünstigen arbeitshygienischen Voraussetzungen auch eine orale Exposition denkbar. Diese könnte sich z.B. aus einer mangelnden Händehygiene vor Nahrungsaufnahme oder dem Zigarettenrauchen ergeben. Die sich aus derartigen Expositionen ergebende Aufnahme erscheint ebenfalls nicht zuverlässig quantifizierbar.

Auch wenn die vorliegenden Daten keine exakte Quantifizierung erlauben, lassen die Experimente jedoch erkennen, mit welchen Mitteln ggf. eine Verbesserung der arbeitsschutztechnischen Rahmenbedingungen und damit eine Verringerung der potentiellen Exposition der Beschäftigten zu erreichen wäre.

Ein Ansatzpunkt in Bezug auf den technischen Arbeitsschutz könnte die generelle Verwendung optimierter Infusionssysteme sein. Denn die flüssigkeitsabweisende Membran des optimierten Systems verhindert bei ordnungsgemäßer Handhabung einen Flüssigkeitsaustritt beim Entlüften des Infusionssystems. Ferner scheint die technische Ausführung des Systems in Bezug auf die Folgearbeitsschritte zwar nicht zu einer vollständigen Verhinderung von Freisetzungen, immerhin aber zu einer signifikanten Reduktion der freigesetzten Volumina geeignet. Einer (ordnungsgemäßen) Verwendung könnten ggf. der im Vergleich zu konventionellen Systemen höhere Preis und der um etwa 10 Sekunden größere Zeitaufwand zur Entlüftung des optimierten Systems entgegenstehen.

Für den Umgang mit Infusionen lassen sich aus den Ergebnissen unserer Experimente einige Verhaltensempfehlungen ableiten. Diese dürften am ehesten dem Bereich der organisatorischen Schutzmaßnahmen zuzurechnen sein.
In Bezug auf das spezielle Handling von Infusionen erscheint eine Minimierung der Freisetzung möglich, indem bei Verwendung konventioneller Infusionssysteme das System durch bewusst vorsichtiges Öffnen der Rollenklemme entlüftet wird und die Rollenklemme sofort geschlossen wird, sobald die Infusionsflüssigkeit das Ende des Infusionsschlauches erreicht hat. Bei Austritt von Flüssigkeit aus dem Schlauch sollte diese in einem geeigneten Gefäß (z. B. in einem am Infusionsständer befestigten Tropfglas) aufgefangen werden.
Bei der Nutzung automatisch entlüftender Systeme ist darauf zu achten, dass die Schutzkappe am Ende des Infusionsschlauches erst nach vollständiger Entlüftung des Systems entfernt wird. Die etwas längere Entlüftungsdauer dieses Systems könnte Pflegekräfte unter Zeitdruck dazu verleiten, durch frühzeitige Entfernung der Schutzkappe die Entlüftung unter Umgehung der Sicherheitsfunktion zu beschleunigen.
Zur Aufnahme von freigesetzter Flüssigkeit beim Entfernen der Schutzkappe kann ggf. eine sterile Kompresse zur Hilfe genommen werden.

Beim Entfernen des Infusionssystems aus der Infusionsflasche, -beispielweise zum Infusionswechsel- sollte die Infusionsflasche möglichst wenig Restflüssigkeit enthalten. Zur Trennung von Infusionsflasche und –system sollte die Flasche weiterhin am starren Flaschenhals und nicht am flexiblen Flaschenkörper gehalten werden, um das Austrittsvolumen zu minimieren.

Entgegen einiger Entsorgungsempfehlungen, z. B. „Hinweise für Arztpraxen zur Trennpflicht in Karlsruhe“[14], ist eine Trennung von Infusionsflasche und Infusionssystem durch das Herausziehen des Systems aus dem Flaschenseptum zur Entsorgung nicht zu empfehlen. Hiermit ist gemäß unserer Untersuchungen ein Austritt von Infusionslösung verbunden. Ebenso wenig ist ein vorsichtiges Abbrechen des im Septum der Infusionsflasche steckenden Einstechdorns zu empfehlen, da es auch hierbei zu einer Freisetzung von Restinfusionslösung kommen kann. Vielmehr sollte die geleerte Infusionsflasche ohne vorherige Trennung gemeinsam mit dem Infusionssystem entsorgt werden. Diese Vorgehensweise wird heute bereits für die Entsorgung von Zytostatikainfusionen empfohlen [2]. Diesem Vorgehen könnten jedoch ggf. höhere Entsorgungskosten entgegenstehen.

Die nachgewiesenen Kontaminationen auf der Arbeitsfläche, erfordern zwingend eine regelmäßige Reinigung der betreffenden Arbeitsplätze (z.B. durch Flächendesinfektion). Idealerweise erfolgt diese vor und nach der Zubereitung einer Infusion. Auf diese Weise wird das Problem indirekter Expositionen (z.B. durch Hautkontakt mit der kontaminierten Arbeitsfläche) sowie eine Verschleppung von Arzneistoffrückständen über die Hände der Pflegekraft auf Patienten oder andere Oberflächen (z. B. Telefon oder Türklinken) der Arbeitsumgebung vermieden. Einen Vorteil könnte an entsprechenden Arbeitsplätzen zudem die Verwendung flüssigkeitsaufnehmender Einmalunterlagen bieten, wie sie für den Umgang mit cmr-Stoffen in der TRGS 525 bereits empfohlen werden. [15]

Da über die Flächenkontamination hinaus auch an den Händen der Probanden freigesetzte Infusionslösung nachweisbar war, erscheinen zusätzliche personenbezogene Schutzmaßnahmen erforderlich. Um Kontamination der Haut und damit eine dermale Exposition von Pflegekräften gegenüber Wirkstoffen aus Infusionslösungen zu vermeiden, ist eine konsequente Nutzung von Schutzhandschuhen bei entsprechenden Tätigkeiten anzuraten. Dieses gilt nicht zuletzt aus Hygienegründen auch für Arbeitsschritte, die unmittelbar am Patienten

ausgeführt werden wie z. B. das Anschließen und das Entfernen der Infusion. Austretende Flüssigkeit (Infusionslösung, ggf. auch Blut) wird hierbei in der Regel zwar durch unter der Venenverweilkanüle platzierte Kompressen aufgenommen. Diese müssen jedoch nach Verwendung manuell entfernt werden, wobei ein dermaler Kontakt mit der in der Kompresse befindlichen Flüssigkeit denkbar ist. Sollte zur Entsorgung von Infusionen eine Trennung von Infusionsflasche und -system zwingend erforderlich sein, so ist nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen auch für diesen Arbeitsschritt das Tragen von Schutzhandschuhen anzuraten. Einen Anhaltspunkt für die Auswahl geeigneter Schutzhandschuhe kann die Berufsgenossenschaftliche Information BGI/GUV-I 8596 geben [16]. Hierin werden derzeit für den überwiegenden Teil der Tätigkeiten mit Arzneistoffen medizinische Einmalhandschuhe als ausreichend erachtet. Bei intensiverem Kontakt und immer bei Tätigkeiten mit giftigen oder krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Stoffen müssen dagegen geeignete Chemikalien-schutzhandschuhe aus Latex, Nitrilkautschuk oder Neopren mit ausreichender Dicke (> 0,2 mm) getragen werden. Bei der Nutzung von Schutzhandschuhen ist darauf zu achten, dass diese vor potentiell expositionsbehafteten Tätigkeiten/Tätigkeitsschritten angezogen und insbesondere unmittelbar danach wieder ausgezogen werden. Dies wird im Umgang mit Zytostatika bereits empfohlen („Ein Paar Handschuhe für eine Tätigkeit“) [9]. Nur so kann wiederum sichergestellt werden, dass es, ausgehend von kontaminierten Handschuhen, zu keinen Sekundärkontaminationen weiterer Oberflächen (z. B. Türklinken, Telefon) kommt.

3.3.2 Einzeldosen-Augentropfen

Die Versuche zur Abschätzung von Freisetzungen im Umgang mit Einzeldosen-Augentropfen (3.2.2) haben gezeigt, dass es bei dieser Tätigkeit zu Kontaminationen sowohl an den Händen und je nach Handhabungsweise auch auf der Arbeitsfläche kommen kann. Kontaminationen der Hände traten dabei in 96 % der Tätigkeitsdurchführungen und damit sehr häufig auf. Die auf den ersten Blick geringen Mengen an freigesetzter Flüssigkeit im Nanoliterbereich können aufgrund der zum Teil hohen Wirkstoffkonzentration der Augentropfen (z.B. Floxal EDO Augentropfen 0,5 ml, Wirkstoffkonzentration von 3 mg/ml Ofloxacin) zu nicht unerheblichen Wirkstofffreisetzungen führen. Prozentual gesehen ist die Freisetzung der Wirkstoffformulierung aufgrund des geringen Gesamtvolumens von nur 0,4 ml in den Behältnissen mit 1,16 % an den Handschuhen und 1,40 % auf der Arbeitsfläche relativ hoch. Im Falle der beispielhaft betrachteten Floxal EDO Augentropfen kann es demnach zu einer Freisetzung von ca. 17,4 µg (Hände) bzw. 21 µg (Arbeitsfläche) Ofloxacin kommen.

Angesichts der sehr häufig auftretenden Handkontaminationen ist eine Nutzung von Schutzhandschuhen im Umgang mit Augentropfen anzuraten. Alternativ könnte die Verschlusskappe mit Hilfe einer Kompresse abgedreht werden. Um eine Kontamination der Arbeitsfläche zu vermeiden, sollte die Verschlusskappe des Einzeldosenbehältnisses nach dem Öffnen direkt entsorgt und nicht erst auf der Arbeitsfläche abgelegt werden. Als weitere mögliche Expositionsquelle könnte das Einzeldosenbehältnis in Fragen kommen, wenn nach dem Herausdrücken der Flüssigkeit ein Tropfen an der Außenwand des Behältnisses herunterläuft. Dieser Fall ist jedoch in den 45 Wiederholungen nicht aufgetreten. Er dürfte damit in Bezug auf eine mögliche Exposition von Beschäftigten von eher untergeordneter Bedeutung sein.

3.3.3 Brausetabletten

Bei den Versuchen zum Auflösen von Brausetabletten kam es regelhaft zu einem „Verspritzen“ wirkstoffhaltiger Lösung über den Rand des verwendeten Glases hinaus. Die Ergebnisse (3.2.3) legen die Empfehlung nahe, dass das zum Auflösen verwendete Gefäß während des gesamten Auflösevorganges auf der Arbeitsfläche abgestellt und nicht festgehalten werden sollte. Durch dieses Vorgehen können bei ungeschützten Händen Hautkontaminationen vermieden werden. Wird das Gefäß dagegen gehalten, so fand sich im Median eine Freisetzung von 25 µl Flüssigkeit im Bereich der Hände. Nach dem Auflösen der Brausetablette sollten Kontaminationen der Arbeitsfläche durch Flächenreinigung bzw. -desinfektion entfernt werden. Einzubeziehen ist hierbei mindestens ein Bereich im Radius von ca. 15 cm um das Auflösegefäß. In den Versuchen fanden sich auf einer kontaminierten Fläche von ca. 530 cm² (vgl. Abbildung 29; Kontaminationsdurchmesser: 26,4 cm) im Median 99 µl freigesetzte Flüssigkeit. Eine Möglichkeit, die Kontamination der Arbeitsfläche zu reduzieren, könnte eine von einigen Pflegekräften in der Praxis durchgeführte Vorgehensweise sein. Diese lösen die Brausetablette zunächst in einem Longdrinkglas (Volumen: 0,2 - 0,3 l) in 50 ml Wasser auf. Aufgrund der Höhe des Glases bleibt die fein verteilte Flüssigkeit während des Auflösevorganges überwiegend an der Glaswand haften. Nach dem vollständigen Auflösen der Brausetablette wird die Lösung dann auf das gewünschte Endvolumen (200 ml) aufgefüllt, wobei sich Anhaftungen an der Glaswand ablösen können.

Ergänzend sollte erwähnt werden, dass die Zugabe von Fluorescein-Natrium als Tracersubstanz in das Lösungsmittel erfolgte und nicht Bestandteil der Brausetablette war. Die Herstellung entsprechender, tracermarkierter Brausetabletten in kommerzieller Qualität wäre mit einem nicht leistbaren Aufwand verbunden gewesen. Der quantitative Nachweis eines anderen Brausetabletteninhaltsstoffes aus kommerziell erhältlichen Brausetabletten (z. B. Zink) wäre mit erheblichem analytischem Mehraufwand verbunden gewesen, so dass auf dieses nach Vorversuchen nicht zuletzt aus Zeitgründen verzichtet wurde.

Die Abschätzung der Freisetzung erfolgte daher unter Verwendung des bestehenden Analyseverfahrens mit Hilfe der genannten fluoresceinmarkierten Lösung. Durch diese Vorgehensweise wird anstelle einer supralinearen Konzentrations-Zeitkurve bei Auflösung wie in der Realität, ein linearer Konzentrationsanstieg mit der Zeit

angenommen. Hierdurch dürfte es zu einer leichten Unterschätzung der tatsächlichen Freisetzung kommen.

3.3.4 Flüssige Oralia

Zur Erfassung einer möglichen Freisetzung von Wirkstoffen im Umgang mit flüssigen Oralia, wurden zentrale Tätigkeiten (Tropfen, Lösungen/Sirupe und Trockensäfte applikationsfertig vorbereiten) mit unterschiedlichen Hilfsmitteln nachgestellt und die dabei freiwerdende Substanzmenge ermittelt (3.2.4). Die Versuche zu der Tätigkeit „Tropfen vorbereiten“ haben gezeigt, dass es sich hierbei um eine eher kontaminationsarme Tätigkeit handelt. Sowohl bei der korrekten Handhabung des Senkrechttropfers als auch bei dem Schütteln zum Antropfen (diese Vorgehensweise sollte korrekterweise nicht durchgeführt werden, da zu große Tropfen durch das Luftloch austreten können [11], findet aber laut eigener Befragung von Pflegekräften durchaus statt) kam es jeweils nur einmal zu einer Kontamination der Arbeitsfläche (korrekt) bzw. der Handschuhe (schütteln). Da eine Freisetzung nicht kategorisch ausgeschlossen werden kann, sollten bei dieser Tätigkeit Schutzhandschuhe getragen werden. Falls es zu einer Kontamination der Arbeitsfläche kommt, sollte diese gereinigt werden. Des Weiteren sollte auf ein Schütteln der Tropfflasche zum Antropfen verzichtet werden, da dies zum einen ein höheres Freisetzungsrisiko birgt, zum anderen die Tropfengröße und somit die Dosiergenauigkeit nicht mehr gewährleistet werden kann.

Alternativ zur Verwendung eines Senkrechttropfers kann die Tropfmontur gegen einen Tropfflaschen-Aufsatz (Universaltropfer, Schraubkappe) ausgetauscht und die Flüssigkeit mit Hilfe einer Kolbendosierpipette entnommen werden. Der Vorteil hiervon ist, dass die Entnahme bei voll funktionsfähigem Aufsatz deutlich schneller geht. Nachteilig ist allerdings, dass es durch den Wechsel der Tropfmontur zu einer Freisetzung auf die Handschuhe und auf die Arbeitsfläche kam. Die Kontamination der Arbeitsfläche lässt sich vermeiden, indem die entnommene Tropfmontur direkt entsorgt wird. Kontaminationen im Bereich der Hände können durch das Tragen von Schutzhandschuhen verhindert werden. Die Entnahme der Tropfflüssigkeit über den Universaltropfer mittels Kolbendosierpipette (Abbildung 14; Bild 4) ist nicht zu empfehlen. Je nach Handhabungsweise zog die Pipette entweder überwiegend Luft oder der Universaltropfer wurde undicht und Flüssigkeit tropfte in großen Mengen aus der Tropfvorrichtung. Alternativ könnte die Schraubkappe GL 18 (Abbildung 14; Bild 6) Anwendung finden. Diese zeichnete sich durch eine unproblematische und kontaminationsarme Flüssigkeitsentnahme aus. Aufgrund der großen Anzahl an verschiedenen, im Handel befindlichen, Aufsätzen für Kolbendosierpipetten mit

diversen Vor- und Nachteilen, sollte für den jeweiligen Einsatzbereich der passende Aufsatz individuell ausgewählt werden.

Die Versuche zum Ausgießen von Lösungen/Sirupen haben gezeigt, dass es bei einer einmaligen Durchführung zu geringeren Freisetzungen kam, wenn die Medizinflasche nicht auf den Medizinbecher aufgelegt wurde. Dies änderte sich allerdings sobald es zu einer Mehrfachentnahme (in diesem Fall 15-mal in Folge) kam. Hierbei war die Freisetzung deutlich geringer, wenn die Medizinflasche aufgelegt wurde. Das Auflegen der Medizinflasche verhindert vermutlich, dass sich am Gewinde der Flasche „kumulativ“ größere Flüssigkeitsansammlungen, bis hin zu Tropfen, bilden können. Diese würden beim „Nicht-Auflegen“ früher oder später herunter tropfen, bzw. laufen, während sie beim „Auflegen“ bereits zuvor abgestreift werden. Allgemein fiel auf, dass die Freisetzung mit Zunahme der Viskosität der Flüssigkeit abnahm. Prinzipiell muss die richtige Handhabungsweise jedoch individuell ermittelt werden. Neben der speziellen Fließeigenschaften der betrachteten flüssigen Arzneiform, dürfte auch die Art der verwendeten Medizinflasche mit ihren unterschiedlichen Flaschenöffnungen einen erheblichen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten haben. Die Untersuchungen zeigen jedoch, dass es durchaus sinnvoll sein kann, bei der Entnahme von flüssigen Oralia ganz bewusst auf die Handhabungsweise zu achten, und bei sichtbarer Freisetzung ggf. alternative Formen der Handhabung zu prüfen.

Für die Entnahme von flüssigen Oralia aus einer Medizinflasche gibt es eine Vielzahl von Hilfsmitteln wie z.B. den Press-In-Adapter (Abbildung 14; Bild 3). Durch Aufsetzten dieses Adapters kann der Sirup mit Hilfe einer Oralspritze aufgezogen werden. In den Versuchen zeigte sich, dass die Freisetzung durch dieses Hilfsmittel deutlich reduziert werden konnte. Zudem erwiesen sich die Handhabung sowie die Dosierung als sehr einfach und genau. Die Handhabung des Press-In-Sets beeinflusst auch das Ausmaß der Freisetzung. So sollte die Oralspritze eher vom Press-In-Adapter abgedreht als abgezogen werden. Des Weiteren sollte nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft gezogen werden, um die Kontaminationen weiter zu reduzieren. Weitere Untersuchungen mit anderen Hilfsmitteln wie zum Beispiel dem Universal-Adapter (Abbildung 14; Bild 2) unterblieben, da sich der Adapter bei der Entnahme des Sirups von der Medizinflasche löste. Erklärt werden kann diese Beobachtung vermutlich durch das Material des Adapters, welches aus Gummi besteht, und den Eigenschaften des

Sirups. Der Sirup reduziert den Reibungswiderstand und hat somit die Funktion eines Schmiermittels. Wurde die Entnahme einer Lösung simuliert, so trat diese Beobachtung nicht auf. Da jedoch in den meisten Fällen den flüssigen Oralia aus Geschmacksgründen Saccharose zugefügt wird bzw. dieses nicht ausgeschlossen werden kann, ist der Einsatz eines solchen Adapters nur sehr eingeschränkt zu empfehlen.

Als weitere Alternative für die Dosierung von flüssigen Oralia könnte ein Dispenser (Abbildung 14; Bild 7) verwendet werden. In den von uns durchgeführten Versuchen konnten hierbei keine Flüssigkeitsfreisetzungen festgestellt werden. Allerdings sind diese Hilfsmittel relativ teuer (günstigste Varianten ab ca. 100 €) und würden sich erst bei häufiger Verabreichung des gleichen Arzneimittels lohnen. Hierbei würde der Dispenser auf einer Medizinflasche verbleiben und bei Bedarf könnte für mehrere Patienten dosiert werden. Zudem müsste eine regelmäßige Reinigung gewährleistet werden, da es aufgrund der häufig in flüssigen Oralia vorhandenen Saccharose zum Verkleben des Dispenser kommen kann. Ebenso würde die Nutzung desselben Dispensers für unterschiedliche Arzneimittel eine relativ aufwändige Reinigung erfordern.

Versuche zur Zubereitung von Antibiotika-Trockensäften haben gezeigt, dass bei dieser Tätigkeit Kontaminationen im Bereich der Hände, der verwendeten Flaschen sowie auf der Arbeitsfläche zu erwarten sind. Wie parallel durchgeführte Luftmessungen ergaben, ist zudem mit Freisetzungen in die Umgebungsluft zu rechnen. Ein Ausgangpunkt der Freisetzungen scheinen unter anderem Pulverreste zu sein, die nach dem vorgeschriebenen Aufschütteln des Flascheninhaltes am Deckel der Flasche anhaften. Die Freisetzungen können daher durch ein mehrmaliges Klopfen der Flasche auf die Arbeitsfläche vor dem Öffnen zur Wasserzugabe reduziert werden. Nichtsdestotrotz wurden auch bei dieser Handhabung an allen Probenahmeorten Kontaminationen nachgewiesen. Daher sollten bei der Vorbereitung von Trockensäften zum einen Schutzhandschuhe getragen werden und zum anderen sollte nach der Zubereitung eine Reinigung der Arbeitsfläche sowie der Trockensaft-Flasche erfolgen.

Bei den in der Luft gemessenen Konzentrationen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Kurzzeitwerte handelt. Aufgrund der Anzahl der verfügbaren Messwerte dürften diese einen eher orientierenden Charakter besitzen. Es erfolgten auf einem Probenträger jeweils 15 ein-minütige Messungen während einer 15-fachen

Durchführung des jeweiligen Arbeitsschrittes. Der Ein-Minuten-Messwert für eine einfache Durchführung der Tätigkeit wurde anschließend rechnerisch ermittelt. Die Messungen zeigen, dass bei der betrachteten Tätigkeit eine zusätzliche inhalative Belastung von Beschäftigten nicht ausgeschlossen werden kann. Für eine eingehendere Bewertung wären jedoch detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen denkbarer Präventionsmaßnahmen (z. B. Verwendung von Partikelfiltermasken), genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

3.3.5 Kapseln

Mit Blick auf eine mögliche Gefährdung von Beschäftigen gilt der Umgang mit Kapseln bei normaler Verwendung als vergleichsweise sicher. [15] In Sonderfällen wie z.B. der Gabe des Inhaltes einer Kapsel, über eine Magensonde, ist jedoch ein Öffnen der Kapsel sowie eine Überführung des Kapselinhaltes in eine gelöste/suspendierte Form erforderlich, die anschließend eine Applikation mit Hilfe einer Spritze ermöglicht. Um Anhaltspunkte für eine mögliche Freisetzung von Kapselinhaltsstoffen bei diesen Tätigkeiten zu gewinnen, wurden zwei alternative Vorgehensweisen eingehend mit Hilfe von Kapseln untersucht, die mit einer fluoresceinhaltigen Formulierung befüllt waren: Nach dem Öffnen der Kapsel erfolgte zum einen eine direkte Überführung des Kapselinhaltes in eine Oralspritze sowie ein anschließendes Lösen/Suspendieren der Kapselinhaltsstoffe durch Aufziehen von Wasser. Zum anderen wurde der Kapselinhalt nach dem Öffnen der Kapsel zunächst in einen offenen Mörser überführt, darin durch Zusatz von Wasser gelöst/suspendiert und anschließend in eine Oralspritze aufgezogen.

Bei den Versuchen zeigte sich, dass für den Schritt des Kapselöffnens, unabhängig vom weiteren Vorgehen, regelhaft mit einer Freisetzung von Inhaltsstoffen auf die Hände zu rechnen ist (3.2.5). Es fanden sich bei beiden Vorgehensweisen im Median etwa 370 µg der Kapselinhaltsstoffe als Handkontaminationen. Hierbei traten tendenziell höhere Kontaminationen auf, wenn die Kapseln zum Öffnen in einer senkrechten Position gehalten wurden (Proband 1, Abbildung 43-44).

Deutlichere Unterschiede zeigten sich dagegen in Bezug auf die Kontamination der Arbeitsfläche für den Gesamtvorgang. Diese sind im Wesentlichen auf unterschiedlich breite Auffanggefäße zurück zu führen. Es wurde beobachtet, dass die Kontaminationen der Arbeitsfläche umso geringer ausfielen, je breiter das pulveraufnehmende Gefäß war. Ein direktes Überführen des Kapselinhaltes in eine Oralspritze kann daher nicht empfohlen werden. Bei dieser Vorgehensweise war die Arbeitsfläche mit 333 µg im Median fast doppelt so hoch belastet wie bei Überführung in einen Mörser. Auch die parallel durchgeführten Luftmessungen ergaben für die direkte Überführung des Kapselinhaltes in die Oralspritze höhere Luftbelastungen. Bei relativ starken Schwankungen errechnete sich hierfür mit 150 µg/m³ ein Mittelwert, der etwa 25-fach über dem entsprechenden Wert für die Vorgehensweise mit Hilfe des Mörsers (6 µg/m³) lag. Die große Diskrepanz der Messwerte lässt sich vor allem durch das Entlüften der Oralspritze (Einführen und

Hochdrücken des Spritzenkolbens) erklären. Dies ist nach dem direkten Einfüllen der Kapselinhaltsstoffe in den von unten verschlossenen Spritzenzylinder zwingend erforderlich, um im nächsten Schritt das Lösungsmittel aufziehen zu können. Beim Entlüftungsvorgang kam es nach Entfernung des die Spritzendüse verschließenden Gummistopfens selbst bei vorsichtigster Handhabung zu einem Austritt sichtbarer Staubmengen durch die Spritzendüse.

Es sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch die Handhabung mit dem Mörser zusätzliche Freisetzungsmöglichkeiten bietet. Wird der Kapselinhalt gelöst bzw. suspendiert und anschließend in die Oralspritze aufgezogen, so kann es zu erheblichen Kontaminationen an der Außenseite der Spritze kommen (vgl.: 3.2.6; Kontamination der Spritze: Q2 = 517 µg). Die anschließend erforderliche Reinigung des Mörsers stellt ein zusätzliches Expositionsrisiko dar (vgl.: 3.2.6; Handschuhkontamination Reinigung offener Mörser: Q2 = 20,5 µg).

Wie bereits für die Infusionen ausgeführt sind die aus den Hautkontaminationen resultierenden inneren Belastungen bzw. deren toxikologische Relevanz nicht valide quantifizierbar. Auch für diese Tätigkeiten sind unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen orale Expositionen von Pflegekräften nicht auszuschließen (siehe Kapitel 3.3.1).

Angesichts dieser Ergebnisse ist auch für die sicher zu empfehlende Verwendung eines Mörsers bzw. breiten Gefäßes zum Lösen/Suspendieren von Kapselinhaltsstoffen das Tragen von Schutzhandschuhen anzuraten. Eine dermale Exposition im Bereich der Hände erscheint mit Blick auf die vielfältigen Kontaminationsmöglichkeiten (Kapselöffnen, Handhabung evtl. äußerlich kontaminierter Spritzen nach dem Lösen/Suspendieren, Reinigung des Mörsers) hierdurch am ehesten vermeidbar.

Bezüglich der Handhabung beim Öffnen von Kapseln erscheint es zudem sinnvoll, die beiden Kapselhälften nicht senkrecht auseinander zu ziehen, sondern waagrecht.

Bei den in der Luft gemessenen Konzentrationen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Kurzzeitwerte handelt. Aufgrund der Anzahl der verfügbaren Messwerte dürften diese einen eher orientierenden Charakter besitzen. Es erfolgten auf einem Probenträger jeweils 15 ein-minütige Messungen während einer 15-fachen

Durchführung des jeweiligen Arbeitsschrittes. Der Ein-Minuten-Messwert für eine einfache Durchführung der Tätigkeit wurde anschließend rechnerisch ermittelt.

Demnach ergibt sich unter ungünstigen Handhabungsvoraussetzungen (Überführung in eine Oralspritze) eine mittlere Einminuten-Luftkonzentration von 150 µg/m³, unter günstigeren Voraussetzungen (Überführung in einen Mörser) beträgt diese 6 µg/m³. Der niedrigere der beiden Werte ist grob vergleichbar mit Luftbelastungen wie sie für das Mörsern von Tabletten anhand eines Expositionsmodells von Eickmann et al. 2012 [17] für den Atembereich errechnet wurden. Die Durchführung eines Mörservorganges einmal pro Stunde über eine Arbeitsschicht führte hier zu kurzfristigen Maximalkonzentrationen von 7 µg/m³. Höhere maximale Luftbelastungen von ca. 8-9 µg/m³ ergaben sich bei viermaliger Durchführung des Mörservorganges pro Stunde über einen Zeitraum von acht Stunden. Über eine Arbeitsschicht gemittelt, resultieren aus den beschriebenen Szenarien Konzentrationen von <1 bzw. <3 bis 4 µg/m³. Legt man näherungsweise für die von uns experimentell ermittelten Kurzeitwerte vergleichbare Expositionsszenarien zu Grunde, so wäre damit von mittleren Luftbelastungen in einer ähnlichen Größenordnung auszugehen. Für eine Bewertung der sich aus der Luftbelastung ergebenden Exposition müssen neben der reinen Expositionshöhe auch die systemisch toxikologischen Eigenschaften des betreffenden Stoffes herangezogen werden. Ein Ansatz, für den Bereich der pharmazeutischen Industrie, abhängig von den Stoffeigenschaften, tolerable Luftbelastungen abzuleiten findet sich unter [18]. Kann mangels toxikologischer Daten kein stoffbezogener gesundheits- oder risikobasierter Luftgrenzwert (Occupational Exposure Limit, OEL) abgeleitet werden, ist eine Einteilung in fünf Gefährdungsklassen vorgesehen. Diesen Gefährdungsklassen werden Konzentrationsbänder für die Luft am Arbeitsplatz zugeordnet. Für die höchste Gefährdungsklasse, in die z.B. genotoxisch wirkende Kanzerogene einzustufen sind, ergibt sich hieraus eine maximal tolerable Luftkonzentration (Schichtmittelwert) von <1 µg/m³. Da entsprechende Luftbelastungen nach den vorherigen -sicherlich vereinfachenden- Betrachtungen auch bei Öffnen von Kapseln und der Weiterverarbeitung des enthaltenen Pulvers nicht ausgeschlossen werden können, wäre bei entsprechenden Tätigkeiten mit Kapseln, die hochpotente Wirkstoffe enthalten, eine Verwendung von Partikelfiltermasken als persönliche Schutzausrüstung anzuraten. Eine generelle Maskennutzung bei entsprechenden Tätigkeiten könnte über die Vermeidung

systemisch toxischer Effekte hinaus auch dazu beitragen, lokale Wirkungen im Bereich der Atemwege (z.B. eine Reizwirkung) oder Atemwegssensibilisierungen zu verhindern.

Um eine entsprechende Empfehlung auf eine sicherere Grundlage stellen zu können, wären detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen einer derartigen Maßnahme, genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

3.3.6 Tabletten

Um die mögliche Freisetzung von Wirkstoffen im Umgang mit Tabletten zu erfassen, wurden die zentralen Tätigkeiten (insbesondere Tabletten ausblistern, aber auch teilen oder mörsern/zerkleinern) mit unterschiedlichen Hilfsmitteln nachgestellt und die dabei freiwerdende Substanzmenge ermittelt (3.2.6). In Bezug auf das Mörsern bzw. Zerkleinern von Tabletten ist zu beachten, dass diesen Arbeitsschritten in der Regel weitere Tätigkeiten wie das Lösen/Suspendieren des gewonnen Pulvers, das Überführen der Lösung/Suspension in eine Spritze zur Sondengabe sowie Schritte zu Reinigung der genutzten Gerätschaften (z.B. Mörser und Pistill) folgen.

Der Arbeitsschritt des Ausblisterns dürfte die am häufigsten durchgeführte Tätigkeit mit Arzneimitteln sein (vgl. 2.2.2.1). Beschäftigte, die mit dieser Tätigkeit betraut sind, dürften in Krankenhäusern genauso zu finden sein wie im Bereich der stationären Altenpflege oder der ambulanten Pflegedienste. Darüber hinaus kann ein Ausblistern in größerem Umfang auch im Rahmen eines patientenindividuellen Stellens von Arzneimitteln (z.B. für die Heimversorgung) bereits in Apotheken erfolgen.

Das Ausblistern industriell gefertigter Tabletten führte zu messbaren Kontaminationen an den Händen und auf der Arbeitsfläche. Die Kontaminationen der Hände beliefen sich im Median auf 11,5 µg, während der entsprechende Medianwert für die Kontaminationen der Arbeitsfläche mit 3,1 µg niedriger ausfiel. Zudem wurde eine geringe Luftbelastung (Mittelwert 0,38 µg/m³) mit wirkstoffhaltigen Stäuben festgestellt. Als Ursache der Kontaminationen dürfte in erster Linie Tablettenabrieb in Frage kommen, der beim Öffnen der Blisterkammer an der herausfallenden Tablette anhaftet bzw. lose mit entweicht. Das reine Herausdrücken der Tablette auf eine Arbeitsfläche sollte in vielen Fällen ohne einen Kontakt mit der Tablette oder dem Tablettenabrieb möglich sein. Ein Handkontakt kann jedoch erforderlich werden, wenn die Tablette beispielsweise in der Blisterkammer verkantet und sich nicht mehr von oben herausdrücken lässt. Auch ist ein Transfer der Tablette mit den Fingern (z.B. von der Arbeitsfläche in eine Dosette) in der Regel mit einer Kontamination der Hände verbunden.

Die zum Ausblistern durchgeführten Experimente sollten in Bezug auf die verwendete Arzneiform eher ein worst-case-Szenario darstellen, da hier mit nicht-überzogenen Tabletten gearbeitet wurde. Bei nicht überzogenen Tabletten ist von Präparat zu Präparat mit Schwankungen bezüglich der Friabilität (Abrieb,

Rollverschleiß) zu rechnen. Aufgrund der bewussten Verwendung von Fertigarzneimitteln, welche laut § 14 Abs. 1 AMWHV in „Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln“ [19] geprüft werden müssen, ist für die von uns getesteten Tabletten insgesamt jedoch nicht von einem ungewöhnlichem Bruch- oder Abriebverhalten auszugehen. Bei dem Ausblistern von intakten überzogenen Tabletten (z. B. Filmtabletten) sollte eine Freisetzung von Inhaltsstoffen ausgeschlossen sein bzw. ist eine Exposition der Beschäftigten nicht zu erwarten [15].

Wie bereits für die Infusionen ausgeführt, sind die aus den direkten oder ggf. indirekten Hautkontaminationen, resultierenden inneren Belastungen bzw. deren toxikologische Relevanz nicht valide quantifizierbar. Bei insgesamt eher niedrigen exogenen Belastungen für die einmalige Durchführung des Ausblisterns könnten sich aufgrund der anzunehmenden hohen Ausführungsfrequenz für diese Tätigkeit in Summe dennoch nicht zu vernachlässigende Expositionen ergeben. Auch für diese Tätigkeiten sind unter unzureichenden arbeitshygienischen Bedingungen orale Expositionen von Pflegekräften nicht auszuschließen (siehe Kapitel 3.3.1).

Zur Vermeidung einer Exposition sollte für die Tätigkeit des Ausblisterns daher das Tragen von Schutzhandschuhen empfohlen werden. Hiermit wäre auch bei einem Verkanten der Tablette in der Blisterkammer eine Entnahme ohne Hautkontaminationen möglich. Hautkontaminationen durch einen sich an das Ausblistern anschließenden Transfer der Tablette könnten ggf. durch ein direktes Ausblistern in das entsprechende Dosettenfach oder durch eine Verwendung von Hilfsmitteln wie z.B. einer Pinzette vermieden werden. Die vorgefundenen Flächenkontaminationen legen darüber hinaus eine regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche zumindest im Anschluss an entsprechende Tätigkeiten nahe.

Das Tablettenteilen mit der Hand führte im Vergleich zur Verwendung eines Tablettenteilers zu ähnlichen Freisetzungen an den Handschuhen (Medianwerte um ca. 50 µg). Diese dürften im Fall des Tablettenteilers auf das Einlegen der Tablette sowie auf die Entnahme der Bruchstücke zurückzuführen sein. Da das Teilen von Hand unmittelbar auf der Arbeitsfläche durchgeführt wurde, fanden sich hierfür in diesem Bereich erwartungsgemäß deutlich höhere Belastungen als bei Verwendung des Tablettenteilers (Medianwerte Hand: 79,1 µg vs. Tablettenteiler 5,7 µg).

Für den Gebrauch eines Tablettenteilers ist jedoch zu erwähnen, dass es nach einmaliger Verwendung des Tablettenteilers zu einem Rückstand von ca. 700 µg (Median aus 15 Einzeluntersuchungen) im Gehäuse des Teilers kam. Dieser Rückstand ist bezüglich der Reinigung des Tablettenteilers und im Hinblick auf die weitere Verwendung kritisch zu sehen. Die im Tablettenteiler verbliebene Substanz kann beim nächsten Teilen einer Tablette zusätzlich freigesetzt werden oder es kommt ggf. zu einer pharmakologisch relevanten Verunreinigung der nachfolgenden Tablette, die u.U. einen anderen Wirkstoff enthält.

Die Gesamtbetrachtung eines einmaligen Ausblisterns (A) und anschließenden Teilens einer Tablette mit Hilfe eines Tablettenteilers (TT) lieferte eine mittlere Gesamtfreisetzung von 160 µg. Hiervon fanden sich 44 % auf den Händen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Untersuchungen zum Tablettenteilen nur mit einer Tablettenform erfolgten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine unterschiedliche Größe, Form oder Bruchfestigkeit anderer Tabletten zu Abweichungen von den hier ermittelten Werten führt. Es war mit der verwendeten Tablettenform nicht möglich, die Tablette über den Auswurfschacht des Tablettenteilers, wie es in der Produktinformation beschrieben ist [20], zu entnehmen. Hierbei ist allerdings auch eine höhere Kontamination der Hand bzw. Arbeitsfläche, aufgrund der oben beschriebenen Rückstände im Tablettenteiler, anzunehmen, da dieser für diesen Schritt umgedreht werden muss. Für die von uns verwendeten Tabletten erwies sich der Tablettenteiler nur als bedingt geeignet. Vorzuziehen wäre an dieser Stelle eher eine Teilung der Tabletten mit der Hand, da hier insgesamt niedrigere Freisetzungen auftraten. In Bezug auf eine Teilung von Tabletten mit der Hand muss allerdings beachtet werden, dass nicht jede Tablette mit der Hand geteilt werden kann (z.B. aufgrund fehlender Bruchkerbe) und somit diese Handhabung nicht immer eine Alternative ist.

Das Zerkleinern einer Tablette mit Hilfe eines Mörsers erzeugte bei Verwendung eines offenen Mörsers eine mehr als 100-fach höhere Kontamination der Arbeitsfläche als bei Nutzung eines geschlossenen Modells. Diese kommt vor allem durch das Ablegen des Pistills zustande. Bei den Versuchsdurchführungen wurde sowohl beim Ablegen des trockenen Pistills als auch bei vorherigem Vermischen des Pulvers mit Wasser unter Verwendung des Pistills und anschließendem Ablegen qualitativ eine Freisetzung festgestellt (siehe Abbildung 47). Aufgrund der

zwingenden Notwendigkeit des Vermischens mit Wasser zur Überführung des erhaltenen Pulvers in eine ggf. sondengängige Form wurde jedoch nur das Ablegen des nassen Pistills genauer quantitativ untersucht. Falls eine andere Vorgehensweise zum Vermischen gewählt wird, müsste ggf. zusätzlich die Freisetzung durch das Ablegen des trockenen Pistills berücksichtigt werden.

Da beim geschlossenen Mörser kein Pistill vorhanden ist, wurde zum Vermischen des erzeugten Pulvers mit dem Lösungsmittel die für die spätere Verabreichung des Medikamentes verwendete Oralspritze benutzt. Dies führte zu einer Kontamination an der Außenwand der Spritze, mit der das Pflegepersonal beim weiteren Vorgehen, z.B. der Medikamentenapplikation, in Kontakt kommen kann. Ebenfalls wurde bei den Versuchen festgestellt, dass in dem geschlossenen Mörser nach zweimaligem Lösen/Suspendieren, vermutlich bedingt durch die konische Form des Mörsers, mehr Arzneistoff verbleibt als in dem offenen Mörser bei gleicher Vorgehensweise. Die Wischprobenahme auf der Arbeitsfläche erfolgte nicht direkt im Anschluss an das Mörsern, sondern erst nachdem das Pulver gelöst/suspendiert und in eine Spritze aufgezogen worden ist, da dieser Schritt für eine weitere Verarbeitung unerlässlich ist.

Der Vergleich der beiden Mörser zeigt, dass das Risiko einer Kontamination der Arbeitsfläche während des reinen Mörservorganges beim offenen Mörsern aufgrund der Gefahr von „herausspringenden Bruchstücken“ größer ist. Nichtsdestotrotz ist eine Kontamination der Arbeitsfläche auch bei Verwendung eines geschlossenen Mörsers nicht ausgeschlossen, da es durch das Ablegen des mit anhaftenden Staubpartikeln kontaminierten Deckels zu einer Freisetzung kommen kann (siehe auch Abbildung 47).

Unabhängig davon, welche Art des Mörsers verwendet wurde, fanden sich sehr ähnliche Kontaminationen im Bereich der Hände (Median 28,6 µg offener Mörser vs. 25,8 µg geschlossener Mörser). Auch traten bei beiden Varianten der Tätigkeitsausführung sehr ähnliche Luftbelastungen um 1,2 µg/m³ auf. Die gemessenen Handkontaminationen dürften im Wesentlichen auf das Überführen der Tablette in den Mörser zurückzuführen sein. Die Zerkleinerung der Tablette im geschlossenen Mörser sollte prinzipiell kontaminationsfrei möglich sein, während im Fall des offenen Mörsers ein Kontakt zum erzeugten Pulver denkbar ist. Bei Verwendung des geschlossenen Mörsers kommt es zu Pulveranhaftungen am

Deckel des Mörsers. Beim Abnehmen des Deckels könnte es je nach Vorgehensweise zu einem Kontakt mit den Fingern zu diesen Pulverrückständen kommen. Da es beim geschlossenen Mörser während des Zerkleinerungsschrittes zu keiner Staubfreisetzung kommen kann, wird davon ausgegangen, dass es beim Abnehmen des Deckels aufgrund einer Sogwirkung weiterhin zu einer Verwirbelung von Pulver und dessen anschließende Freisetzung in die Luft kommt. Dieses würde die vorgefundenen Luftbelastungen erklären.

Die vorgefundenen Luftbelastungen stellen Kurzzeitmesswerte dar, die eine vorübergehende Belastung bei einmaliger Durchführung der Tätigkeit widerspiegeln. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Messwerten besitzen sie sicher einen eher orientierenden Charakter. Verglichen mit Werten, die für ein offenes Mörsern von Eickmann et al. [17] mit Hilfe eines Expositionsmodells gewonnen wurden, ergaben sich bei den von uns durchgeführten Experimenten etwas niedrigere aber in der gleichen Größenordnung liegende Spitzenwerte für den Atembereich der Beschäftigten. Nach den Modellberechnungen muss für eine Arbeitsschicht abhängig von der Häufigkeit des Mörserns mit mittleren Luftkonzentrationen auch oberhalb von 1 µg/m³ gerechnet werden. Die auftretenden Luftkonzentrationen sind dabei einer Vielzahl von Einflussgrößen unterworfen wie z.B. der Art des zu mörsernden Präparates, der Dauer des Mörservorganges oder dem eingesetzten Pistilldruck. Mit Bezug auf ein für die pharmazeutische Industrie propagiertes Vorgehen [18] kann für Stoffe, für die eine sehr hohe pharmakologische und toxikologische Wirkung anzunehmen ist, für die Luftbelastung ein Zielwert von < 1 µg/m³ angesetzt werden. Da dieser Zielwert nach den Untersuchungen von Eickmann et al. nicht sicher eingehalten werden kann, empfehlen die Autoren für entsprechende Tätigkeiten die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung in Form von Partikelfiltermasken.

Die in unseren Experimenten vorgefundenen Messwerte widersprechen den Erwägungen von Eickmann et al. nicht. Vielmehr wäre die Empfehlung auch für die Verwendung geschlossener Mörser in Betracht zu ziehen, da auch hier eine entsprechende Freisetzung nachgewiesen werden konnte. Angesichts der tendenziell niedrigeren Kurzzeitbelastungen in unseren Experimenten wäre anzumerken, dass mit Blick auf die zahlreichen Einflussvariablen nicht abgeschätzt werden kann, ob die Experimente eher ein typisches, ein „best-case“ oder ein „worst-case“ Szenario darstellen. Aus präventiver Sicht sprechen diese daher nicht gegen

eine Trageempfehlung für entsprechende Masken. Eine derartige Empfehlung könnte zudem, über die Vermeidung systemisch toxischer Effekte hinaus wie sie im Fokus des angesprochenen Konzeptes für den Bereich der pharmazeutischen Industrie steht, auch dazu beitragen, möglich lokale Wirkungen im Bereich der Atemwege (z. B. eine Reizwirkung) oder Atemwegssensibilisierungen zu verhindern.

Um eine entsprechende Empfehlung auf eine sicherere Grundlage stellen zu können, wären auch für diese Tätigkeit detailliertere Daten zur Luftbelastung wünschenswert. Weiterhin wären für eine Abschätzung der tatsächlichen Expositionshöhe, aber auch der möglichen Auswirkungen einer derartigen Maßnahme, genauere Daten zur Häufigkeit der betrachteten Tätigkeiten bzw. zur Zahl der ggf. betroffenen Pflegekräfte ausgesprochen hilfreich.

Mit Werten von 0,4 µg/m³ lagen die kurzfristigen Luftkonzentrationen bei dem Ausblistern sowie beim Teilen von Tabletten deutlich niedriger als beim Mörsern. Die Ergebnisse liefern damit Anhaltspunkte dafür, dass sich auch durch diese Tätigkeiten eine Belastung der Luft ergeben kann. Da es sich bei den verwendeten Tabletten um eine nicht überzogene Form handelte, kann hierfür eine vergleichsweise geringe Abriebfestigkeit angenommen werden, die sich z.B. zu einer vermehrten Freisetzung von Stäuben in die Luft beim Ausblistern äußern könnte. Tendenziell ist daher für die vorliegenden Werte eher ein „worst-case“ Szenario anzunehmen. Mangels Daten zur Varianz der Luftbelastung in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Tabletten sowie zur Häufigkeit entsprechender Tätigkeiten kann derzeit eine valide Abschätzung der in der Praxis auftretenden Expositionen kaum vorgenommen werden. Für eine begründete Empfehlung von Partikelfiltermasken für die Tätigkeiten Ausblistern/Teilen von Tabletten fehlt daher die Datenbasis.

Die mittlere Gesamtfreisetzung für das geschlossene Mörsern, bestehend aus den Einzelschritten mörsern geschlossen (MG), suspendieren/lösen und in Spritze aufziehen (MGS) sowie Schutzkappe von Spritze entfernen (S), beträgt. 712 µg. Für das offene Mörsern, suspendieren/lösen mit Hilfe des Pistills und ablegen (MO) sowie in Spritze aufziehen und Schutzkappe entfernen (S), liegt die Gesamtfreisetzung im Mittel bei 1950 µg. Berechnet wurden die Gesamtfreisetzungen indem alle Einzelmesswerte eines Arbeitsschrittes addiert wurden und aus den erhaltenen 45 Werten der Mittelwert gebildet wurde. Hierbei konnte der Weg über den Median nicht gewählt werden, da nicht alle Arbeitsschritte

nacheinander durchgeführt wurden und somit diese nicht untereinander zugeordnet werden konnten.

Die ermittelten Werte zeigen, dass das Mörsern in einem geschlossenen Mörser dem in einem offenen Mörser insbesondere aufgrund der geringeren Kontaminationen der Arbeitsfläche vorzuziehen ist. Dennoch ist auch hier das Risiko einer Kontamination der Hände, der Arbeitsfläche sowie der Spritze gegeben. Nach dem Lösen/Suspendieren und dem Aufziehen der Lösung/Suspension in eine Oralspritze wird diese in der Regel mit einer Schutzkappe verschlossen. Die Entfernung dieser Kappe unmittelbar vor einer Sondenapplikation der Lösung/Suspension ist ebenfalls mit einer Freisetzung von Wirkstoffen bzw. Hilfsstoffen im Bereich der Hände sowie auf der Arbeitsfläche verbunden, so dass auch dieser Schritt in Arbeitsschutzkonzepte einbezogen werden sollte. Gleiches gilt für eine sich möglicherweise anschließende manuelle Reinigung des verwendeten Mörsers. Eine Reinigung durch Auswischen mit einem feuchten Papierhandtuch führte zu nicht unerheblichen Kontaminationen im Bereich der Hände, da das Papierhandtuch mit wirkstoffhaltiger Lösung letztendlich durchfeuchtet war. Die Reinigung benutzter Mörser sollte unter diesem Aspekt ebenfalls unter Verwendung von Schutzhandschuhen erfolgen.

Eine mögliche kontaminationsärmere Alternative zur Zerkleinerung mittels Mörser könnte das direkte Lösen/Suspendieren in der Oralspritze sein. Hierbei legt man die intakte Tablette in den Spritzenzylinder, führt den Kolben ein und zieht 20 ml Flüssigkeit auf. Der Zerfall der Tablette ist abhängig von der Wasserlöslichkeit der Wirk- und Hilfsstoffe. Exemplarisch wurde diese Tätigkeit mit den Naproxen-Tabletten 500 mg Hexal® einmal durchgeführt. Nach ca. 15 Minuten unter gelegentlichem Schütteln war die Tablette zerfallen. Da diese Handhabung nicht experimentell untersucht worden ist, könnte man sich rechnerisch einer möglichen Umgebungskontamination annähern. Hierzu könnte man die Mittelwerte der, bei dieser Tätigkeit relevanten Arbeitsschritte -Tabletten ausblistern und Schutzkappe von der Oralspritze entfernen- addieren, wodurch sich eine mittlere Gesamtfreisetzung von 76 µg ergäbe.

Unbedingt zu beachten ist jedoch, dass diese Vorgehensweise aber auch jegliche andere Manipulationen an der Tablette (mörsern, teilen) für Arzneiformen mit

veränderter Wirkstofffreisetzung (magensaftresistente/retardierte Arzneiformen) nicht zulässig sind.

Neben den genannten Aspekten wurde eine Zerkleinerung von Tabletten mit Hilfe eines sogenannten PillCrushers® untersucht. Aufgrund der Bauart des Gerätes und der Zerkleinerung in einem dicht schließenden Kunststoffbeutel ist hierbei der eigentliche Zerkleinerungsschritt ohne Freisetzung von Stäuben in die Arbeitsumgebung möglich. An den eigentlichen Zerkleinerungsschritt schließt sich jedoch zwingend eine Weiterverarbeitung des gewonnenen Pulvers z.B. durch Lösen/Suspendieren für eine Sondengabe an. Das hierfür erforderliche Öffnen des Beutels und das Umfüllen des Pulvers in ein Gefäß zur Weiterverarbeitung (Glas, Spritze etc.) führte dagegen zu nicht unerheblichen Kontaminationen im Bereich der Hände und der Arbeitsfläche. Zudem konnte mit 14,0 µg/m³ eine vergleichsweise hohe kurzfristige Luftbelastung nachgewiesen werden. Nach unseren Ergebnissen scheint damit die Verwendung des PillCrushers® bezogen auf eine mögliche Freisetzung von Arzneimittelinhaltsstoffen z. B. im Vergleich zur Nutzung eines geschlossenen Mörsers keine Vorteile zu bringen. Die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung (Schutzhandschuhe, Partikelfiltermaske) wäre spätestens zur Weiterverarbeitung des gewonnenen Pulvers indiziert. Dem gegenüber stehen ergonomische Vorteile wie z. B. ein geringerer zur Zerkleinerung benötigter Kraftaufwand.

4 Abschlussdiskussion

Dem von Rohmert (1984) für die Arbeitsmedizin definierten Belastungs-Beanspruchungskonzept [21] folgend, könnten sich Beanspruchungen bei Beschäftigten durch den Umgang mit Arzneimitteln etwa wie folgt ergeben: Eine äußere Belastung entsprechend einer Exposition des Beschäftigten wäre danach als Folge einer Freisetzung von Arzneimittelbestandteilen bei entsprechenden Tätigkeiten zu sehen. Führt die Exposition zu einer Substanzaufnahme, so resultiert eine innere Belastung des Organismus, die in der Folge unter ungünstigen Voraussetzungen gesundheitliche Beeinträchtigungen hervorrufen kann. Der dargestellte Prozess unterliegt naturgemäß einer Vielzahl u. a. personenbezogener aber auch arbeitsplatzbezogener Einflussfaktoren und Unwägbarkeiten, die valide Voraussagen zu möglichen Ursache-Wirkungszusammenhängen derzeit nahezu unmöglich erscheinen lassen. Gleichzeitig bietet der zugrunde gelegte, mehrstufige Ablauf auch zahlreiche Ansatzpunkte für präventive Maßnahmen, mit deren Hilfe versucht werden kann, den Weg vom Umgang mit Arzneimitteln zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen zu unterbrechen. Mit dem beschriebenen Projekt BESI wurde der Versuch unternommen, sich der komplexen Problematik zu nähern. Die Schwerpunkte lagen hierbei in den Bereichen Umgang mit Arzneimitteln/Freisetzung.

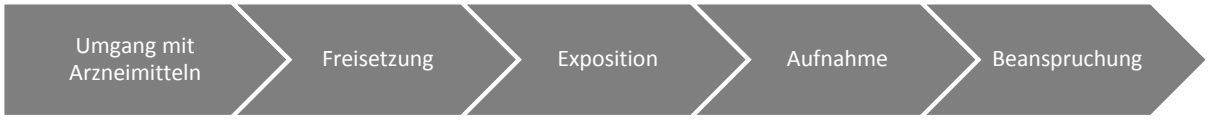


Abbildung 57: Gefährdungskette beim Umgang mit Arzneimitteln

Umgang mit Arzneimitteln

Der Umgang mit Arzneimitteln kann grob durch die Frage „Wer macht was wie mit welchem Wirkstoff?“ umschrieben werden. Ein Ziel des Projektes war es, daher für verschiedene Pflegebereiche relevante Tätigkeiten mit Arzneimitteln zu benennen, was im Rahmen von Hospitationen erfolgte. Im Pflegebereich findet demnach überwiegend ein Umgang mit festen bzw. flüssigen Arzneiformen statt. Die häufigste Tätigkeit ist nach Angaben der befragten Beschäftigten das Stellen fester Arzneiformen wie Tabletten, Kapseln, Dragees. In Krankenhäusern nimmt zudem die Vorbereitung und Verabreichung von Infusionen breiten Raum ein. Als weitere häufige Tätigkeit wurde ein Umgang mit flüssigen Oralia (z. B. Tropfen) genannt.

Bezogen auf die Häufigkeit der Durchführung scheinen jedoch auch Tätigkeiten wie das Mörsern fester Arzneiformen oder das Öffnen von Kapseln eine gewisse Rolle zu spielen, um beispielsweise eine Gabe des Wirkstoffes über eine Ernährungssonde zu ermöglichen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass es sich bei den Befragten um eine nicht repräsentative Auswahl von Beschäftigten im Rahmen einer Pilotstudie handelte. Ein Großteil der Studienteilnehmer war in Krankenhäusern beschäftigt, wohingegen insbesondere aus dem Bereich der ambulanten Pflege nur sehr eingeschränkt Informationen gewonnen werden konnten. Verlässlichere Daten zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten mit Arzneimitteln sind mit Blick auf eine gezielte Prävention erforderlich. Ziel der beiden hier beschriebenen Teilprojekte war weiterhin, das „Wie“ der durchgeführten Tätigkeiten näher zu erfassen. Hierbei zeigten die Hospitationsergebnisse, dass sicher nicht in allen Fällen von optimalen arbeitsorganisatorischen und arbeitshygienischen Voraussetzungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln ausgegangen werden kann. Defizite scheinen weiterhin im Bereich der Information der Beschäftigten sowie in deren Wahrnehmung von Arzneimitteln als mögliche Gefahrstoffe zu bestehen.

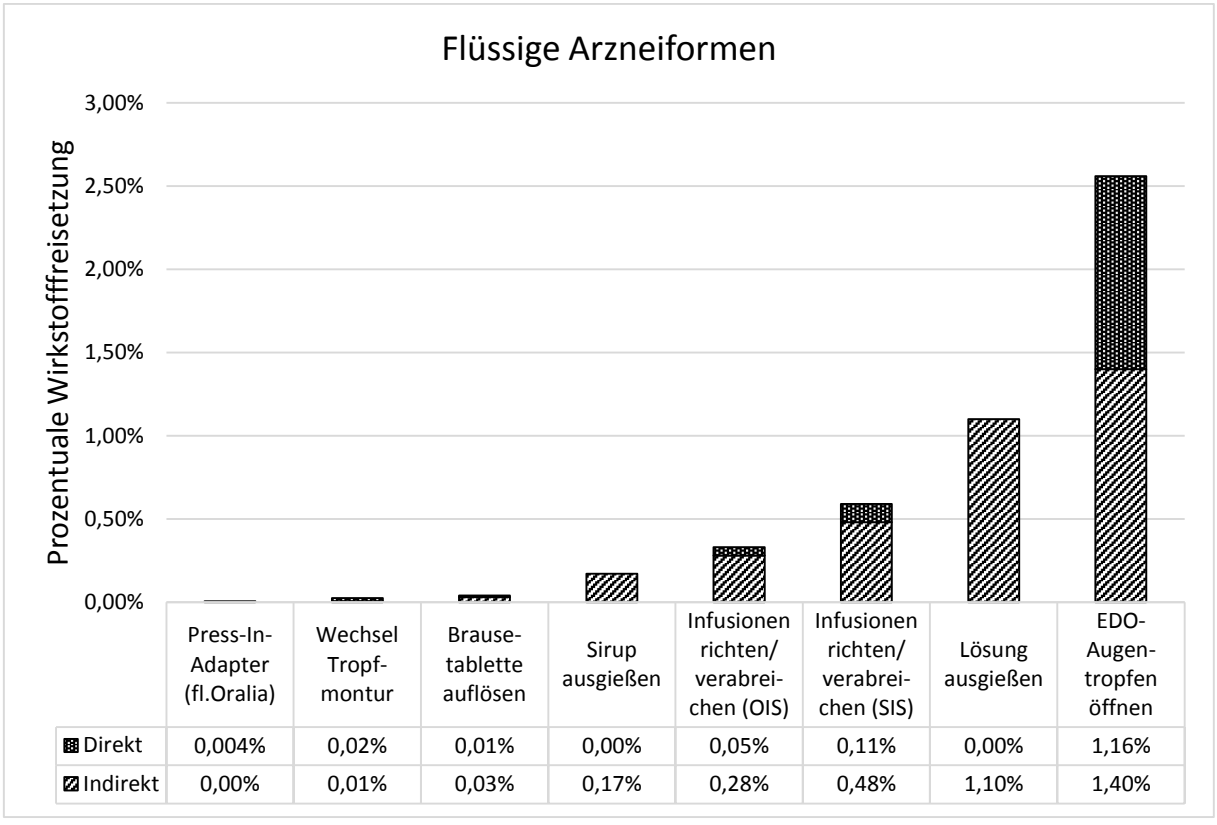
Dass auch ein Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln potentiell zu einer Gefährdung von Beschäftigten führt, zeigte sich im ersten Abschnitt des BESI Projektes überaus deutlich: Die hier durchgeführte toxikologische Bewertung von 93 antiinfektiven Wirkstoffen ergab für einen erheblichen Anteil (62 %) der betrachteten Substanzen ein sensibilisierendes Potential. Immerhin 28 % der Wirkstoffe wurden als (sehr) giftig eingestuft oder besaßen CMR-Eigenschaften. [6]

Freisetzung

Zentrale, von den Studienteilnehmern der Hospitationen benannte Tätigkeiten im Umgang mit flüssigen und festen Arzneimitteln wurden experimentell nachgestellt und eingehend in Bezug auf mögliche Arzneimittelfreisetzungen untersucht.

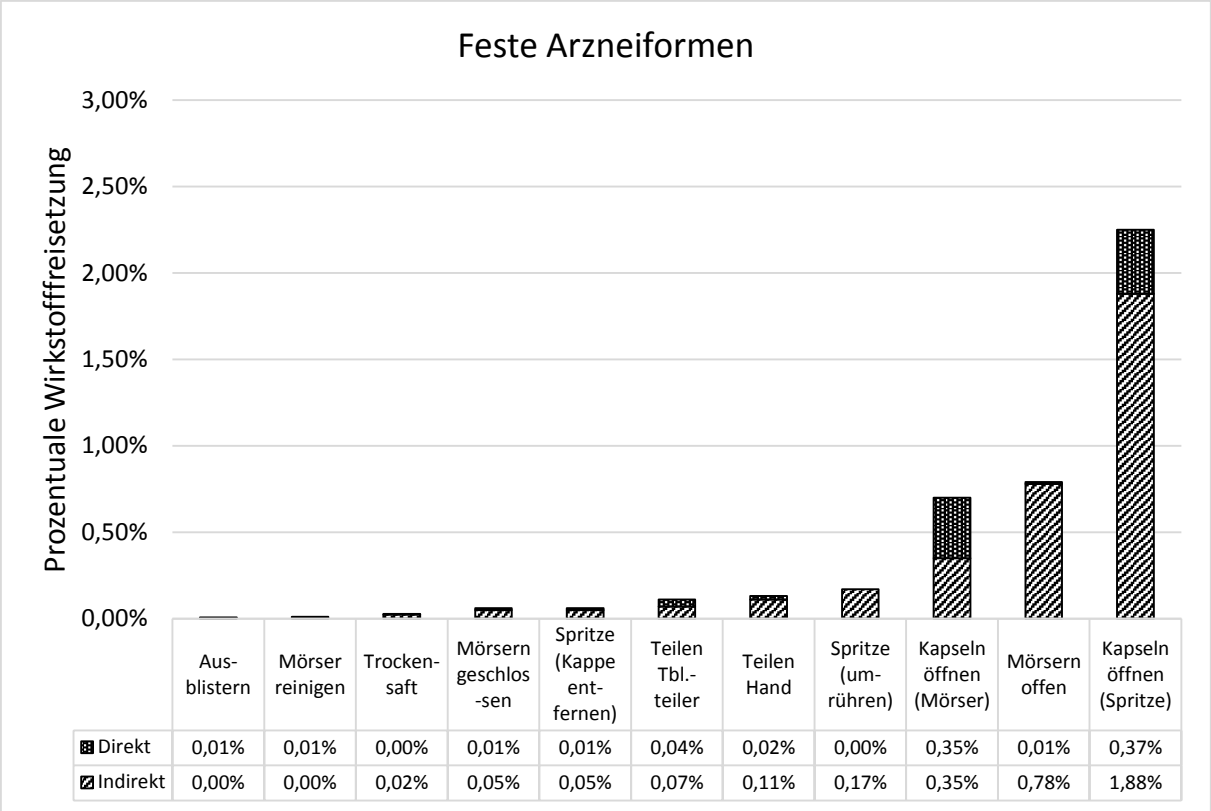
In den vorgestellten Experimenten zur Abschätzung der Freisetzung bei Tätigkeiten mit flüssigen Arzneiformen (Infusionslösung, Einzeldosen-Augentropfen, Brausetablettenlösung, flüssige Oralia) wurde mittels bekannter Tracerkonzentrationen in den Arzneimittelformulierungen jeweils das Volumen an freigesetzter Wirkstofflösung ermittelt. Für Tätigkeiten mit festen Arzneiformen

(Tabletten, Kapseln, Trockensäfte) wurde dagegen die Masse an freigesetzter Wirkstoffformulierung bestimmt. Um die freigesetzte Menge bei Tätigkeiten mit verschiedenen Arzneiformen (fest, flüssig), gemessen in unterschiedlichen Maßeinheiten miteinander vergleichen zu können, musste ein relatives Maß gefunden werden. Hierzu wurden für die betrachteten Tätigkeiten jeweils die 95. Perzentilen der Freisetzungsvolumina bzw. -massen berechnet und diese anschließend auf vorhandene Ausgangsvolumen bzw. die vorhandene Ausgangsmasse an Arzneistoffformulierung bezogen. Ergebnisse aus Luftmessungen blieben hierbei unberücksichtigt, da diese nur in vergleichsweise geringer Anzahl vorlagen und sich zumeist auf eine Verkettung mehrerer Tätigkeitsschritte bezogen. Eine vergleichende Darstellung der ermittelten relativen Freisetzungsraten zeigt Abbildung 58 für die flüssigen Arzneiformen und Abbildung 59 für die festen Arzneiformen. Hierbei wurde in Freisetzungen auf Arbeitsmittel bzw. Arbeitsflächen sowie auf die Hände unterschieden. Während erstere bei Hautkontakt mit den kontaminierten Zonen indirekt zu einer Exposition führen können, ist bei Handkontaminationen ohne Verwendung von Schutzhandschuhen von einer direkten Exposition des/der Beschäftigten auszugehen.



	Press-In-Adapter (fl.Oralia)	Wechsel Tropf-montur	Brause-tablette auflösen	Sirup ausgießen	Infusionen richten/ verabrei-chen (OIS)	Infusionen richten/ verabrei-chen (SIS)	Lösung ausgießen	EDO-Augen-tropfen öffnen
Direkt	0,004%	0,02%	0,01%	0,00%	0,05%	0,11%	0,00%	1,16%
Indirekt	0,00%	0,01%	0,03%	0,17%	0,28%	0,48%	1,10%	1,40%

Abbildung 58: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit flüssigen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Medizinflasche, Kompresse). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der jeweiligen Arzneiform. (SIS: Standard-Infusionssystem; OIS: optimiertes Infusionssystem)



	Aus-blistern	Mörser reinigen	Trocken-saft	Mörsern geschlos-sen	Spritze (Kappe ent-fernen)	Teilen Tbl.-teiler	Teilen Hand	Spritze (um-rühren)	Kapseln öffnen (Mörser)	Mörsern offen	Kapseln öffnen (Spritze)
Direkt	0,01%	0,01%	0,00%	0,01%	0,01%	0,04%	0,02%	0,00%	0,35%	0,01%	0,37%
Indirekt	0,00%	0,00%	0,02%	0,05%	0,05%	0,07%	0,11%	0,17%	0,35%	0,78%	1,88%

Abbildung 59: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit festen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Trockensaftflasche, Spritze). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte der jeweiligen Arzneiform.

Durch die Nutzung der 95. Perzentilen als Lagemaß wird erreicht, dass die oft nicht unerhebliche Streuung der Einzelwerte zur Freisetzung in großen Teilen Berücksichtigung findet, ohne dass allzu große Verfälschungen durch Ausreißer hingenommen werden müssen. Sicherlich wäre für diese Vorgehensweise eine noch größere Zahl an Einzelmesswerten wünschenswert, was jedoch angesichts knapper zeitlicher Ressourcen und dem Wunsch, Informationen zu möglichst vielen Tätigkeiten zu erhalten, leider nicht zu verwirklichen war. Insofern sollten die ermittelten Werte eher zur Untersuchung genereller Trends denn als Basis für eine exakte Quantifizierung genutzt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine der experimentell untersuchten Tätigkeiten ohne Wirkstofffreisetzung war, die einzelnen Tätigkeiten sich jedoch stark in Bezug auf ihre Freisetzung unterschieden. Bei Durchführung der Tätigkeiten zeigten sich regelhaft sowohl inter- als auch intraindividuelle Schwankungen der freigesetzten Arzneimittelmengen. Freisetzungen erwiesen sich selbst bei routinierter Durchführung als kaum vermeidbar. Bei den meisten der betrachteten Tätigkeiten wurde eine direkte Kontamination der Hände nachgewiesen, die aus Sicht der

präventiven Arbeitsmedizin sicher zunächst kritischer einzuschätzen ist, als eine mögliche indirekte Exposition über kontaminierte Oberflächen der Arbeitsumgebung oder kontaminierte Arbeitsmittel. Die vorgefundenen Kontaminationen der Hände machten bei vielen Tätigkeiten nur einen eher kleinen Anteil der insgesamt auftretenden Kontaminationen aus. Eine, bezogen auf die Gesamtfreisetzung vergleichsweise hohe Bedeutung von direkten dermalen Kontaminationen (Anteil > 20 %) muss jedoch für das Ausblistern von Tabletten, das Teilen von Tabletten mittels Teiler, das Öffnen von Augentropfen sowie das Auflösen von Brausetabletten, den Wechsel der Tropfmontur und das Öffnen von Kapseln bei ungünstiger Handhabung angenommen werden. Auch sind bei der manuellen Reinigung von technischen Hilfsmitteln wie z.B. Mörsern, in diesem Fall mit Hilfe eines feuchten Papierhandtuches durchgeführt, Handkontaminationen nicht ausgeschlossen.

Die höchste prozentuale Freisetzungsmenge wurde für das Öffnen von Augentropfeneinzeldosisbehältnissen gefunden. Dieses zunächst überraschende Ergebnis dürfte auf deren mit 0,4 ml ausgesprochen geringes Volumen an Wirkstoffformulierung zurückzuführen sein. Hieraus ergibt sich bereits für sehr niedrige absolute Freisetzungsvolumina eine vergleichsweise hohe relative Freisetzung. Es dürfte sich hierbei sicherlich um einen Extremfall handeln, bei dem das gewählte Konzept zur Ermittlung von Wirkstofffreisetzung an seine Grenzen stößt.

Für die im Rahmen der Hospitationen am häufigsten benannten Tätigkeit, des Ausblisterns von Tabletten, fand sich im Vergleich zu anderen Tätigkeiten eine eher niedrige Freisetzungsrate. Zu beachten ist hierbei einerseits, dass für die Durchführung der Versuche mit nicht überzogenen Tabletten sicherlich eine Arzneiform gewählt wurde, für die, verglichen mit überzogenen Darreichungsformen wie z. B. Filmtabletten, eine eher höhere Freisetzung zu erwarten ist. Andererseits fand sich bei den Experimenten der weit überwiegende Teil der Kontaminationen an den Händen. Zudem ist für diese Tätigkeit von einer hohen Durchführungsfrequenz auszugehen, so dass die für die Einzeldurchführung ermittelten, niedrigen Freisetzungsraten durch Kumulationseffekte dennoch zu nicht vernachlässigbaren Expositionen führen könnten.

Die experimentell, durch Simulation von Tätigkeiten nachgewiesenen Freisetzungen legen ein Auftreten von Kontaminationen der Hände oder von Arbeitsmitteln bzw.

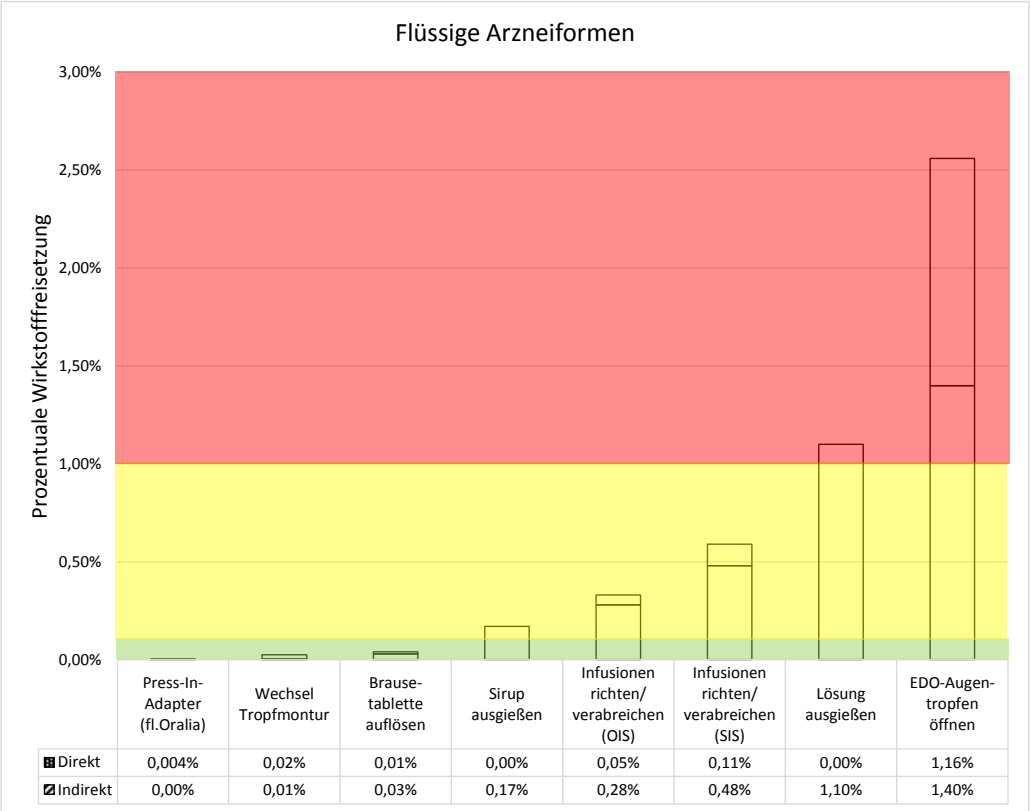
Arbeitsflächen auch in der Praxis nahe. Dieses steht im Einklang mit Aussagen von Beschäftigten, die im Rahmen der durchgeführten Hospitationen explizit auf Probleme mit Freisetzungen bei bestimmten Tätigkeiten (z. B. dem Umgang mit Infusionen) hinwiesen. Zudem deuten Wischprobenuntersuchungen zum Umgang mit Zytostatika darauf hin, dass bei pflegerischen Tätigkeiten mit diesen Arzneimitteln Substanzfreisetzungen auftreten. [13] Gleiches ist letztendlich auch für nicht Zytostatika-Arzneimittel zu erwarten. Die Höhe der in diesem Fall tatsächlich vor Ort auftretenden Kontaminationen kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Aufschluss hierüber könnten prinzipiell ebenfalls Wischprobenuntersuchungen geben, wobei jedoch ein ungleich größeres Substanzspektrum in Betracht kommt.

Ursprüngliches Ziel des BESI-Projektes war es u.a., wesentliche Tätigkeiten in Bezug auf die mit ihnen verbundene Freisetzung von Wirkstoffen z. B. in einem dreigliedrigen System („Ampelmodell“) zu klassifizieren. Wie von Hadstein vorgeschlagen, könnte hierfür z.B. das Konzept der oralen täglichen Dosis herangezogen werden (vgl. internes BESI-Arbeitspapier). Die pro Arbeitsschritt freigesetzte Wirkstoffmenge wird dazu in einen Bruchteil der oralen „defined daily dose DDD“, entsprechend der Liste des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifizierungssystems (ATC) der World Health Organisation (WHO) [22] umgerechnet. Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass hierdurch Schwankungen ausgeglichen werden, die sich bei einer reinen Absolutbetrachtung von Freisetzungsmengen oder Volumina bereits aufgrund erheblich variierender Wirkstoffgehalte in unterschiedlichen Präparaten ergeben würden. Festzulegen wären in einem nächsten Schritt Bereichsgrenzen, mit deren Hilfe die drei Bereiche „geringe“, „mittlere“ bzw. „hohe Freisetzung“ voneinander abgegrenzt werden können. Von Hadstein wurden hierfür Werte von 1/1000 bzw. 1/100 der oralen täglichen Dosis vorgeschlagen (Tabelle 25). Die genannten Grenzen lehnen sich dabei an Reinigungsvorgaben aus der pharmazeutischen Industrie an, für die in erster Näherung vergleichsweise hohe Sicherheitsfaktoren von 1/100 bis 1/1000 angesetzt werden [23]. Diese sollen im Produktionsprozess bei einem Produktwechsel eine Verschleppung von Wirkstoffen in nachfolgende Produkte verhindern. Die genannten Werte orientieren sich daher nur bedingt an möglichen, durch Kontaminationen ausgelösten Gesundheitsrisiken.

Tabelle 25: Beurteilung der Freisetzung anhand der täglichen Dosis eines Arzneimittels

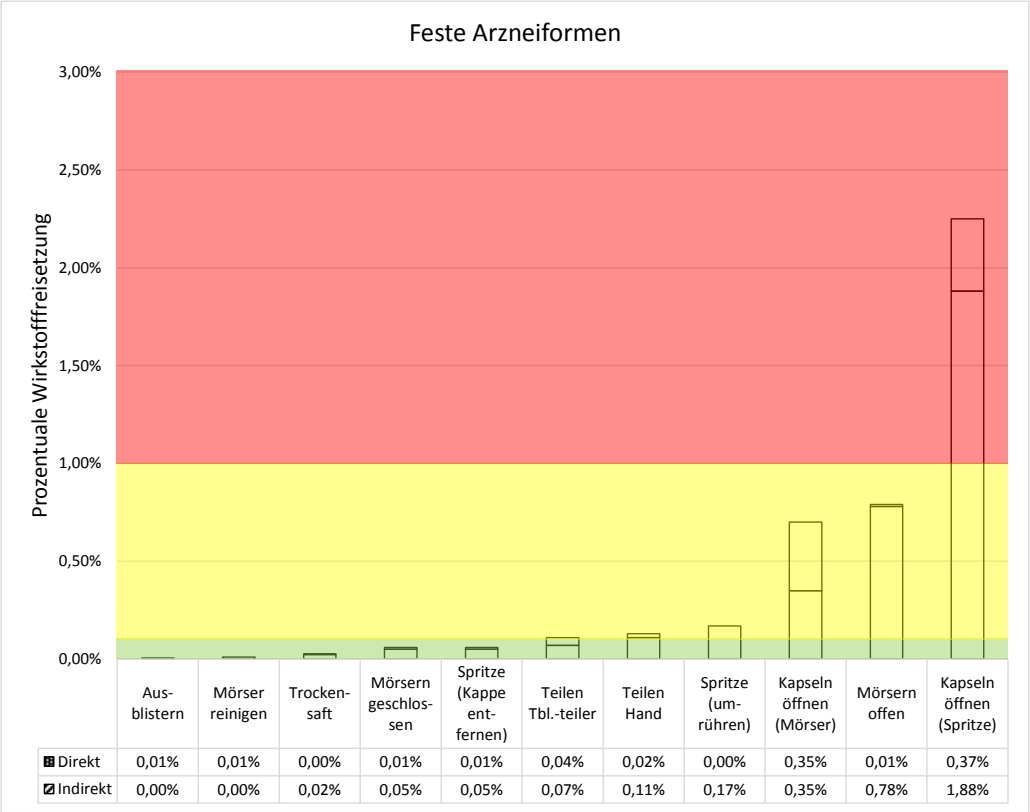
Anteil der täglichen Dosis (TD)	Kategorie Freisetzung
$\leq \frac{1}{1000} TD$	Geringe Freisetzung
$\leq \frac{1}{100} TD$	Mittlere Freisetzung
$> \frac{1}{100} TD$	Hohe Freisetzung

Die, für den oben beschriebenen Tätigkeitsvergleich, durchgeführte Berechnung der prozentualen Wirkstofffreisetzung sollte die Problematik der Abhängigkeit der absoluten Freisetzungsmengen von Wirkstoffgehalt eines Präparates ebenfalls umgehen. In Abbildung 58 und Abbildung 59 ist letztendlich derjenige Wirkstoffanteil dargestellt, der bei der einmaligen Durchführung der entsprechenden Tätigkeit freigesetzt wird und damit für eine direkte oder indirekte Exposition zur Verfügung steht. Setzt man in einem nächsten Schritt für eine Kategorisierung ebenfalls die von Hadstein verwendeten „Verschleppungsgrenzen“ von 1/1000 bzw. 1/100 an und bezieht diese auf die Ausgangsmenge an Wirkstoff, so ergibt sich das in Abbildung 60 und Abbildung 61 dargestellte Bild.



	Press-In-Adapter (fl.Oralia)	Wechsel Tropfmontur	Brause-tablette auflösen	Sirup ausgießen	Infusionen richten/ verabreichen (OIS)	Infusionen richten/ verabreichen (SIS)	Lösung ausgießen	EDO-Augen-tropfen öffnen
Direkt	0,004%	0,02%	0,01%	0,00%	0,05%	0,11%	0,00%	1,16%
Indirekt	0,00%	0,01%	0,03%	0,17%	0,28%	0,48%	1,10%	1,40%

Abbildung 60: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit flüssigen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Medizinflasche, Kompresse) und eingeteilt in die Freisetzungskategorien (gering, mittel, hoch). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte. (SIS: Standard-Infusionssystem; OIS: optimiertes Infusionssystem)



	Aus-blistern	Mörser reinigen	Trocken-saft	Mörsern geschlos-sen	Spritze (Kappe ent-fernen)	Teilen Tbl.-teiler	Teilen Hand	Spritze (um-rühren)	Kapseln öffnen (Mörser)	Mörsern offen	Kapseln öffnen (Spritze)
Direkt	0,01%	0,01%	0,00%	0,01%	0,01%	0,04%	0,02%	0,00%	0,35%	0,01%	0,37%
Indirekt	0,00%	0,00%	0,02%	0,05%	0,05%	0,07%	0,11%	0,17%	0,35%	0,78%	1,88%

Abbildung 61: Prozentuale Wirkstofffreisetzung bei dem Umgang mit festen Arzneiformen unterteilt nach den Probenahmeorten „Direkt“ (Hände) und „Indirekt“ (Arbeitsfläche, Trockensaftflasche, Spritze) und eingeteilt in die Freisetzungskategorien (gering, mittel, hoch). Berechnet wurden die Werte aus den 95. Perzentilen aller Messwerte.

Hieraus ist erkennbar, dass die aus den Tätigkeiten „EDO Augentropfen öffnen“, „Lösung ausgießen“ und „Kapseln öffnen (über Spritze)“ resultierende Freisetzung in die Kategorie „hoch“ einzustufen wäre. Als „mittel“ einzustufende Freisetzungen fänden sich demnach für das offene Mörsern, für das Öffnen von Kapseln unter Verwendung eines Mörsers, für das Ausgießen eines Sirups, für das Teilen von Tabletten aber auch für den Umgang mit Infusionen.

Wie zu erwarten, ist für ein einmaliges „Ausblistern“ nur eine vergleichsweise geringe Freisetzung anzunehmen. Geht man jedoch von einem additiven Effekt aus, so würde eine als „mittel“ zu bezeichnende Freisetzung bereits durch ein Ausblistern von ca. 17 Tabletten erreicht. Die Bedeutung der Daten zur Häufigkeit der Durchführung einzelner Tätigkeiten im Umgang mit Arzneimitteln für eine Expositionsabschätzung zeigt sich somit an dieser Stelle. Das vorgestellte Vorgehen unterscheidet sich vom Konzept von Hadstein dahingehend, dass es zunächst auch ohne Daten zur täglichen oralen Dosis auskommt. Die Ermittlung entsprechender Dosiswerte erscheint angesichts der Vielzahl der in der Praxis auftretenden Präparate vergleichsweise aufwändig, insbesondere wenn bei Beschäftigten Mischexpositionen gegenüber verschieden Präparaten auftreten, was eher die Regel als eine Ausnahme darstellen dürfte. Ein Übergang zu diesem Konzept ist jedoch möglich, wenn bekannt wäre, welchen Anteil der täglichen oralen Dosis das gehandhabte Medikament enthält und wie oft der entsprechende Arbeitsvorgang ausgeführt wird. Verdeutlicht werden soll dieses anhand des folgenden Beispiels:

> Ausblistern von 210 Tabletten an einem Tag, Gabe der Tablette 3x täglich (d.h. eine Tablette enthält 1/3 der täglichen oralen Dosis). Dieses würde dem Stellen der Wochenration für 10 Patienten entsprechen
>
> → Wirkstofffreisetzung pro Ausblisterschritt 0,006 % des Wirkstoffgehaltes, d.h. 0,002 % der tägl. oralen Dosis
>
> → Gesamtfreisetzung 210 x 0,002 % = 0,42 % der täglichen oralen Dosis

Für den Umgang mit festen Arzneiformen bzw. Trockensäften erfolgten ergänzend zur Bestimmung von Hand und Flächenkontaminationen stationäre Luftmessungen.

Einen Eindruck über die mittleren Luftbelastungen vermittelt Tabelle 26. Einschränkend ist hierbei zu beachten, dass die angegebenen Messwerte kurzfristige Luftbelastungen mit einatembaren Stäuben im Atembereich wiedergeben. Diese sind keinesfalls mit einer mittleren Raumluftkonzentration, wie sie üblicherweise für Expositionsbetrachtungen herangezogen wird, vergleichbar und besitzen lediglich orientierenden Charakter. Ein Versuch der Bewertung erfolgte bereits im Rahmen der Diskussion der speziellen Tätigkeiten. Die Zusammenstellung der Messwerte zeigt, dass insbesondere die Tätigkeiten des Kapselöffnens sowie das Öffnen der Antibiotika-Trockensaftflasche nach dem Aufschütteln des Pulvers zu einer kurzfristigen Freisetzung inhalierbarer Arzneimittelstäube führten.

Tabelle 26: Mittlere Luftbelastungen bei ausgewählten Tätigkeiten mit Arzneimitteln

Arbeitsschritt	**Mittlere Luftkonzentration µg/m³**
Kapsel öffnen (Mörser)	6
Mörser öffnen (Spritze)	150
Tablette ausblistern	0,4
Tablette teilen (Hand)	0,2
Tablette teilen (Tablettenteiler)	0,4
Tablette mörsern (geschlossen)	1,2
Tablette mörsern (offen)	1,2
Tablettenzerkleinerer (PillCrusher®)	14
Antibiotika-Trockensaft	146

Unsere Experimente haben gezeigt, dass in Abhängigkeit von der jeweiligen Tätigkeit ggf. eine Beeinflussung der Freisetzung im Einzelfall durch technische oder arbeitsorganisatorische Maßnahmen möglich ist. Als Beispiele seien hier der Einsatz optimierter Infusionssysteme oder der Verzicht auf die Trennung von der Infusionsflasche und des Infusionssystems zur Entsorgung genannt. Bei der Überführung der Wirkstoffformulierung aus Kapseln in eine Oralspritze zur

Sondengabe können beispielsweise durch geschickte Handhabung kurzfristig auftretende Luftbelastungen reduziert werden.

Exposition

Auch wenn keine der betrachteten Tätigkeiten ohne eine Freisetzung ablief, ist dennoch nicht jede Freisetzung auch mit einer definierten bzw. ohne weiteres definierbaren Exposition von Beschäftigten gleichzusetzen. Die nachgewiesenen Hand- und Flächenkontaminationen legen primär einen dermalen Expositionspfad nahe. Für eine eingehendere Beschreibung möglicher dermaler Expositionen würden jedoch weitere Daten benötigt. Diese betreffen etwa die Größe des exponierten Hautareals, die Oberflächenkonzentration des Wirkstoffes oder die Dauer des Hautkontaktes. Im Falle direkter Freisetzungen im Bereich der Hände können die ermittelten Daten zumindest Anhaltspunkte für die auf der Haut zu erwartenden Stoffkonzentrationen geben. Noch deutlich schwieriger gestaltet sich die Einschätzung indirekter Expositionen, z. B. nach Hautkontakt mit kontaminierten Flächen. Anders als bei einer direkten Freisetzung auf die Hände, ist ein Stoffkontakt hier nicht zwingend gegeben, kann aber in ungünstigen Fällen auftreten (z. B. als Kontakt zwischen ungeschützten Unterarmen und kontaminierter Arbeitsfläche).

Sowohl Hand- als auch Flächenkontaminationen können unter ungünstigen arbeitshygienischen Bedingungen zudem Ausgangpunkt einer oralen Aufnahme werden (z.B. Hand-Mund-Kontakt bei der Nahrungsaufnahme). Im Falle einer Freisetzung von Stäuben in die Raumluft treten mit Faktoren wie Partikelgröße, mittlere Luftkonzentration, Dauer der Inhalation oder dem Atemminutenvolumen weitere für die Expositionshöhe relevante Einflussgrößen auf, die eine präzise Expositionsabschätzung erheblich erschweren, zumal in der Praxis überwiegend Mischexpositionen gegenüber mehreren Wirkstoffen auftreten dürften.

Eine belastbare Abschätzung möglicher auftretender Expositionen als Folge von Freisetzungen erscheint damit derzeit kaum möglich, ihr Auftreten muss jedoch als durchaus wahrscheinlich eingestuft werden. Durch gezielte arbeitshygienische Maßnahmen (z. B. Reinigung des Arbeitsplatzes unmittelbar vor und nach dem Umgang mit Arzneimitteln, Verwendung von Einmalunterlagen) sollten dermale Expositionen reduziert werden können. Weiterhin könnte durch personenbezogene Schutzmaßnahmen (z. B. Schutzhandschuhe, Partikelfiltermasken) ein direkter

Kontakt von Substanzen mit der Resorptionsfläche (Haut, Respirationstrakt) verhindert und so letztendlich eine Stoffaufnahme in Organismus vermieden werden.

Aufnahme

Eine Quantifizierung der sich möglicherweise aus Freisetzungen und resultierenden Expositionen ergebenden inneren Belastung ist anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht ohne weiteres möglich. Das Penetrationsverhalten von Fremdstoffen durch die intakte Haut ist stark substanzabhängig. Die Annahme einer 100 %igen Bioverfügbarkeit würde zu einer erheblichen Überschätzung der Stoffaufnahme führen. Kennzeichnende Größe einer dermalen Resorption ist vielmehr der sog. Flux, der Auskunft über die durch die Haut penetrierende Menge eines Stoffes pro Flächen und Zeiteinheit gibt (Einheit mg/cm²/h). Diese Größe wäre im Einzelfall wie etwa für die verwendeten Modellsubstanzen ggf. ermittelbar (z.B. aus in vivo oder in vitro Versuchen oder mathematischen Modellierungen). Eine Ermittlung von Fluxdaten für die Vielzahl einzelner Wirkstoffe, die in der täglichen Praxis nebeneinander Anwendung finden erscheint jedoch illusorisch. Neben den genannten Daten zum Flux müssten für eine Abschätzung der aus einer dermalen Exposition resultierenden inneren Belastung weiterhin wie zuvor erwähnt die auf der Haut befindliche Dosis, die betroffene Expositionsfläche sowie die Dauer der Exposition bekannt sein. Die drei letztgenannten Parameter könnten aus den Experimenten unter Umständen abgeschätzt bzw. vorgegeben werden, es wäre jedoch zu verifizieren, inwieweit die dann getroffenen Annahmen der Realität in der täglichen Praxis entsprechen. Zudem sind im pflegerischen Alltag weitere Einflüsse in Bezug auf die dermale Resorption von Fremdstoffen denkbar, wie z.B. Effekte durch die in diesem Bereich häufig vorgenommene Händedesinfektion. Denkbar wäre hierdurch etwa eine Beeinträchtigung der natürlichen Hautbarriere durch Desinfektionsmittel oder eine Vehikelfunktion des verwendeten Desinfektionsmittels als Penetrationsförderer. Beide Effekte würden zu einer vermehrten Hautresorption führen. Eine Verminderung von Hautkontaminationen kann durch eine Hautdesinfektion vermutlich nicht erwartet werden. Vielmehr dürfte diese, da kein Abwischen stattfindet, eher zu einer großflächigeren Umverteilung vorhandener Kontaminationen führen.

Aufgrund der in der Praxis sicher extrem vielfältigen stofflichen und tätigkeitsbezogenen Einflussfaktoren erscheint somit eine quantitative stoffbezogene Betrachtung der dermalen Exposition bzw. der daraus ggf. resultierenden Stoffaufnahme mit Blick auf eine Gefährdungsabschätzung kaum zielführend.

Anstelle des skizzierten Vorgehens der Expositionsabschätzung anhand von Daten zur äußeren Belastung, wäre prinzipiell auch eine direkte Ermittlung der inneren Belastung mit Hilfe von Biomonitoringverfahren denkbar. Dieser, im Fall von Zytostatikaexpositionen, erfolgreich beschrittene Ansatz wird aber durch die Vielzahl der eingesetzten Wirkstoffe erschwert. Eine Nutzung von häufig eingesetzten Leitsubstanzen wie 5-Fluoruracil oder Pt-Verbindungen, die zumeist zur Charakterisierung von Expositionen gegenüber Zytostatika herangezogen werden, ist für andere Arzneimittel wie beispielsweise Antibiotika bisher allenfalls in Ansätzen erprobt worden. [24]

Selbst wenn es gelänge, die aus einem Umgang mit Arzneimitteln resultierende innere Belastung stoffbezogen zu ermitteln, ergäbe sich mit Blick auf mögliche Beanspruchungsreaktionen in einem nächsten Schritt die Aufgabe, deren Relevanz toxikologisch zu bewerten. Die für eine derartige Bewertung erforderlichen Angaben zu gesundheitlich tolerablen systemischen Aufnahmemengen stehen in der Regel jedoch nicht zur Verfügung oder sind wie im Falle kanzerogener oder sensibilisierender Substanzen gar nicht ableitbar. Für Letztere ist näherungsweise zunächst von einem stochastischen Zusammenhang zwischen Exposition und dem Auftreten von Schädigungen auszugehen. Eine Ableitung entsprechender Grenzwerte kann hier eigentlich nur risikobasiert, nicht aber gesundheitsbasiert erfolgen.

Beanspruchung

Von dem Umgang mit Arzneimitteln über die Freisetzung, der Exposition und Aufnahme bis hin zur Beanspruchungsreaktion ist es ein weiter Weg, der wie dargestellt, einer Vielzahl von Einflussgrößen unterliegt und vielfach unterbrochen werden kann. Für das Auftreten von Beanspruchungsreaktionen dürften nach erfolgter Stoffaufnahme zudem individuelle Dispositionen wie z.B. Vorerkrankungen eine Rolle spielen. In der internationalen Literatur ist durchaus bekannt, dass berufsbedingte Beanspruchungsreaktionen bei Pflegekräften auftreten. So wird beispielsweise häufig über Sensibilisierungen der Haut berichtet. [25]

Einschränkend muss gesagt werden, dass an Pflegearbeitsplätzen neben Arzneimitteln auch Flächen- und Händedesinfektionsmittel sowie Handschuhe als Allergieauslöser in Betracht kommen.

Die Rolle von nicht Zytostatika-Arzneimittel als Verursacher von Beanspruchungsreaktionen ist bislang nur unzureichend erfasst. Wie einleitend bereits aufgeführt, finden sich etwa zu Sensibilisierungen als Folge eines beruflichen Umganges mit Fertigarzneimitteln Belege in der wissenschaftlichen Literatur. Hierzu zählen Berichte über allergisch bedingte Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Stäuben beispielsweise des Benzodiazepins Tetrazepam beim Mörsern oder mit β-Lactamen, zu denen die Penicilline und die Cephalosporine gehören. Jenseits der Kontaktdermatitis sind immunologische und nicht-immunologische Kontakturtikaria, Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und in seltenen Fällen sogar eine anaphylaktische Reaktion nach Arzneimittelkontakt beschrieben worden. [7] [8] Bei den Hospitationen zeigte sich ein fehlendes Bewusstsein der befragten Pflegekräfte für Beanspruchungsreaktionen nach unbeabsichtigtem Arzneimittelkontakt mit nicht Zytostatika-Arzneimittel. Die Aufmerksamkeit für das mögliche Auftreten einer solchen unerwünschten Beanspruchungsreaktion bezog sich nahezu ausschließlich auf den Umgang mit Zytostatika. Dennoch berichteten ca. 25 % der Pflegekräfte über Beanspruchungsreaktionen überwiegend der Haut nach unbeabsichtigtem Kontakt mit nicht Zytostatika-Arzneimittel, wenn Sie gezielt danach befragt wurden. Das zuvor beschriebene kann in Gesamtschau mit den Ergebnissen der Freisetzungsversuche als Hinweis auf einen gewissen Anteil von arzneimittelbedingten Beanspruchungsreaktionen bei Pflegekräften gewertet werden. Zur Abschätzung dieses Anteiles sowie zur eingehenderen Beschreibung der Problematik bedarf es weiterführender Untersuchungen.

Ursprüngliches Ziel des BESI-Projektes war es, wesentliche Tätigkeiten in Bezug auf die mit ihnen verbundene Freisetzung von Wirkstoffen in einem dreigliedrigen System („Ampelmodell“) zu klassifizieren. Weiterhin sollten die toxikologischen Eigenschaften (u.a. CMR und S-Eigenschaften) gängiger Antiinfektiva ermittelt, bewertet und ebenfalls in einem dreigliedrigen System klassifiziert werden. Anschließend sollten anhand eines kategorisierenden Systems praxisgerechte Empfehlungen für Schutzmaßnahmen abgeleitet werden (siehe Abbildung 62).

Die Klassifizierung der betrachteten Tätigkeiten könnte wie zuvor dargestellt z.B. anhand der experimentell ermittelten, tätigkeitsbezogenen relativen Freisetzungsmengen erfolgen. Allerdings wird bei diesem Vorgehen die Häufigkeit der Tätigkeitsdurchführung nicht berücksichtigt. Wie bereits dargelegt, dürfte diese jedoch einen erheblichen Einfluss auf die zu erwartende Gesamtfreisetzung bzw. Exposition haben. Entsprechende repräsentative Angaben zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten liegen bisher nicht vor.

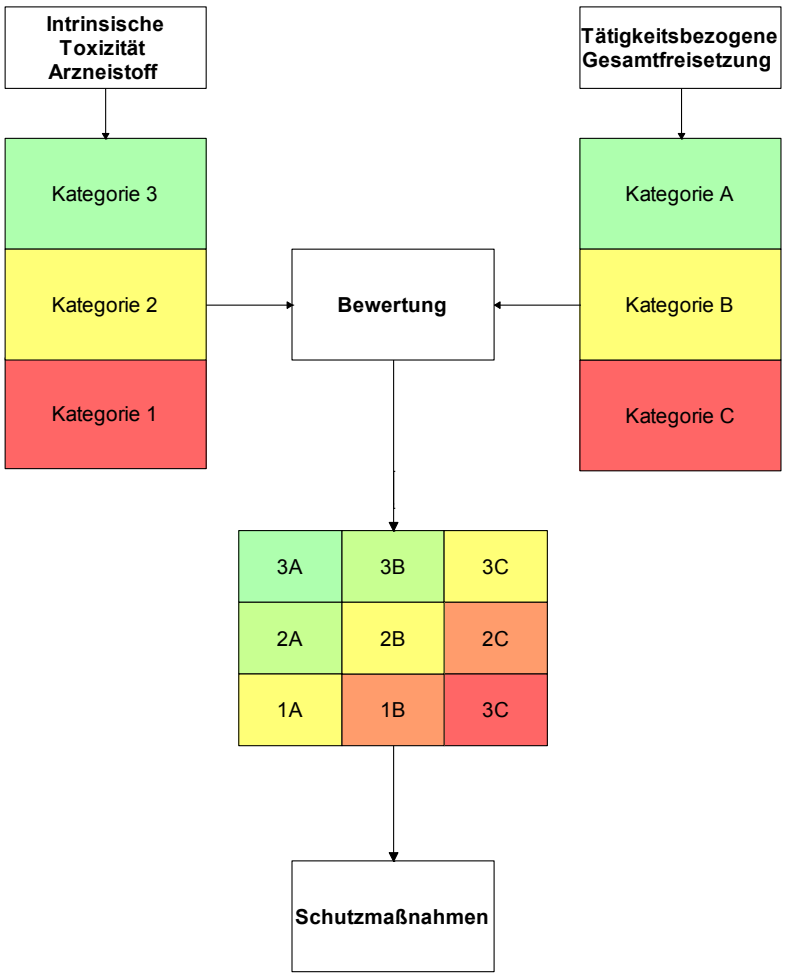


Abbildung 62: Ursprüngliche Konzeption des Projektes BESI

Die konsequente Anwendung des Modells setzt weiterhin voraus, dass für möglichst jeden, im pflegerischen Alltag auftretenden Arzneistoff, eine Klassifizierung in Bezug auf dessen intrinsische Toxizität vorliegt. Da sich bereits die beispielhaft vorgenommene Bewertung antiinfektiver Wirkstoffe als sehr aufwändig erwies, bleibt fraglich, ob ein entsprechendes Vorgehen in großem Umfang für weitere Arzneistoffe leistbar ist. Nicht geklärt ist bisher auch die Frage, wie eine Kennzeichnung der Medikamente bei fehlender gefahrstoffrechtlicher Kennzeichnungspflicht hinsichtlich

ihrer intrinsischen Eigenschaften vorgenommen werden könnte. Eine Bewertung nach dem gezeigten Schema müsste zudem für alle auftretenden Wirkstoff-Tätigkeits-Kombinationen getrennt erfolgen. Bei gleicher Tätigkeit mit unterschiedlichen Arzneimitteln müsste sich die Auswahl der Schutzmaßnahmen am worst-case orientieren. Zudem müsste zusätzlich eine Einbeziehung ätzender und reizender Stoffeigenschaften stattfinden, die bisher in der Toxizitätsbewertung nach BESI keine eigene Berücksichtigung fanden.

Es ergibt sich somit ein relativ komplexes System, das vergleichsweise hohe Anforderungen an die Betroffenen stellen würde. Die Bewertung müsste in einem durchstrukturierten Arbeitsalltag Platz finden. Nach Angaben der Pflegekräfte beträgt die durchschnittlich beanspruchte Zeit für den Umgang mit Arzneimitteln pro Arbeitsschicht 90 Minuten. Unterbrechungen durch andere Tätigkeiten, insbesondere im Nachtdienst sind hierbei die Regel.

Unter den genannten Arbeitsbedingungen erscheint eine Implementierung des angestrebten Klassifizierungssystems in der Praxis derzeit kaum realisierbar.

Auch wenn die Vorrausetzungen für eine Umsetzung der ursprünglichen BESI-Strategie derzeit (noch) nicht gegeben sind, haben sich aus den Arbeiten des Projektes wertvolle Ansatzpunkte zur Optimierung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes der Pflegekräfte im Umgang mit Arzneimitteln ergeben. Insbesondere die experimentelle Herangehensweise ermöglichte es dabei, freisetzungskritische Arbeitsschritte gezielt zu identifizieren und im Sinne eines „best practice“-Ansatzes günstigere Alternativen zu benennen. Diese beinhalten beispielsweise Vorschläge für Maßnahmen zur Verminderung der Freisetzung bzw. resultierender Expositionen durch technische, organisatorische und/oder personenbezogene Maßnahmen für spezifische Tätigkeiten mit Arzneimitteln, wie bereits detailliert in den tätigkeitsbezogenen Diskussionen erläutert wurde. Eine Zusammenfassung der Maßnahmenvorschläge findet sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Maßnahmenempfehlungen zur Minimierung der Freisetzung bzw. Exposition im Umgang mit Arzneimitteln

Arznei-form	Tätigkeiten	Technische Maßnahmen	Organisatorische Maßnahmen	Personenbezogene Maßnahmen
Infusionen	Infusionen richten, applizieren und entsorgen (Standard-Infusionssystem, SIS)	Verwendung optimierter Infusionssysteme mit Selbstentlüftung (OIS)	Rollenklemme schnell schließen Austretende Infusionsflüssigkeit mittels Tropfbehälter auffangen Schutzkappe mit einer Kompresse entfernen Bei Infusionswechsel: Infusion am Flaschenhals halten, um den Austritt von Restinfusionslösung zu reduzieren; Unvollständig entleerte Flaschen begünstigen eine Freisetzung Infusionsflasche und Infusionssystem zur Entsorgung nicht voneinander trennen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Infusionen richten, applizieren und entsorgen (Optimiertes Infusionssystem, OIS)		Schutzkappe des OIS nicht vor der Entlüftung entfernen Schutzkappe mit einer Kompresse entfernen Bei Infusionswechsel: Infusion am Flaschenhals halten, um den Austritt von Restinfusionslösung zu reduzieren;	Verwendung von Schutzhandschuhen

			Unvollständig entleerte Flaschen begünstigen eine Freisetzung Infusionsflasche und Infusionssystem zur Entsorgung nicht voneinander trennen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	
Augentropfen	Einzeldosen-Augentropfen öffnen		Verschlusskappe mit einer Kompresse abdrehen Verschlusskappe direkt entsorgen	oder: Verwendung von Schutzhandschuhen
Brausetabletten	Brausetabletten auflösen (Glas festhalten)	Brausetablette mit wenig Flüssigkeit in einem „Longdrink-Glas“ (Volumen >200 ml) auflösen, anschließend bis auf das gewünschte Endvolumen auffüllen	Glas abstellen (ggf. auf einer Einmalunterlage), nicht festhalten Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	oder: Verwendung von Schutzhandschuhen
	Brausetabletten auflösen (Glas abstellen)	Brausetablette mit wenig Flüssigkeit in einem „Longdrink-Glas“ (Volumen >200 ml) auflösen, anschließend bis auf das gewünschte Endvolumen auffüllen	Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	

Flüssige Oralia	Tropfen applikationsfertig vorbereiten	Alternativ: Verwendung einer funktionsfähigen Kombination aus Tropfflaschen-Aufsatz und Kolbendosierpipette	Tropfflasche zum Antropfen nicht schütteln Bei Wechsel der Tropfmontur: Tropfmontur direkt entsorgen	Bei Wechsel der Tropfmontur: Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Überführung durch Ausgießen)	Verwendung eines Flaschenadapters (z.B. Press-In-Adapter) und Entnahme mittels einer Oralspritze Ggf. Verwendung eines Flaschenaufsatz-Dispensers bei häufiger Gabe des gleichen Medikamentes	Individuelle Prüfung, ob bei Flüssigkeitstransfer ein Auflegen/nicht Auflegen der Medizinflasche auf dem Rand des Applikationsgefäßes Freisetzung vermindert bzw. vermeidet	Ggf. Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Press-In-Adapter/Oralspritze)		Nach dem Aufziehen des Sirups in die Oralspritze noch zusätzlich Luft ziehen Oralspritze vom Press-In-Adapter abdrehen, nicht abziehen	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Lösungen/Sirupe applikationsfertig vorbereiten (Flaschenaufsatz-Dispenser)		Regelmäßige Reinigung muss gemäß Herstellerangaben gewährleistet sein	Verwendung von Schutzhandschuhen bei der Reinigung
	Antibiotika-Trockensaft zubereiten		Zubereitung auf einer Einmalunterlage Klopfen der Flasche auf die Arbeitsfläche vor dem Öffnen, um Pulverreste aus dem Flaschendeckel zu lösen	Verwendung von Schutzhandschuhen + ggf. Partikelfiltermaske

			Reinigung der Arbeitsfläche und der Trockensaft-Flasche nach der Zubereitung gemäß Hygienestandards	
Kapseln	Kapsel öffnen und zum Lösen in ein Gefäß überführen	Zur Verringerung von Flächenkontaminationen möglichst breites Auffanggefäß wählen	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Kapselhälften waagrecht auseinander ziehen Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske
Tabletten	Tabletten ausblistern		Direkt in die Dosette ausblistern Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen oder einer Pinzette
	Tabletten teilen (Tablettenteiler)		Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen

	Tabletten teilen (Hand)		Einmalunterlagen zur Vermeidung von Flächenkontaminationen verwenden Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards	Verwendung von Schutzhandschuhen
	Tabletten mörsern geschlossen		Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Mörserdeckel auf einer Einmalunterlage ablegen Zum Reinigen des Mösers mehrere Tücher nehmen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske

	Tabletten mörsern offen	Geschlossener Mörser	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Pistill auf einer Einmalunterlage ablegen Hand (mit Handschuh) über den Mörser halten Zum Reinigen des Mösers mehrere Tücher nehmen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske
	Tabletten zerkleinern, Einsatz von Tablettenzerkleinerer (z.B. PillCrusher®)	Geschlossener Mörser	Alternative Darreichungsformen prüfen, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht Pulver aus Zerkleinerungsbeutel für weitere Verarbeitung in ein möglichst breites Gefäß überführen Regelmäßige Reinigung der Arbeitsfläche gemäß Hygienestandards Alternativ prüfen, ob Tablette komplett in Oralspritze gelöst werden kann	Verwendung von Schutzhandschuhen, ggf. Partikelfiltermaske

Die in den Experimenten aufgetretenen Freisetzungen wurden umfassend und detailliert fotographisch dokumentiert. Auf diese Weise entstanden Bildmaterialien, die hervorragend geeignet sind, die Problematik anschaulich ins Bewusstsein der Betroffenen zu rücken. Eingesetzt zur Informationsvermittlung könnten diese künftig dazu beitragen, bei den Betroffenen ein Verständnis für präventive Maßnahmen im Sinne einer Verhältnis- und/oder Verhaltensprävention im Umgang auch mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln zu erwirken.

Grundsätzlich ist zu prüfen, ob bei Tätigkeiten mit hoher Freisetzung ein Ausweichen auf alternative Darreichungsformen möglich ist, deren Anwendung mit einer geringeren Freisetzung einhergeht. Ein Beispiel hierfür wäre das Ersetzen des Mörserns von festen Arzneimitteln durch die Gabe von flüssigen Oralia. Hier sind die jeweiligen pharmazeutischen Vorgaben durch Einbeziehung der Apotheke zu beachten.

Sollte keine Substitution möglich sein, können die in Tabelle 27 genannten Maßnahmen hilfreich sein. Unberücksichtigt darf dabei jedoch nicht bleiben, dass einige der empfohlenen Schutzmaßnahmen auch negative Folgen für Beschäftigte haben könnten. So kann beispielsweise die Empfehlung zum Tragen von feuchtigkeitsdichten Einmalhandschuhen bei der Zubereitung von Arzneimitteln bei länger andauernder Tätigkeit zu Hautschädigungen im Sinne der Feuchtarbeit führen.

Vor Einführung solcher Arbeitsschutzmaßnahmen sollte daher im Sinne einer Güterabwägung geprüft werden, ob diese aufgrund des Auftretens entsprechender Beanspruchungsreaktionen gerechtfertigt werden kann.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass an Arbeitsplätze, an denen Arzneimittel gerichtet werden, auch hygienische Anforderungen (z. B. Haut- und Flächendesinfektion, Hautschutzplan) gestellt sind. Eine Einführung von Arbeitsschutzmaßnahmen bedarf daher der engen Abstimmung mit anderen beteiligten Fachrichtungen. Idealerweise sollte ein interdisziplinär erarbeitetes Gesamtkonzept unter Hinzuziehung von Arbeits- und Betriebsmedizin, Krankenhaushygiene bzw. Hygienebeauftragte, Sicherheitstechnik bzw. Fachkraft für Arbeitssicherheit und der Apotheke erstellt werden.

5 Ausblick

Zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen bei Beschäftigten im Umgang mit nicht Zytostatika-Arzneimittel liegen derzeit kaum verlässliche Daten vor. Aus dem aktuellen Berufskrankheiten-Geschehen lassen sich ebenfalls keine Hinweise auf vermehrte gesundheitliche Beeinträchtigungen einschlägig Beschäftigter ableiten. [26] Dem gegenüber stehen Berichte in der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnisse des Projektes „BESI“, die zumindest in Einzelfällen gesundheitliche Effekte wie z. B. Sensibilisierungen nach Umgang mit entsprechenden Arzneimitteln belegen.

Ziel sollte es sein, eine verlässliche Datengrundlage zu schaffen, die es ermöglicht, kritische Bereiche/Tätigkeitsfelder in Bezug auf das Auftreten von Beanspruchungsreaktionen zu identifizieren. Um den Bedarf an tätigkeitsbezogenen Präventionsmaßnahmen abzuleiten und zielgruppenorientiert an die Betroffenen zu vermitteln, werden weiterhin repräsentative Angaben zur Häufigkeit einzelner Tätigkeiten in den unterschiedlichen Pflegesektoren benötigt. Die gewonnenen Daten würden es nicht zuletzt ermöglichen, einen über den Status quo hinausgehenden, zusätzlichen Bedarf an Präventionsmaßnahmen zu rechtfertigen bzw. auch gegenüber Kostenträgern argumentativ zu vertreten.

Der Bedarf an weiterführender wissenschaftlicher Bearbeitung des Themas wurde auch durch die Teilnehmer des Projektkreises BESI gesehen. Weitere Bereitschaft zur Unterstützung wurde signalisiert.

6 Zusammenfassung

Das Forschungsprojekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)“ umfasste neben der exemplarischen toxikologischen Bewertung 93 antiinfektiver Wirkstoffe zwei weitere eigenständige Forschungsabschnitte, die einerseits Hospitationen in Pflegeeinrichtungen und andererseits experimentelle Untersuchungen zur Arzneimittelfreisetzung beinhalteten.

Ziel der Hospitationen war die Erfassung, tätigkeitsbezogener Daten zum Umgang mit Arzneimitteln. Dies erfolgte in einer Pilotstudie mittels strukturierter Interviews mit Pflegekräften überwiegend im stationären aber auch ambulanten Bereich. Einschränkend muss beachtet werden, dass es sich bei den Befragten um eine nicht repräsentative Auswahl von Beschäftigten handelte.

Die Auswertung der Interviews ergab, dass Tätigkeiten mit festen und/oder flüssigen Arzneiformen einen Schwerpunkt des pflegerischen Umganges mit Arzneimitteln darstellen. Im Durchschnitt wendeten die Beschäftigten ca. 90 min/Arbeitsschicht für den Umgang mit Arzneimitteln auf.

Unter Zugrundelegung der von den Studienteilnehmern berichteten Arbeitsschritte bei der Bereitstellung von Arzneimitteln (Vorbereitung, Applikation und Entsorgung) und den Aussagen zu möglichen Freisetzungen (z. B. Flüssigkeitsaustritt bei der Zubereitung von wirkstoffhaltigen Infusionen) schienen dermale, orale und inhalative tätigkeitsbezogene Expositionen mit freigesetzten Arzneistoffen denkbar und/oder möglich.

Ein Viertel der Befragten berichtete zudem über körperliche Effekte im Sinne einer Befindlichkeitsstörung bzw. Beanspruchungsreaktion nach vermutetem unbeabsichtigten Arzneimittekontakt, wobei am häufigsten Hautreaktionen wie Hautrötungen, Hautausschläge oder Hautjucken genannt wurden.

Die Hospitationen zeigten, dass nicht in allen Fällen von optimalen arbeitsorganisatorischen und arbeitshygienischen Voraussetzungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln ausgegangen werden kann. Zudem scheinen Defizite im Bereich der Information der Beschäftigten sowie in deren Wahrnehmung von insbesondere nicht Zytostatika-Arzneimitteln als mögliche Gefahrstoffe zu bestehen.

Auf Grundlage der Ergebnisse der strukturierten Interviews schloss sich der zweite Forschungsabschnitt an, der eine qualitative und quantitative Betrachtung möglicher Arzneimittelfreisetzungen bei typischen pflegerischen Tätigkeiten umfasste. Hierzu wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, bei dem zentrale, von den Studienteilnehmern der Hospitationen benannte, Tätigkeiten im Umgang mit flüssigen und festen Arzneimitteln simuliert und sowohl qualitativ als quantitativ in Bezug auf mögliche Freisetzungen untersucht wurden.

Es ließ sich feststellen, dass keine der experimentell untersuchten Tätigkeiten ohne Wirkstofffreisetzung war, die einzelnen Tätigkeiten sich jedoch stark in Bezug auf ihre Freisetzung unterschieden. Bei Durchführung der Tätigkeiten zeigten sich regelhaft sowohl inter- als auch intraindividuelle Schwankungen der freigesetzten Arzneimittelmengen. Freisetzungen erweisen sich selbst bei routinierter Durchführung als kaum vermeidbar. Bei den meisten der betrachteten Tätigkeiten wurde eine direkte Kontamination der Hände nachgewiesen, die aus Sicht der präventiven Arbeitsmedizin sicher zunächst kritischer einzuschätzen ist, als eine mögliche indirekte Exposition über kontaminierte Oberflächen der Arbeitsumgebung oder kontaminierte Arbeitsmittel. Aus quantitativer Sicht überwog jedoch in der Regel die Freisetzung auf Arbeitsfläche und Arbeitsmittel die direkte Kontamination der Hände. Die durch Simulation von Tätigkeiten im Labor nachgewiesenen Freisetzungen legen ein Auftreten entsprechender Kontaminationen der Hände oder von Arbeitsmitteln bzw. Arbeitsflächen in der Praxis nahe. Auch ergaben sich aus den Experimenten Hinweise auf mögliche Belastungen der Atemluft, hervorgerufen durch den Umgang mit Arzneimitteln.

Im Rahmen der Arbeiten wurde ein Klassifizierungsmodell zur Einschätzung der vorgefundenen Freisetzungen im Sinne eines Ampelmodells vorgeschlagen. Hiernach wären insbesondere Freisetzungen, die mehr als 1/100 der insgesamt vorhandenen Wirkstoffformulierung betragen, als kritisch anzusehen und solche, die mehr als 1/1000 der ursprünglichen Formulierungsmenge betragen, als kontrollbedürftig. Nach diesem Schema fanden sich kritische Freisetzungen für den einmaligen Umgang mit Augentropfen, das einmalige Öffnen von Kapseln sowie das einmalige Ausgießen von Lösungen. Für eine eingehendere Abschätzung der in der Praxis tatsächlich auftretenden Freisetzungen bzw. möglicher daraus resultierender

Expositionen sind jedoch zusätzliche Informationen zur Häufigkeit der jeweiligen Tätigkeiten unerlässlich, die zurzeit nicht in repräsentativer Form zur Verfügung stehen.

So zeigte sich für die im Rahmen der Hospitationen am häufigsten benannte Tätigkeit, des Ausblisterns von Tabletten, eine im Vergleich zu anderen Tätigkeiten eher niedrige Freisetzungsrate (<1/1000 der insgesamt vorhandenen Wirkstoffformulierung). Da für diese Tätigkeit von einer hohen Durchführungsfrequenz auszugehen ist, könnten die für die Einzeldurchführung ermittelten, niedrigen Freisetzungsraten durch Kumulationseffekte dennoch zu nicht vernachlässigbaren Expositionen führen.

Mit Blick auf die ermittelten Freisetzungen und die, in der Praxis vermutlich sehr hohe Applikationsrate, sollte auch der Umgang mit Infusionen aus präventiver Sicht kritische Beachtung finden. Die experimentellen Ergebnisse stehen an dieser Stelle im Einklang mit den Aussagen von interviewten Beschäftigten, die im Rahmen der Hospitationen explizit auf Probleme mit Freisetzungen insbesondere bei Infusionen hingewiesen haben. Sie decken sich weiterhin mit Daten aus der Literatur zum pflegerischen Umgang mit Zytostatikainfusionen. Hier deuten Wischprobenuntersuchungen darauf hin, dass in Bereichen, in denen ein Umgang mit diesen Arzneimitteln stattfindet, immer wieder Kontaminationen des Arbeitsplatzes bzw. der Arbeitsumgebung auftreten. Gleiches ist letztendlich auch für nicht Zytostatika-Arzneimittel zu erwarten.

Für das im Zusammenhang mit unbeabsichtigten Arzneimittelfreisetzungen immer wieder diskutierte offene Mörsern von Tabletten, etwa zur Verabreichung über eine Magensonde, war erwartungsgemäß mit einer vergleichsweise hohen Freisetzung verbunden. Diese konnte durch Verwendung eines geschlossenen Mörsers zwar erheblich reduziert, aber nicht vollständig vermieden werden. Das Beispiel zeigt, dass auch bei Verwendung von als sicher eingestuften Hilfsmitteln weitere Arbeitsschutzmaßnahmen notwendig werden können.

Auch wenn keine der betrachteten Tätigkeiten freisetzungsfrei war, ist nicht jede Wirkstofffreisetzung mit einer definierten bzw. ohne weiteres definierbaren Exposition von Beschäftigten gleichzusetzen. Eine belastbare Abschätzung möglicher auftretender Expositionen als Folge von Freisetzungen erscheint derzeit aufgrund zahlreicher weiterer Einflussfaktoren (z.B. Höhe der Flächenkontaminationen in der

Praxis, Dauer einer ggf. dermalen Exposition, Größe des betroffenen Hautareals) kaum möglich. Zu beachten wäre unter diesem Gesichtspunkt sicherlich auch, dass in der Praxis eher Mischexpositionen gegenüber einer Reihe verschiedener Arzneimittel auftreten dürften.

Aufgrund der unklaren Expositionslage sowie weiterer Einflussfaktoren, wie etwa dem substanzabhängigen Penetrationsverhalten eines Stoffes nach dermaler Exposition oder individueller Suszeptibilität (z. B. allergische Disposition) kann aus den Ergebnissen der Freisetzungsuntersuchungen nicht zwingend auf eine gesundheitliche Gefährdung von Beschäftigten geschlossen werden.

Insgesamt scheint die Datenlage zu Beanspruchungsreaktionen als Folge eines unbeabsichtigten Arzneimittelkontaktes bisher eher unzureichend. Die Ergebnisse der Hospitationen sowie Literaturdaten deuten jedoch darauf hin, dass entsprechende Reaktionen in der Praxis nicht ausgeschlossen werden können.

Auch wenn die gesundheitliche Relevanz der nachgewiesenen Freisetzungen im Umgang mit festen oder flüssigen Arzneimitteln nicht direkt eingeschätzt werden kann, haben sich dennoch aus den Arbeiten des Projektes wertvolle Ansatzpunkte zur Optimierung des Arbeits- und Gesundheitsschutzes der Pflegekräfte im Umgang mit Arzneimitteln ergeben. Insbesondere die experimentelle Herangehensweise ermöglichte es dabei, freisetzungskritische Arbeitsschritte gezielt zu identifizieren und im Sinne eines „best practice“-Ansatzes günstigere Alternativen zu benennen. Diese beinhalten Vorschläge für Maßnahmen zur Verminderung der Freisetzung bzw. resultierender Expositionen durch technische, organisatorische und/oder personenbezogene Maßnahmen für spezifische Tätigkeiten mit Arzneimitteln.

Als technische Maßnahme empfiehlt sich im Fall von Infusionen beispielsweise der Einsatz von automatisch entlüftenden Infusionssystemen, die im Experiment zu einer deutlichen Verminderung der indirekten und direkten Freisetzung im Umgang mit Infusionslösungen führten.

Mit Blick auf die, bei Umgang mit Arzneimitteln möglichen Flächenkontaminationen, erscheint ein eigens für diese Tätigkeiten ausgewiesener Arbeitsplatz empfehlenswert. Idealerweise, finden entsprechende Tätigkeiten in einem definierten, möglichst störungsfreien Zeitfenster statt, um den Mitarbeitern ein konzentriertes Arbeiten zu ermöglichen. Hinzu kämen gezielte arbeitshygienische

Maßnahmen (z. B. Reinigung des Arbeitsplatzes unmittelbar vor und nach dem Umgang mit Arzneimitteln, Verwendung von Einmalunterlagen), um eine mögliche, indirekte dermale Exposition zu reduzieren.

Unter dem Aspekt der vorgefundenen Freisetzungen wäre eine zusätzliche Nutzung personenbezogener Schutzmaßnahmen (z. B. Schutzhandschuhe, Partikelfiltermasken) zu diskutieren. Durch diese könnte ein direkter Kontakt von Substanzen mit der Resorptionsfläche (Haut, Respirationstrakt) verhindert und so letztendlich eine Stoffaufnahme in Organismus vermieden werden. Unberücksichtigt darf dabei jedoch nicht bleiben, dass diese zum Teil auch negative Folgen für Beschäftigte haben könnten. So kann beispielsweise die Empfehlung zum Tragen von feuchtigkeitsdichten Einmalhandschuhen bei der Zubereitung von Arzneimitteln bei länger andauernder Tätigkeit zu Hautschädigungen im Sinne der Feuchtarbeit führen. Vor Einführung solcher Arbeitsschutzmaßnahmen sollte daher im Sinne einer Güterabwägung geprüft werden, ob diese aufgrund des Auftretens entsprechender Beanspruchungsreaktionen gerechtfertigt werden kann. Die Bedeutung valider Daten zum Auftreten von Beanspruchungsreaktionen nach Umgang mit Arzneimitteln zeigt sich hierin einmal mehr.

Die in den Experimenten aufgetretenen Freisetzungen wurden umfassend und detailliert fotographisch dokumentiert. Auf diese Weise entstanden Bildmaterialien, die hervorragend geeignet sind, die Problematik anschaulich ins Bewusstsein der Betroffenen zu rücken. Eingesetzt zur Informationsvermittlung könnten diese künftig dazu beitragen, bei den Betroffenen ein Verständnis für präventive Maßnahmen im Sinne einer Verhältnis- und/oder Verhaltensprävention im Umgang auch mit nicht Zytostatika-Arzneimitteln zu erwirken.

7 Literaturverzeichnis

[1] C. A. Keohane, A. D. Bane, E. Featherstone, J. Hayes und S. Woolf, „Quantifying Nursing Workflow in Medication Administration," *The Journal of Nursing Administration,* Bd. 38, Nr. 1, pp. 19-26, 2008.

[2] Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), „Zytostatika im Gesundheitsdienst - Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika," *BGW-Expertenschrift,* 2008.

[3] International Society of Oncology Pharmacy Practicioners (ISOPP) Standards Commitee, „Safe Handling of Cytotoxics," *Journal of Oncology Pharmacy Practice,* Bd. 13, Nr. 1, pp. 1-81, 2007.

[4] C. Hadtstein, „Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und CMR-Eigenschaften," *BGW-Expertenschrift,* 2009.

[5] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), „Hazardous Drugs in Healthcare Settings," *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings,* 2012.

[6] A. Möller, S. Padberg und A. Heinemann, „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten - BESI (Teil I: Bewertung der stoffbezogenen Gefahren von Antiinfektiva)," *BGW-Expertenschrift,* 2014.

[7] I. Swinnen, K. Ghys, S. Kerre, L. Constandt und A. Goossens, „Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs," *Contact Dermatitis,* Bd. 70, Nr. 4, pp. 227-232, 2013.

[8] K. Gielen und A. Goossens, „Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers," *Contact Dermatitis,* Bd. 45, Nr. 5, pp. 273-279, 2001.

[9] A. Heinemann, T. Kiffmeyer, H. Stützer und C. Hadtstein, „Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken," *BGW-Expertenschrift,* 2008.

[10] Fresenius Kabi Deutschland GmbH, „Pumpen- und Schwerkraftinfusion," [Online]. Available: www.fresenius-kabi.de/pumpen_und_schwerkraftinfusion.htm.. [Zugriff am 17 04 2015].

[11] R. Borchers, K. Suter, C. Hilker und H. Plagge, „Spital-Pharmazie Basel - Untersuchung der Tropf- und Dosiergenauigkeit von flüssigen Oralia im klinischen Alltag," [Online]. Available: http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Poster_GSASA_Tropfprojekt.pdf. [Zugriff am 11 05 2015].

[12] Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, *Gebrauchsinformation – Panoral Forte Trockensaft 250 mg/5 ml,* zuletzt überarbeitet im September 2010.

[13] B. Kopp, R. Schierl und D. Nowak, „Belastungssituation bei Vorbereitung und Verabreichung von Zytostatika in gesundheitsdienstlichen Einrichtungen - Abschlussbericht zur Vorstudie," *BGW-Expertenschrift,* 2011.

[14] Amt für Abfallwirtschaft, Stadt Karlsruhe, „Hinweise für Arztpraxen zur Trennpflicht in Karlsruhe," Oktober 2009. [Online]. Available: http://www.karlsruhe.de/b4/buergerdienste/abfall/entsorgungsfragen/downloads/HF_sections/content/serpdg_trarz.pdf. [Zugriff am 22 Januar 2015].

[15] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) - Ausschuss für Gefahrstoffe, „Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 525) - Gefahrstoffe in Einrichtungen der medizinischen Versorgung," *Gemeinsames Ministerialblatt (GMBl) 2014,* pp. 1294-1307, 2014.

[16] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Gefahrstoffe im Krankenhaus - Pflege und Funktionsbereiche (BGI/GUV-I 8596)," *Berufsgenossenschaftliche Information,* Oktober 2010.

[17] U. Eickmann, M. Hartwig und E. Schmidt, „Untersuchung zur Freisetzung hochwirksamer Stäube beim Mörsern von Arzneistoffen," *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft,* pp. 191-197, 5 2012.

[18] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Sicheres Arbeiten in der pharmazeutischen Industrie (BGI 5151)," *Berufsgenossenschaftliche Information,* Nr. 4, 2009.

[19] Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 03.11.2006 (AMWHV), zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 28.10.2014 | 1655.

[20] MEDA Pharma GmbH & Co. KG, „EXAKT Tablettenteiler," 2007. [Online]. Available: http://www.tablettenteilen.de/3_so_funktioniert_es.htm. [Zugriff am 03 12 2014].

[21] W. Rohmert, „Das Belastungs-Beanspruchungs-Konzept," *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft,* Bd. 38, Nr. 4, pp. 193-200, 1984.

[22] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, „Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015," Oslo, 2014.

[23] Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), „Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants," 2014.

[24] J. Tuerk, M. Reinders, D. Dreyer, T. K. Kiffmeyer, K. G. Schmidt und H.-M. Kuss, „Analysis of antibiotics in urine and wipe samples from environmental and biological monitoring - Comparison of HPLC with UV-, single MS- and tandem MS-detection," *Journal of Chromatography B,* Bd. 831, Nr. 1-2, pp. 72-80, 2006.

[25] S. Molin, A. Bauer, A. Schnuch und J. Geier, „Occupational contact allergy in nurses: results from the Information Network of Departments of Dermatology 2003–2012,“ *Contact Dermatitis,* Bd. 72, Nr. 3, pp. 164-171, 2015.

[26] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, „Berufskrankheiten-Geschehen,“ [Online]. Available: http://www.dguv.de/de/Zahlen-und-Fakten/BK-Geschehen/index.jsp. [Zugriff am 10 07 2015].

Anhang: Fragebogen zur Datenerhebung

Dokumentationsbogen:

1. **Allgemeines**

Datum:

Bezeichnung der Station mit Fachgebiet:

Wie viele Patienten werden durchschnittlich pro Pflegekraft Tag betreut?

2. **Räumlichkeiten**

Sind eigene Räume für das Arbeiten mit Arzneimitteln vorhanden?

Sind separate Arbeitsplätze nur für das Arbeiten mit Arzneimitteln vorhanden?

Findet *vor* und/ oder *nach* der Tätigkeit mit Arzneimitteln eine Reinigung des Arbeitsplatzes statt?

Wenn ja wie?

1

3. Tätigkeiten- hier geht es zunächst um die Darreichungs bzw. Applikationsform

Arbeiten Sie regelmäßig mit (keine Chemotherapeutika oder Zytostatika!)

Darreichungsform	Ja	Nein	Als *Antiinfektivum
Feste Arzneiformen zur oralen Anwendung Bsp. Tabletten, Kapseln, Dragees, überzogene Tabletten, Kautabletten, andere buccal angewendete, Pulver			
Flüssige Arzneiformen zur oralen Anwendung Bsp. Säfte, Tropfen, Trockensäfte,			
Injectabilia Bsp. Injektionen, Infusionen			
Externa Bsp. Salben, Cremes, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen			
Inhalanda Bsp. Dosieraerosole, Pulveraerosole			
Spezielle Arzneiformen			
Ophthalmika Tropfflaschen Ophthiolen Augensalben			
Otologika Tropfen Salben			
Rhinologika Nasentropfen Nasensprays Nasensalben und –cremes			

- Antiinfektiva sind: Mittel gegen bakterielle (=Antibiotika) , virale oder Pilzinfektionen (Antimykotika) , Antiseptika

Welche Tätigkeiten führen Sie bei der Bereitstellung von Arzneimitteln durch?

Tätigkeit	Betreffende Arzneiform	Häufigkeit		
		Täglich	Wöchentlich	seltener
Vorbereiten				
AM im Blister stellen (verblistert)	Tabletten, Kapseln, überzogene Arzneiformen			
Ausblistern von	Tabletten, Kapseln, überzogene Arzneiformen			
Lösen	Trockensaft			
Lösen	Pulver			
Lösen	Brausetabletten/-pulver			
Lösen	Injectabilia			
Aufziehen	Injectabilia aus Ampulle			
Aufziehen	Injectabilia aus Flasche			
Betreuung/Anleitung Halten Sie die Maske selber, bedienen Sie den Inhalator?	Inhalationen			
Betreuung/Anleitung	„Aufladen" von Inhalatoren			
Betreuung/Anleitung	Instandhaltung eines Perfusors			
Applizieren				
Anreichen	Monolithische Arzneiformen (Tablettenform)			
Verabreichen	Lösungen			
Verabreichen	Augentropfen/-cremes			
Verabreichen	Nasentropfen/-sprays/-cremes			
Verabreichen	Ohrentropfen/-cremes			
Verabreichen	Äußerliche Arzneiformen= Salben			
Verabreichen	Suppositorien= Zäpfchen			
Verabreichen	„Pflaster" z.B. Durogesic Schmerzpflaster			
Verabreichen	Injektion mit Spritze i.m. Infusionen i.v.			
Verabreichen	Injektion mit Pen s.c.			
Bearbeitung				
Mörsern	Tabletten			
Mörsern	Granulate			
Öffnen	Kapseln Bei Patienten mit PEG oder Schluckbeschwerden			
Entsorgung	Feste Arzneiformen			
Entsorgung	Flüssige Arzneiformen			
Indirekte Tätigkeiten				
Reinigung	Dosetten			
Reinigung	Mörser			
Reinigung	Spritzen (Einmalartikel)			

Reinigung	Dosierlöffel (Einmalartikel)			
Reinigung	Einnahmegläschen			

Was sind die fünf von Ihnen am häufigsten ausgeführten Tätigkeiten?

1.

2.

3.

4.

5.

Was sind die fünf zeitintensivsten Tätigkeiten?

1.

2.

3.

4.

5.

Dauer der Tätigkeiten mit Arzneimittel pro Schicht in *Minuten/Stunden* ?

Häufigkeit der Tätigkeiten mit Arzneimittel pro Schicht?

Welche Tätigkeiten, die Umgang mit AM beinhalten, sehen Sie als besonders kritisch an?

(Keine Chemo, keine Zytostatika)

4. Vorgehen und Arbeitsablauf

Existieren Ablenkungen während der Bearbeitung der Arzneimittel?

Wenn ja, welche

Können Sie diese Tätigkeiten konzentriert (im Sinne des Arbeitsschutzes) ausführen?

Gibt es Standard- Betriebsanweisungen?

Gibt es einen mündlichen Konsens über die Art und Weise der Arzneimittelzubereitung?

Findet nach Kontakt mit Arzneimitteln eine Reinigung der Hände?

Speziell vor der Nahrungsaufnahme oder dem Rauchen?

Gibt es hierfür in räumlicher Nähe Handwaschbecken mit Waschlotion und Desinfektionsmittelspender?

Welche Schutzmaßnahmen treffen Sie selber bei der Bereitstellung von AM?

Ausrüstung	Ja	Nein	Verwendung		
			Immer	Gelegentlich	Nie
Kittel/spezielle Schutzkleidung					
Handschuhe					
Mundschutz					
Schutzbrille					
Überschuhe/spezielle Schuhe					

*** keine Zytostatika betrachten!**

5. Beobachtungen und Einschätzungen

Existieren Arzneimittel bei deren Handhabung Sicherheitsbedenken in Bezug auf Substanzgefährlichkeit aufkommen?

Können Sie sich Umstände vorstellen, die eine AM –Exposition bzw. Kontakt begünstigen?

Können Sie sich Umstände vorstellen, die eine AM –Exposition verhindern können?

Kennen Sie Beispiele für die unbeabsichtigte Freisetzung von Arzneimitteln?

- *(Bsp. Stäube beim Mörsern)*
- *(Bsp. Spritzer bei Infusionen etc.)*

Wurden schon einmal körperliche Symptome (Effekte) durch den Umgang mit Arzneimitteln festgestellt?

- ***(Bsp. Hautreizungen, ein Kratzen im Hals oder einen Geschmack auf der Zunge?)***

Haben Sie eigene Vorschläge zur Verbesserung der Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln?

Wird das Arzneimittel als möglicher Gefahrstoff vermittelt?

Wenn ja, durch wen?

6. An die **Stationsleitung**

Welche Probleme werden von Angestellten bezüglich des Umgangs mit Arzneimittel berichtet?