

Sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten

Erste Teilergebnisse des BGW-Projektes BESI

A. Heinemann, S. Werner, S. Padberg, A. Möller, C. Heynemann, B. Roßbach, C. Hadtstein, E. Nies

Zusammenfassung Täglich arbeiten in Deutschland mehrere Millionen Menschen in Einrichtungen des Gesundheitsdienstes mit Arzneistoffen. Bei der Vorbereitung und Verabreichung bzw. Anwendung der Arzneistoffe kann es zur Exposition der Beschäftigten gegenüber den Inhaltsstoffen kommen. In dem von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) initiierten und geförderten Projekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI)“ sind 93 Antiinfektiva auf ihr gesundheitsschädliches Potenzial für die Beschäftigten untersucht und entsprechend der Gefährlichkeitsmerkmale kategorisiert worden. Demnach zeigten 62 % der Stoffe sensibilisierende Eigenschaften. Als nachgewiesenermaßen giftig, sehr giftig bzw. kanzerogen, mutagen oder reproduktionstoxisch erwiesen sich 28 % der Stoffe. Im weiteren Projektverlauf werden qualitative und quantitative Informationen zur Expositionssituation bei Tätigkeiten mit Arzneimitteln gesammelt und bewertet. Ziel der BGW ist es, für die stoff- und tätigkeitsbezogene Gefährdungsbeurteilung ein einfaches und allgemein anwendbares Informations- und Bewertungsverfahren für den Umgang mit Arzneistoffen in der Pflege aufzubauen.

Safety relevant information on medicines and associated activities – first partial results of the project BESI by BGW

Abstract In Germany, several million people work daily with medicines in health service institutions. Employees may be exposed to the contents of medicines during the preparation and administering or application of these medicines. In a project initiated and sponsored by the German Social Accident Insurance Institution for the Health and Welfare Services (BGW), entitled „Provision of safety-relevant information on medicines and associated activities (BESI)“, 93 anti-infective agents were studied in terms of their potential for harming employee health and categorised according to hazard criteria. The study shows that 62% of substances have sensitising properties. 28% of substances were shown to be demonstrably toxic, very toxic, carcinogenic, mutagenic or reprotoxic. In the continuing course of the project, qualitative and quantitative information on the exposure situation for activities with medicines are being gathered and evaluated. For the substance- and activity-related hazard assessment, the BGW's goal is to build up a simple and generally applicable information and evaluation method for the handling of medicines in medical care.

1 Einleitung

Die meisten Arzneistoffe dienen der Heilung oder Verhütung von Krankheiten. Vielfach werden zu diesem Zweck die physiologischen Funktionen des Körpers beeinflusst. Häufig wird dabei in Kauf genommen, dass die Einnahme der Arzneimittel mit Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sein kann. Hinlänglich bekannt sind die zum Teil stark ausgeprägten Nebenwirkungen bei der Behandlung von Krebserkrankungen mit verschiedenen Zytostatika, wie z. B. Haarausfall und Erbrechen. Dies führte unter anderem zu

einer Fokussierung des Arbeitsschutzes auf den Umgang mit Zytostatika. Aber auch allergische Reaktionen als Folge einer Behandlung mit Antibiotika sind gut dokumentiert. Zudem ist die im Krankheitsfall gewünschte Beeinflussung von physiologischen Körperfunktionen bei gesunden Menschen oder beruflich exponierten Personen unerwünscht. Eine im Auftrag der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) durchgeführte Literaturrecherche ergab, dass bei mehr als 500 in Deutschland zugelassenen Arzneistoffen ein begründeter Verdacht besteht, dass sie sensibilisierende oder sogar kanzerogene, mutagene oder reproduktionstoxische Eigenschaften (cmr-Eigenschaften) besitzen [1]. Viele dieser Stoffe stammen aus den 20 verordnungstärksten Indikationsgruppen. Es ist daher anzunehmen, dass diese regelmäßig zum Einsatz kommen. Bei der Verabreichung von Tabletten, Infusionen, Säften, Salben, Sprays, Inhalaten etc., aber auch bei vorbereitenden oder nachgeschalteten Tätigkeiten (z. B. Zubereitung von Infusionen, Entsorgungstätigkeiten) ist eine Exposition von Ärzten, Pflegekräften und Beschäftigten weiterer Berufsgruppen in Krankenhäusern, Praxen, Pflegeheimen, Apotheken und anderen Einrichtungen des Gesundheitsdienstes gegenüber den gesundheitsschädigenden Inhaltsstoffen nicht auszuschließen. In der Literatur finden sich einzelne Berichte über Messungen zur Erfassung der Arbeitsplatzbelastung sowie der inneren Exposition der Beschäftigten gegenüber Arzneimitteln. So wurde bei exemplarischen Bestimmungen von Antibiotikakontaminationen auf zwei Stationen (Normalstation, Intensivstation) in einem nordrhein-westfälischen Krankenhaus auf 98 % der Arbeitsflächen und auf 100 % der Arbeitskleidung unter den unter-

Dr. rer. nat. André Heinemann,
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und
Wohlfahrtspflege (BGW), Köln.

**Dr. rer. nat. Sabine Werner, Dr. rer. nat. Eberhard
Nies, Dr. rer. nat. Angela Möller †,**
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen
Unfallversicherung (IFA), St. Augustin.

Dr. med. Stephanie Padberg,
Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie, Charité – Universitätsmedizin
Berlin.

Christoph Heynemann, Dr. rer. nat. Bernd Roßbach,
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität, Mainz.

Dr. rer. sec. Claudia Hadtstein,
Apothekerin, Moers.

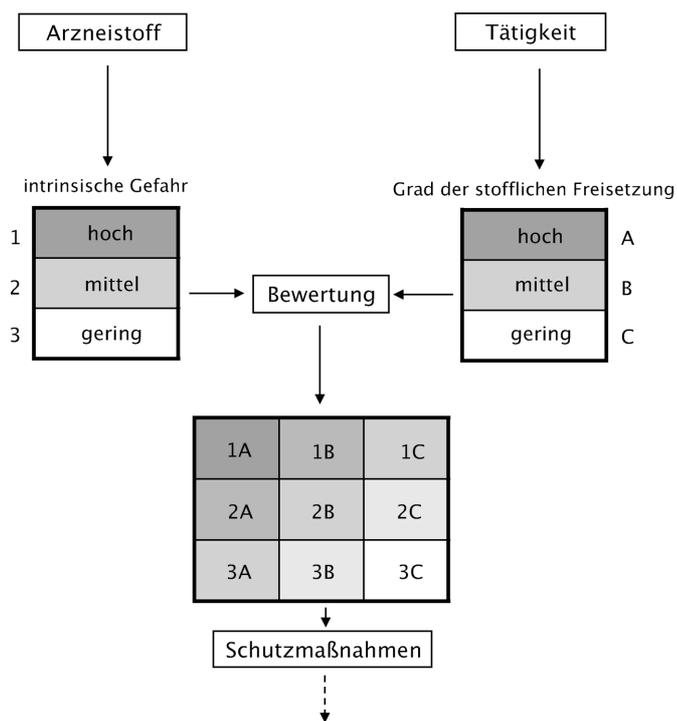


Bild 1. Vorgehensweise im Projekt BESI.

suchten Arbeitsbedingungen mindestens ein Wirkstoff von fünfzehn analysierten Antibiotika gefunden. In 48 % der untersuchten Urinproben wurde eine innere Belastung der Beschäftigten im unteren ng/ml-Bereich gefunden [2].

Die Expositionssituation bei vielen pflegerischen Tätigkeiten, zum Beispiel dem Stellen von Oralien, dem Vorbereiten von Infusionen oder insbesondere auch manipulativen Tätigkeiten, wie dem Teilen oder Mörsern, ist jedoch weitestgehend ungeklärt.

Die Identifikation von Arzneimitteln im Sinne potenziell gefährlicher Arbeitsstoffe ist problematisch, da Arzneimittel gemäß Arzneimittelgesetz von der gefährstoffrechtlichen Kennzeichnungspflicht ausgenommen sind. Trotzdem müssen die Umgangsvorschriften der Gefahrstoffverordnung zum Schutz der Mitarbeiter hinsichtlich der Gefährdungsbeurteilung, der Umsetzung von Schutzmaßnahmen, der Durchführung von Unterweisungen etc. eingehalten werden.

Erschwerend kommt hinzu, dass Herstellerangaben zu den Eigenschaften der verwendeten Stoffe sowie zu Art und Ausmaß der Exposition am Arbeitsplatz in der Regel fehlen oder schwer zugänglich sind. Vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) publizierte Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) für Arzneistoffe existieren in der Regel nicht; firmeninterne AGW sind bislang nur vereinzelt publiziert. Darüber hinaus beziehen sie sich lediglich auf eine inhalative Exposition gegenüber den entsprechenden Wirkstoffen.

Die in den Fachinformationen der Fertigarzneimittel enthaltenen Angaben zur Toxikologie der Arzneistoffe sind nur für pharmazeutisch-medizinisches Fachpersonal zugänglich. Zudem sind die Angaben nicht für den Arbeitsschutz beabsichtigt, sodass sie wie auch andere toxikologische Daten ohne entsprechendes toxikologisches Fachwissen für die Beschäftigten in den Betrieben häufig schwer zu verstehen sind. Eine auf toxikologischen Erkenntnissen basierte Gefährdungsbeurteilung ist so kaum möglich. Demzufolge werden Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Arznei-

mitteln heute primär zum Schutz des Arzneimittels und des Patienten getroffen. Die tatsächliche Gefährdungslage der Beschäftigten im Gesundheitswesen spielt dabei eine eher untergeordnete Rolle, was im ungünstigsten Fall zu einer Unterschätzung der Risiken führen kann.

2 Das Projektkonzept BESI

Um die für eine Gefährdungsbeurteilung erforderlichen Informationen zu ermitteln, werden im Projekt „Bereitstellung von sicherheitsrelevanten Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten“ (BESI) die toxikologischen Eigenschaften und die tätigkeitsbezogenen Expositionen gegenüber Arzneistoffen bei pflegerischen Tätigkeiten getrennt voneinander bewertet. Anschließend sollen anhand eines kategorisierenden Systems praxistgerechte Empfehlungen für Schutzmaßnahmen abgeleitet werden (Bild 1).

In Anbetracht der Vielzahl von Arzneimittelwirkstoffen wählte das Projektteam bei der Projektinitiierung exemplarisch verordnungstarke Substanzen aus der Gruppe der Antiinfektiva, also der Therapeutika gegen Infektionskrankheiten, aus. Die Indikationsgruppe zeichnet sich dadurch aus, dass ein begründeter Verdacht bestand, dass zahlreiche Vertreter dieser heterogenen Arzneistoffgruppe kanzerogene, mutagene, teratogene oder sensibilisierende Eigenschaften besitzen [1] und Antiinfektiva in zahlreichen Arzneiformen – von Augentropfen über Infusionen, Salben, Tabletten bis zu Zäpfchen – zum Einsatz kommen. Hinzu kommt, dass Antiinfektiva sowohl im human- als auch im veterinärmedizinischen Bereich täglich eingesetzt werden. Antiinfektiva lassen sich in verschiedene Hauptgruppen und weitere Arzneimittelgruppen gliedern. Im Projekt wurden Stoffe aus den folgenden Hauptgruppen betrachtet:

- Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten,
- Antimykotika zur Behandlung pilzverursachter Infektionskrankheiten,
- Virustatika zur Behandlung von virusbedingten Infektionskrankheiten,
- Antiseptika zur Verminderung der Anzahl infektiöser Keime in lebendem Gewebe.

Die vier Hauptgruppen können in kleinere Arzneimittelgruppen unterteilt werden. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die im Projekt BESI betrachteten Arzneimittelgruppen. Im ersten Teil des Projektes BESI wurden für 95 Antiinfektiva-Leitsubstanzen die toxikologischen Informationen recherchiert, bewertet und kategorisiert (Ermittlung der intrinsischen Eigenschaften). Die Auswahl der Leitsubstanzen erfolgte primär auf der Basis der im Arzneiverordnungs-Report 2010 [3] genannten Daten zum Verordnungsverhalten für Antiinfektiva. Einige Leitsubstanzen wurden zusätzlich auf Wunsch des projektbegleitenden Expertenkreises aufgenommen.

3 Ermittlung der intrinsischen Eigenschaften

Aus toxikologischer Sicht müssen bei der Gefährdungsbeurteilung vor allem Arzneimittel mit folgenden intrinsischen Eigenschaften besonders beachtet werden:

- krebserzeugend (Verdacht oder nachgewiesen),
- erbgutverändernd (Verdacht oder nachgewiesen),
- fortpflanzungsgefährdend (Verdacht oder nachgewiesen),

Tabelle 1. Unterteilung der Antinfektiva-Wirkstoffe in Hauptgruppen und Gruppen im Projekt BESt.

Hauptgruppe	Arzneimittelgruppe
Antibiotika	Penicilline
	Cephalosporine
	Atypische β -Lactame
	Tetracycline
	Makrolide und Clindamycin
	Sulfonamid-Kombinationspräparat (Sulfamethoxazol und Trimethoprim)
	Fluorchinolone
	Aminoglykoside
	Polypeptide
	Andere
Antimykotika	Azole (Imidazol- und Triazol-Derivate)
	Polyen-Antimykotika
	Echinocandine
	Andere
Virustatika	Antimetabolite
	Neuraminidase-Hemmer
	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
	Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
	HIV-Protease-Hemmer
	HIV-Integrase-Hemmer
	Andere
Antiseptika	keine weitere Untergliederung

- giftig bzw. sehr giftig,
- sensibilisierend (hautsensibilisierend, atemwegssensibilisierend),
- ätzend, reizend.

Die Recherche der toxikologischen Eigenschaften führte das Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) im Zeitraum September 2010 bis Dezember 2012 durch. Dabei wurden primär folgende Quellen berücksichtigt:

- Sicherheitsdatenblätter des Europäischen Direktorats für Arzneimittelqualität. N.N.: Certified Reference Substances System. Europäisches Direktorat für Arzneimittelqualität (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 Fa. Sigma-Aldrich (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 (www.kompendium.ch/Search.aspx).
- Viele Fachinformationen können auch im Arzneimittel-Informationssystem des Portals für Arzneimittelinformationen des Bundes (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) oder der Roten Liste (www.rote-liste.de/Online) abgerufen werden.
- 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 Beipackzettel von Medikamenten-

herstellern. Meist haben mehrere Hersteller zu einem Wirkstoff sogenannte „Drug package label“ eingestellt, die sich im Inhalt nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Auf den Beipackzetteln sind Angaben zu Schwangerschaftskategorien der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und zu cmr-Eigenschaften (z. B. im Kapitel „Non-clinical Toxicology“) zu finden.

- Zudem wurde auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) recherchiert. „Europäische Öffentliche Beurteilungsberichte“ (European Public Assessment Report, EPAR) der EMA (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/>).
- Für Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen, die in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 907 [4] als sensibilisierend benannt werden, wurde deren Einstufung (Sa, Sah, Sh) übernommen.
- Informationen der International Agency for Research on Cancer (IARC) (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 Wirkmechanismen, die zur Charakterisierung der toxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe beitragen, wurden u. a. dem Buch „Mutschler Arzneimittelwirkungen“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2012) entnommen.

Tabelle 2. Beschreibung der BESI-Kategorien.

BESI-Kategorie	Beschreibung
Sah, Sa, Sh, S	sensibilisierende Stoffe (Sah = haut- und atemwegssensibilisierend, Sa = atemwegssensibilisierend, Sh = hautsensibilisierend, S = sensibilisierend, aber nicht weiter spezifizierbar)*
1	sehr giftige/giftige Stoffe sowie Substanzen mit nachgewiesenen cmr-Eigenschaften
2	Stoffe mit Verdacht auf cmr-Eigenschaften
3	Stoffe ohne bekannte cmr-Eigenschaften, einschließlich reizende oder ätzende Stoffe, für die keine ausreichenden Verdachtsmomente für eine höhere Einstufung vorlagen

* Die Abkürzungen Sa, Sh und Sah wurden in Anlehnung an die TRGS 900 gewählt.

Die recherchierten Daten zur Reproduktionstoxizität bezogen sich häufig auf Erkenntnisse aus Versuchen an Tieren. Um das reproduktionstoxische Risiko für den Menschen besser beurteilen zu können, wurde das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin mit der Erstellung einer zusätzlichen Expertise zur Reproduktionstoxizität der betrachteten Antiinfektiva-Leitsubstanzen beauftragt. Das Zentrum verfügt über gute epidemiologische Informationen zur therapeutischen Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft.

Die toxikologischen Daten wurden für jede einzelne Leitsubstanz in einem mehrseitigen sog. Wirkstoff-Dossier zusammenggetragen, das jeweils folgende Daten umfasst:

- Wirkstoff, inkl. CAS-Nummer,
- BESI-Kategorie (Bewertung anhand der BESI-Einstufungskriterien, siehe **Tabelle 2**),
- Handelsname(n) des(r) Arzneimittel(s),
- Applikationsweg (z. B. oral),
- Dosierung (Anwendungs-dosis),
- letale Dosen,
- akute Toxizität,
- chronische Toxizität,
- Sensibilisierung,
- Kennzeichnung, Einstufung nach CLP,
- Kanzerogenität,
- Mutagenität,
- Reproduktionstoxizität (u. a. Erfahrungen beim Menschen während Schwangerschaften und in der Stillzeit).

Das Dokument mit den 95 Wirkstoff-Dossiers kann kostenlos von der Website der BGW (www.bgw-online.de; Suchbegriff: BESI) heruntergeladen werden.

4 Kriterien für die toxikologische Einstufung in die BESI-Kategorien

Eine zentrale Zielvorgabe des Projektes BESI war die Erarbeitung einer praxisnahen Hilfe zur Bewältigung der Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit zahlreichen Arzneimitteln. Zu diesem Zweck wurde ein kategorisierendes System gewählt. Die Zuordnung der Leitsubstanzen zu einzelnen Kategorien erfolgte primär aufgrund ihres kanzerogenen, mutagenen, reproduktionstoxischen oder sensibilisierenden Potenzials. Falls diese Eigenschaften nicht zuträfen, wurden die Substanzen auf der Basis akuter Toxizität oder anderer schädlicher Eigenschaften (z. B. ätzend oder reizend) vier „BESI-Kategorien“ zugeordnet. Die mit der europäischen CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 eingeführte neue Gefahrenklasse „Spezifische Zielorgan-Toxizität“ (STOT – Specific Target Organ Toxicity) wurde aufgrund der schlechten Datenlage bei der Bewertung nicht berücksichtigt (Tabelle 2).

Tabelle 3 erläutert die im Projekt festgelegten Kriterien zur Einstufung in die vier BESI-Kategorien unter Berücksichtigung der gefahrstoffrechtlichen Kennzeichnung der Reinstoffe und weiterer Einstufungsmerkmale.

Die Kategorisierung der Substanzen erfolgte (mit Ausnahme der sensibilisierenden Eigenschaften) im Projekt nicht im Sinne einer Worst-case-Betrachtung, d. h. eine einmalige Nennung eines R-Satzes oder auch einer bestimmten Schwangerschaftskategorie nach der U. S. Food and Drug Administration (FDA) führte nicht unmittelbar zu einer Einstufung, vielmehr wurde diese erst nach einer Plausibilitätsprüfung der recherchierten Daten vorgenommen. Angaben aus Sicherheitsdatenblättern hatten für das Projekt einen orientierenden Charakter; der Hauptfokus lag auf den in den einzelnen Wirkstoffdossiers genannten toxikologischen Informationen. Eine Auswertung von Originalliteratur oder Studienreports konnte im Rahmen des Projektes BESI in der Regel nicht geleistet werden. Die Kategorisierung der Stoffe basiert daher vor allem auf Sekundärquellen. Bei der Betrachtung und Bewertung der reproduktionstoxischen Eigenschaften wurde insbesondere der Expertise des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, hoher Stellenwert eingeräumt.

5 Ergebnisse der Einstufung

Die Einstufung in die BESI-Kategorien erfolgte auf der Basis der Wirkstoff-Dossiers durch ein sechsköpfiges Expertenteam (zwei Chemiker, eine Medizinerin, ein Pharmazeut, eine Biologin, ein Toxikologe). Jede Einstufung wurde mit einer kurzen Begründung dokumentiert, um die Vorgehensweise transparent und nachvollziehbar zu gestalten. **Tabelle 4** gibt das Einstufungsergebnis für die 95 Leitsubstanzen wieder; eine alphabetische Liste der Leitsubstanzen mit entsprechender Einstufung der Wirkstoffe ist als Supplementary Material online verfügbar (www.gefahrstoffe.de, Rubrik Materialien zu Beiträgen im Heft). Die sensibilisierenden Stoffe wurden im Projekt auch einer der drei übrigen BESI-Kategorien zugeordnet. So wird z. B. Amoxicillin sowohl in der BESI-Kategorie „Sah, Sa, Sh, S“ als auch in der BESI-Kategorie „3“ aufgelistet.

Bild 2 stellt die Verteilung der Wirkstoffe auf die verschiedenen BESI-Kategorien grafisch dar. Die Grafik zeigt, dass 26 der 95 Wirkstoffe (28 %) nachgewiesenermaßen giftige, sehr giftige oder cmr-Eigenschaften aufwiesen. 58 der 95 Substanzen (62 %) können am Menschen sensibilisierend wirken. Die weitere Unterteilung dieser 58 Substanzen nach der Art ihrer sensibilisierenden Wirkung (z. B. in atemwegs- und hautsensibilisierende Eigenschaften) führt zu dem in **Bild 3** dargestellten Ergebnis. Demnach wirkt der überwiegende

Tabelle 3. Kriterien zur Einstufung von Arzneimittelwirkstoffen in die vier BESI-Kategorien.

Kategorie	Systeme zur Einstufung und Kennzeichnung		weitere Kriterien
	Gefahrstoffverordnung	Global harmonisiertes System (GHS)	
Sah, Sa, Sh, S		Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08) und/oder „Ausrufezeichen“ (GHS-07)  Signalwort „Gefahr“ oder „Achtung“	Hinweise aus medizinischer Fachliteratur/ Fachinformationen auf hohes allergenes bzw. fotoallergenes Potenzial („gelegentlich“, „häufig“), Substanz ist Bestandteil einer Epikutantestreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) oder einer in der TRGS 907 genannten Wirkstoffgruppe zugehörig
	R42, R43	H334, H317	
1	Gefahrensymbol T+ oder T 	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08) und/oder „Totenkopf mit gekreuzten Knochen“ (GHS-06)  Signalwort „Gefahr“	kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch: GHS: 1A, 1B EU_RL: 1, 2 IARC: 1, 2A FDA: X, D, C*
	R23, R24, R25	H301, H311, H331	
	R26, R27, R28	H300, H310, H330	
	R45, R49	H350, H350i	
	R46	H340	
	R60, R61	H360*, H360F*, H360D*, H360FD*, H360Fd*, H360Df	
2	Gefahrensymbol „Xn“ 	Symbol „Gesundheitsgefahr“ (GHS-08)  Signalwort „Gefahr“	kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch: GHS: 2 EU_RL: 3* IARC: 2B FDA: C*
	R40*	H351*	
		H341	
	R62*	H361f	
	R63*	H361*, H361f*, H361d*, H361fd*	
3	Gefahrensymbol „Xn“, „Xi“, „C“ 	Symbol „Ausrufezeichen“ (GHS-07) und/oder „Ätzwirkung“ (GHS-05)  Signalwort „Achtung“ oder „Gefahr“	nicht fruchtschädigend: FDA: A, B, C*
	R20, R21, R22	H302, H312, H332	
	R41	H318	
	R36, R37, R38	H315, H319, H335	
	R35	H314	
	R34		

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

Teil der sensibilisierenden Antiinfektiva-Leitsubstanzen sowohl atemwegs- als auch hautsensibilisierend (33 Stoffe); eine weitere Substanz ist ausschließlich atemwegssensibilisierend (Sa). Bei der später im Projekt vorgesehenen Festlegung der Schutzmaßnahmen wird auf diese insgesamt 34 Wirkstoffe besonderes Augenmerk zu legen sein. Für sechs Leitsubstanzen war eine Spezifizierung der sensibilisierenden

Eigenschaften nicht möglich (in Bild 5 als „Kategorie S“ bezeichnet). Hier kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sie möglicherweise ebenfalls atemwegssensibilisierend wirken können.

Dass eine Sensibilisierung durch den beruflichen Umgang mit bestimmten Antiinfektiva tatsächlich in Einrichtungen des Gesundheitsdienstes grundsätzlich möglich ist, zeigen

Tabelle 4. Einstufung der Leitsubstanzen.

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

Sa: atemwegssensibilisierend, Sh: hautsensibilisierend, Sah: atemwegs- und hautsensibilisierend, S: sensibilisierend, aber nicht weiter spezifizierbar

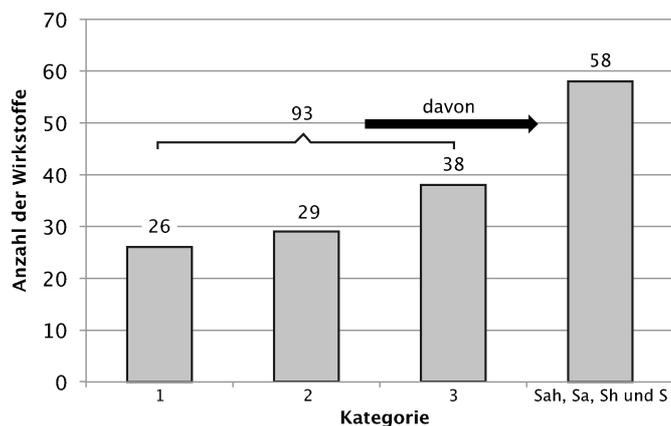


Bild 2. Verteilung der Wirkstoffe auf die BESI-Kategorien.

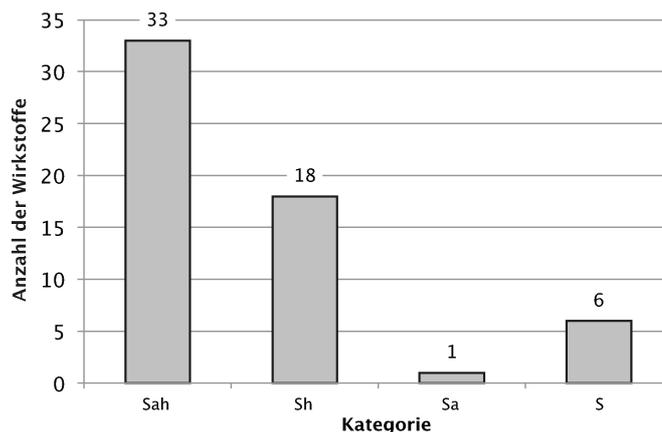


Bild 3. Verteilung der Leitsubstanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften.

verschiedene Berichte u. a. aus der pharmazeutischen Industrie [5], aber auch aus Heil- und Pflegeeinrichtungen wie Krankenhäusern [6 bis 13].

Dort, wo es möglich war, wurden Vertreter einer Arzneimittelgruppe (Tabelle 1) einer gemeinsamen BESI-Kategorie zugeführt, um dadurch die spätere Umsetzung der Ergebnisse in den Betrieben zu erleichtern.

Auf der Basis der eingestufteten Wirkstoffe (Tabelle 4) wurden – soweit es, z. B. aufgrund des Wirkmechanismus, plausibel erschien – zusätzlich sämtliche ausgewählten Vertreter einer Wirkstoffgruppe (einschließlich der Sulfonamid-Kombination) pauschal den Kategorien Sah, Sh, Sa, S sowie 1, 2 und 3 zugeordnet. Die in der TRGS 907 [4] bereits enthaltene Einstufung verschiedener Antibiotika bezüglich der sensibilisierenden Eigenschaften (Aminoglykoside: Sh, β -Lactam-Antibiotika: Sah, Makrolide: Sah, Peptidantibiotika: Sah und Tetracycline: Sah) wurde dabei im Zweifelsfall als maßgeblich betrachtet (Tabelle 5).

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

Die Zusammenfassung in Wirkstoffgruppen soll dazu beitragen, dass die aus der Einstufung resultierenden Schutzmaßnahmen in den Betrieben leichter umgesetzt werden können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Einstufung grundsätzlich für die im Projekt gewählten Antiinfektiva-Leitsubstanzen spezifisch und nicht verallgemeinerbar ist. Daher sollte nicht der Eindruck entstehen, dass z. B. alle Penicilline ausnahmslos den Kategorien „3“ und „Sah“ zuzuordnen sind – Ausnahmen sind auch hier möglich.

Die folgenden Wirkstoffgruppen konnten nicht zusammenfassend eingestuft werden, da dies zu einer nicht akzeptablen Über- bzw. Unterbewertung einzelner Stoffe geführt hätte: atypische β -Lactame, Polypeptide, Azole, Polyen-Antimykotika, Echinocandine, Antimetabolite, Neuraminidase-Hemmer, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), HIV-Integrase-Hemmer und Antisepatika.

Bei der Interpretation der Einstufungsergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die ihnen zugrunde liegenden

toxikologischen Daten meist aus Versuchen an Tieren stammen, bei denen die Arzneimittel auf dem beim Patienten später vorgesehenen therapeutischen Aufnahmeweg (z. B. als Injektion) und oftmals im humantherapeutischen Dosisbereich verabreicht worden sind. Ohne Berücksichtigung der jeweiligen Expositionssituation am Arbeitsplatz haben die Ergebnisse daher zunächst nur einen qualitativen Wert.

6 Fazit

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

6.1 Verbesserung der Herstellerinformationen zum Arbeitsschutz

Die für eine Gefährdungsbeurteilung notwendigen Informationen können für viele Arzneimittelwirkstoffe nur mit einem fundierten pharmazeutischen bzw. toxikologischen Fachwissen recherchiert und ausgewertet werden. Im hier dargestellten ersten Teil des Projektes BESI hat sich zudem gezeigt, dass Angaben der Arzneimittelhersteller zum Arbeitsschutz häufig entweder fehlen oder lückenhaft sind. So sind Daten darüber, in welchem Umfang und wie schnell ein Arzneimittelwirkstoff oral, dermal oder inhalativ bei der Ausübung einer bestimmten Tätigkeit, z. B. beim „Ausblistern“ von Tabletten, Teilen oder auch Mörsern, von den Beschäftigten aufgenommen werden kann und welche Schutzmaßnahmen notwendig sind, in der Regel nicht vorhanden. Hieraus ergibt sich die Forderung an die Arznei-

Tabelle 5. Einstufung der Wirkstoffgruppen/-kombination anhand der jeweils ausgewählten Leitsubstanzen.

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

mittelhersteller, für eine bessere Information der Beschäftigten in Apotheken, Krankenhäusern, Arztpraxen, Pflegeeinrichtungen und anderen gesundheitsdienstlichen Einrichtungen zu sorgen, um diese in die Lage zu versetzen, selbständig Gefährdungsbeurteilungen durchzuführen. Solche Informationen und Hinweise könnten die Hersteller den Betrieben beispielsweise in „exposure scenarios“ zur Verfügung stellen. Dazu müssen sie sich stärker mit dem Thema Gefährdungsbeurteilung außerhalb der pharmazeutischen Industrie auseinandersetzen.

6.2 Pragmatische Lösungen zur Identifikation kritischer Wirkstoffe

Vor dem Hintergrund, dass die den Betrieben vorliegenden Informationen über die toxikologischen Eigenschaften und die tätigkeitsbezogene Exposition gegenüber Arzneistoffen für eine Gefährdungsbeurteilung oft nicht ausreichen, stellt sich die Frage, wie diese mit den ihnen zur Verfügung stehenden finanziellen und personellen Möglichkeiten der Pflicht zur Erstellung einer Gefährdungsbeurteilung nachkommen sollen. Sicherlich ist eine Recherche der Informationen mit wissenschaftlicher Unterstützung durch drei Fachinstitute, wie im Projekt BESI, einem normalen Betrieb nicht zumutbar. Vielmehr ist hier eine pragmatische Vorgehensweise notwendig, die darauf abzielt, zunächst die besonders kritischen Substanzen zu erfassen, sofern die konkrete Darreichungsform eine relevante Exposition der Beschäftigten erwarten lässt. Im Projekt BESI sind dies vor allem die Wirkstoffe der BESI-Kategorie „1“ (d. h. Substanzen mit nachweislich krebserzeugenden, mutagenen, reproduktionstoxischen Eigenschaften sowie Substanzen, die als sehr giftig oder giftig im Sicherheitsdatenblatt eingestuft sind) und Substanzen der BESI-Kategorie „Sah, Sa, Sh, S“ (d. h. Substanzen mit sensibilisierenden Eigenschaften). Daher wird im Projekt diskutiert, ein Konzept für die Betriebe zu erstellen, das sie in die Lage versetzt, einfach und schnell geeignete Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Aktuell bietet die im Auftrag der BGW erstellte Liste „Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und cmr-Eigenschaften“ [1] eine allgemeine Hilfestellung zur ersten 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 Hazardous Drugs in Healthcare Settings“ aktuelle Informationen zu Arzneimitteln mit gesundheitsschädlichen Eigenschaften [14]. Diese Übersicht wurde zwar auf der Basis der im amerikanischen Markt eingesetzten Wirkstoffe erstellt, viele dieser Stoffe werden jedoch auch in Deutschland verwendet.

6.3 Ableitung von Schutzmaßnahmen

Bei der Zuordnung der Wirkstoffe zu den einzelnen Kategorien wurden im Projekt BESI ausschließlich die toxikologisch relevanten Stoffdaten betrachtet. Sie basieren jedoch häufig auf Untersuchungen an Tieren, bei denen die Aufnahmepfade und die verabreichten Mengen in der Regel nicht vergleichbar mit der Expositionssituation an Arbeitsplätzen sind. Für die Gefährdungsbeurteilung ist aber auch wichtig, in welcher Darreichungsform der Wirkstoff eingesetzt wird, z. B. als Infusion, Spray oder als Salbe. Die dabei zu erwartende Expositionshöhe stellt hier eine wichtige Größe dar. Dies wird im zweiten Teil des Projektes BESI näher untersucht. Bereits jetzt kann aber gesagt werden,

dass bei Tätigkeiten mit Stoffen der BESI-Kategorien „1“ und „Sah, Sa, Sh, S“ – hier insbesondere bei den atemwegssensibilisierenden Substanzen – „Sa“ und „Sah“ – ein besonderes Augenmerk auf die Minimierung der Belastung der Beschäftigten durch geeignete Schutzmaßnahmen gelegt werden muss.

6.4 Ausblick

Die Beschäftigten in gesundheitsdienstlichen Einrichtungen erhalten mit den Ergebnissen aus dem Projekt BESI einen leichteren Zugang zu Informationen über die von bestimmten Arzneistoffen bzw. -mitteln ausgehenden Gefährdungen und die Arbeitsschutzverantwortlichen werden bei der Gefährdungsbeurteilung sowie der Festlegung von Schutzmaßnahmen unterstützt.

Im zweiten Teil des Projektes sollen typische bzw. besonders kritische Tätigkeiten mit Arzneimitteln identifiziert und hinsichtlich der Expositionsdauer und -höhe bewertet und kategorisiert werden. Während Patienten im Rahmen der Therapie eher kurzfristig gegenüber höheren Dosen exponiert sein können, sind beim Personal chronische Expositionen gegenüber subtherapeutischen Dosen vorstellbar, falls keine ausreichenden Schutzmaßnahmen getroffen werden. Mit Blick auf die bereits eingangs erwähnten Untersuchungen zu Arbeitsplatzkontaminationen dürfte für die Beschäftigten zudem oftmals von einer gleichzeitigen Exposition gegenüber mehreren Wirkstoffen auszugehen sein. Die Relevanz dieser multifaktoriellen Exposition gegenüber subtherapeutischen Dosen einzuschätzen, stellt für das Projekt eine besondere Herausforderung dar, zumal dies eine wichtige Voraussetzung ist, um Empfehlungen für angemessene Schutzmaßnahmen zu formulieren. Die Ergebnisse werden im zweiten Halbjahr 2015 in einem weiteren Beitrag in dieser Zeitschrift vorgestellt.

Ein ausführlicher Bericht über den in diesem Beitrag beschriebenen Teil des Projektes BESI kann kostenlos von der Website der BGW (www.bgw-online.de) heruntergeladen werden. Einen ersten Überblick gibt eine Kurzfassung der Ergebnisse, die dort ebenfalls hinterlegt ist.

Danksagung

Den Mitgliedern des projektbegleitenden Expertenkreises gebührt ein besonderer Dank für die kompetente Zusammenarbeit und die vielen konstruktiven Diskussionen.

Literatur

- [1] *Hadtstein, C.*: Arzneistoffe mit Verdacht auf sensibilisierende und cmr-Eigenschaften. Hrsg.: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Hamburg 2009.
- [2] *Türk, J.*: Entwicklung und Anwendung von LC-MS/MS Multimethoden zur Bestimmung von Antibiotika und Zytostatika bei Arbeitsschutz- und Umweltuntersuchungen. Dissertation, Universität Duisburg/Essen 2007.
- [3] *Schwabe, U.; Paffrath, D.* (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer: Heidelberg 2010.

- [4] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verzeichnis sensibilisierender Stoffe und von Tätigkeiten mit sensibilisierenden Stoffen (TRGS 907). GMBI (2011), Nr. 49-51, S. 1019-1024.
- [5] *Sastre, J.; Quirce, S.; Novalbos, A.; Lluch-Bernal, M.; Bombín, C.; Umpiérrez, A.*: Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur. Respir. J.* 13 (1999) Nr. 5, S. 1189-1191.
- [6] *Cetinkaya, F.; Ozturk, A. S.; Kutluk, G.; Erdem, E.*: Penicillin sensitivity among hospital nurses without a history of penicillin allergy. *J. Adv. Nurs.* 58 (2007) Nr. 2, S. 126-129.
- [7] *Choi, I. S.; Han, E.-R.; Lim, S.-W.; Lim, S.-R.; Kim, J.-N.; Park, S.-Y.; Chae, S.-K.; Lim, H.-H.; Seol, Y.-I.; Won, Y.-H.*: Beta-lactam antibiotic sensitization and its relationship to allergic diseases in tertiary hospital nurses. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2 (2010) Nr. 2, S. 114-122.
- [8] *Condé-Salazar, L.; Guimaraens, D.; González, M. A.; Mancebo, E.*: Occupational allergic contact urticaria from amoxicillin. *Contact Dermatitis* 45 (2001) Nr. 2, S. 109.
- [9] *Filipe, P.; Soares Almeida, R. S.; Guerra Rodrigo, F.*: Occupational allergic contact dermatitis from cephalosporins. *Contact Dermatitis* 34 (1996) Nr. 3, S. 226.
- [10] *Foti, C.; Bonamonte, D.; Trenti, R.; Veña, G. A.; Angelini, G.*: Occupational contact allergy to cephalosporins. *Contact Dermatitis* 36 (1997) Nr. 2, S. 104-105.
- [11] *Gielen, K.; Gossens, A.*: Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 45 (2001) Nr. 5, S. 273-279.
- [12] *Shimizu, S.; Chen, K. R.; Miyakawa, S.*: Cefotiam-induced contact urticaria syndrome: An occupational condition in Japanese nurses. *Dermatology* 192 (1996) Nr. 2, S. 174-176.
- [13] *Gorgievska Sukarovska, B. B.; Turčić, P.; Marasović, D.; Lipozenčić, J.*: Allergic contact dermatitis to antibacterial agents. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 17 (2009) Nr. 1, S. 70-76.
- [14] List of Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings (Stand: Juni 2012). Hrsg.: National Institute for Occupational Safety Health (NIOSH), Atlanta, Georgia, USA. www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/