



FÜR EIN GESUNDES BERUFSLEBEN



BGW

Berufsgenossenschaft
für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege

Impressum

Bewertung monoklonaler Antikörper zum Schutz Beschäftigter

Stand 12/2008

© 2008 Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege – BGW

Autoren

Dr. Gabriele Halsen,

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie
Bonner Str. 337, 50968 Köln

Prof. Dr. Irene Krämer,

Direktorin der Apotheke des Klinikums der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz,
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz

Entstanden als ein Arbeitspapier für den Arbeitskreis
TRGS 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen
zur humanmedizinischen Versorgung“. Leitung: Dr.
Michael Heger; Mitglieder:
Dr. Renate Müller-Barthelmeh, Thomas Brückner,
Dr. Reinhard Diedrich, Priv. Doz. Dr. Udo Eickmann, Iris
Juditzki, Prof. Dr. Irene Krämer, Ingrid Thullner.

– Aktueller Sachstand nach Beratung am 30. Oktober
2008 –

Herausgeber

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege – BGW
Hauptverwaltung
Pappelallee 35/37
22089 Hamburg

Telefon: (040) 202 07 - 0

Telefax: (040) 202 07 - 24 95

www.bgw-online.de

Bestellnummer

EP-BmAk

Inhalt

1	Problemstellung und Methode	6
2	Allgemeine Angaben zur Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit monoklonalen Antikörpern	8
2.1	Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung und die Einstufung nach Gefahrstoffrecht.....	8
2.2	Sicherheitsinformationen für Arzneimittel.....	9
2.3	Bewertungen deutscher und internationaler Arbeitsschutz- sowie pharmazeutischer Institutionen	10
2.4	Weitere Bewertungen	15
2.5	Literaturrecherche	18
3	Stoffspezifische toxikologische Angaben zur Gefährdungsbeurteilung von monoklonalen Antikörpern	21
3.1	Bevacizumab (Avastin®)	21
3.2	Cetuximab (Erbix®)	24
3.3	Panitumumab (Vectibix®, AMG 954)	27
3.4	Trastuzumab (Herceptin®)	31
3.5	Alemtuzumab (MabCampath®).....	36
3.6	Rituximab (MabThera®)	39
3.7	Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®).....	43
4	Fazit	45
4.1	Kriterien für die Einstufung gemäß Anhang VI Richtlinie 67/548/EWG zum Schutz der Beschäftigten	46
4.2	Zuordnung von Einstufungen gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG	47
4.3	Diskussion der Gefährdungsbeurteilung bei beruflicher Exposition....	50
4.4	Schutzmaßnahmen	52
5	Literatur und Quellen	54
6	Anhang	59
6.1	Tabelle: Bewertung der gefährlichen Eigenschaften von monoklonalen Antikörpern des ATC-Code L01XC gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG	59

1 Problemstellung und Methode

Für berufliche Tätigkeiten mit monoklonalen Antikörpern (mAk) bestehen unterschiedliche Auffassungen bezüglich der zu treffenden Schutzmaßnahmen. Für den Arbeitskreis TRGS 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung“ /1/ wurde vor einigen Jahren eine Zusammenstellung der gefährlichen Eigenschaften für die in Deutschland in der Tumortherapie eingesetzten Arzneistoffe erarbeitet /2,3/. Die Bewertung erfolgte für die chemisch definierten, niedermolekularen Arzneistoffe aus den Gruppen L01 und L02 „Antineoplastische Mittel“ des Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Klassifikationssystems der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Erforderlich wurde die Bewertung des Gefährdungspotenzials, da zunehmend monoklonale Antikörper zur antineoplastischen Therapie (ATC Code L01XC) eingesetzt werden.

Nach heutigem Stand sind folgende monoklonale Antikörper zu berücksichtigen: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Rituximab und Gemtuzumab Ozogamicin. Letzterer ist in Deutschland bisher nicht zugelassen, wird aber im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Das in der Gruppe L01XC aufgeführte Edrecolomab hat keine Bedeutung mehr in der Therapie und kann daher unberücksichtigt bleiben. Wie hoch die Anzahl der mAk-Zubereitungen ist, zeigt eine Erhebung, die die BGW 2005 in 130 Apotheken, die Zytostatika zubereiten, durchgeführt hat. Daraus ergibt sich, dass insbesondere Trastuzumab, Rituximab, Cetuximab und Bevacizumab eine Relevanz haben – die Reihenfolge ergibt sich aus der Häufigkeit der Zubereitung. Durchschnittlich werden pro Apotheke jährlich 420 Zubereitungen hergestellt.

Maßgeblich für die zu treffenden Arbeitsschutzmaßnahmen sind gefahrstoffrechtliche Einstufungen und nicht arzneimittelrechtliche Zuordnungen zu den Gruppen „Zytostatika“ oder „antineoplastische Mittel“. Folgende Informationsquellen wurden hinsichtlich der Angaben zu gefährlichen Eigenschaften von mAk systematisch ausgewertet:

- Sicherheitsdatenblätter der Arzneistoffe und Arzneimittel,
- Fachinformationen der Arzneimittel in deutscher Sprache,
- Summaries of Product Characteristics (SPC): von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) genehmigte Fachinformationen für Verschreiber,
- European Public Assessment Reports (EPARs): von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) veröffentlichte wissenschaftliche Diskussion,

- Reviewdaten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA),
- Bewertungen der Hersteller auf Anfrage,
- Daten der deutschen und internationalen Arbeitsschutzorganisationen:
 - Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)
 - Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)
 - National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
 - Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)
 - Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS)
 - International Agency for Research on Cancer (IARC).

Zusätzlich wurden Stellungnahmen deutscher und internationaler Organisationen beziehungsweise Verbände sowie einzelner Fachleute aus dem pharmazeutischen, ärztlichen und toxikologischen Bereich recherchiert oder eingeholt. Ergänzend wurde eine Literaturrecherche durchgeführt.

Das Referat Toxikologie der Arbeitsstoffe der DGUV hat zudem geprüft, ob die Angaben zu den möglichen Eigenschaften der Stoffe aus toxikologischer Sicht nachvollzogen werden können und ob die Überführung in Gefahrstoffbewertungen der gängigen Argumentation im Gefahrstoffrecht entspricht.

Die nachfolgenden Begründungen zur Bewertung der gefährlichen Eigenschaften von monoklonalen Antikörpern wurden im Arbeitskreis TRGS 525 am 30. Oktober 2008 von Fachleuten aus den Bereichen Chemie, Pharmazie, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene diskutiert und verabschiedet. Dieses Arbeitspapier stellt nach Auffassung der Autoren und des Arbeitskreises den derzeit bestverfügbaren Wissensstand zusammen. Ziel ist es, die Stoffe nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung /4/ in Verbindung mit Anhang VI Richtlinie 67/548/EWG /5/ zu bewerten. Die Bewertungen dienen dem Schutz der Beschäftigten am Arbeitsplatz. Sie wurden nach den Prinzipien der Risikominimierung vorgenommen, die nach der Rahmenrichtlinie 89/391/EWG für den Arbeitsschutz verbindlich vorgeschrieben ist /6/. Die Bewertungen sind eine Hilfestellung für den Arbeitgeber, um bei Tätigkeiten mit mAk die für den Arbeitsschutz erforderlichen Maßnahmen für die Beschäftigten treffen zu können. Zur Information der Arbeitgeber und Arbeitnehmer dienen entsprechende Hinweise im Sicherheitsdatenblatt. Das Arbeitspapier stellt eine konkrete Hilfestellung zur Informationsermittlung und Gefährdungsbeurteilung nach § 7 Gefahrstoffverordnung, TRGS 400 und TRGS 525 Nummer 5.2 „Ermittlungspflicht“ dar. Eine zusammenfassende Darstellung bieten die Präsentationen auf den Internetseiten der BGW, die im Rahmen der Diskussion des Arbeitspapiers entstanden sind. Eine Publikation der Ergebnisse ist in Vorbereitung.

2 Allgemeine Angaben zur Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper (mAk) unterscheiden sich in ihrem Gefährdungspotenzial, sodass die Bewertung nur einzeln und nicht einheitlich für die gesamte Gruppe erfolgen kann. Im vorliegenden Arbeitspapier werden die folgenden Abkürzungen aus der Richtlinie 67/548/EWG übernommen: K: Krebserzeugend, M: Erbgutverändernd, R_F: Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit), R_E: Fruchtschädigend (entwicklungsschädigend).

2.1 Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung und die Einstufung nach Gefahrstoffrecht

Nach den international harmonisierten Zulassungsrichtlinien ist für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, zu denen die mAk zählen, die Durchführung von Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität nicht zwingend vorgegeben. Die Bedingungen sind in /7/ definiert. Die Prüfung ist in der Regel nicht erforderlich, weil eine Wechselwirkung mit der DNA oder anderem chromosomalem Material nicht zu erwarten ist. Sofern jedoch konkrete Verdachtsmomente vorliegen, sind abweichend von dem üblichen Vorgehen Untersuchungen erforderlich, zum Beispiel wenn das Zielmolekül des Antikörpers Wachstum und Entwicklung der Zelle beeinflusst. In diesen Fällen wird nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts in der Fach- und Gebrauchsinformation auf derartige Eigenschaften verwiesen /8/. Ähnlich verhält es sich mit der Reproduktionstoxizität, deren Untersuchung im Rahmen der Zulassung gefordert wird. Die entsprechenden Hinweise finden sich in der Fach- und Gebrauchsinformation. Lässt die Zielpopulation der Therapie darauf schließen, dass solche Studien nicht notwendig sind, kann darauf verzichtet werden.

Die im Rahmen der klinischen Prüfung von Arzneimitteln gewonnenen Daten basieren auf der parenteralen Anwendung in therapeutischen Dosen. Die Übertragung der aus der parenteralen Anwendung gewonnenen Erkenntnisse in eine Einstufung nach Gefahrstoffrecht ist nicht unmittelbar möglich. Einstufungsrelevant nach Richtlinie 67/548/EWG sind ausschließlich dermale, orale und inhalative Expositionen, die bei der Zubereitung oder beim Transport entstehen. Nach Anhang VI Richtlinie 67/548/EWG Nummer 4.2.3.3 „Anmerkungen zur Kategorisierung reproduktionstoxischer (fortpflanzungsgefährdender) Stoffe“ muss – selbst wenn in Tierexperimenten eindeutige Wirkungen nachgewiesen wurden – die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen kritisch geprüft werden. Daten aus „nicht geeigneten

Verabreichungswegen“ können dazu führen, dass eine Einstufung in Kategorie 3 oder keine Einstufung angemessen ist. Zudem stehen die nach dem Gefahrstoffrecht vorgesehenen validierten toxikologischen Beurteilungsmethoden für diese Stoffe zurzeit nicht zur Verfügung.

2.2 Sicherheitsinformationen für Arzneimittel

Hierunter fallen Sicherheitsdatenblätter, Fachinformationen, Summaries of Product Characteristics (SPC), Europäische Öffentliche Beurteilungsberichte (EPARs) und Daten der Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten (FDA). Mit Ausnahme der Sicherheitsdatenblätter enthalten diese Unterlagen nur Hinweise auf die Risiken, die für Patienten bei der Anwendung bestehen. Die Angaben im Sicherheitsdatenblatt beziehen sich dagegen auf den Schutz der Beschäftigten, die berufsmäßig mit den Stoffen umgehen. Die stoffbezogenen toxikologischen Angaben sind in Kapitel 3 dargestellt. Hauptinformationsquellen sind das Sicherheitsdatenblatt und die Fachinformation.

Schwangerschaftskategorien

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie hat elf Risikogruppen (Gr 1-11) zur Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft formuliert. Die Zuordnungen der Arzneimittel zu den Risikogruppen werden jährlich aktualisiert und in der Roten Liste veröffentlicht /9/. Sie werden vom Hersteller nach dem aktuellen Stand des Wissens vorgenommen. Die Kategorien dienen nur zur Orientierung, denn es fehlen beispielsweise Hinweise auf Art und Ausmaß einer Gefährdung und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Schädigung auftreten könnte. Zum Teil beruhen die Einstufungen nur auf dem theoretisch begründeten Verdacht auf eine Schädigung. Bei Arzneimitteln der Gruppen Gr 4 - 6 geht man davon aus, dass sie von einer kleinen Anzahl schwangerer Frauen eingenommen wurden und dass sie nach den bisherigen Erfahrungen keine erhöhte Rate an Missbildungen oder andere schwerwiegende Folgen für den Embryo verursachten. Dazu gehören zum Beispiel Arzneimittel, die erst kurzzeitig im Handel sind, und Arzneimittel, deren Indikationsbereich die Anwendung bei einer großen Zahl schwangerer Frauen ausschließt. Die in der vorliegenden Zusammenstellung betrachteten mAk sind den Schwangerschaftsgruppen Gr 5 und Gr 6 zugeordnet.

Gr 5: „Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.“ Zu dieser Gruppe gehören Cetuximab, Alemtuzumab und Rituximab.

Gr 6: „Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.“ Zu dieser Gruppe gehören Bevacizumab und Panitumumab.

Trastuzumab ist während der Schwangerschaft kontraindiziert ohne Angabe einer Schwangerschafts-Chiffre.

In der Stillzeit angewendete Arzneimittel werden den Gruppen La 1 bis La 5 zugeordnet. Sehr viele Pharmaka treten in die Muttermilch über. Die meisten davon allerdings in so geringen Mengen, dass sie in ihren Auswirkungen auf den Säugling zu vernachlässigen sind /9/. Gemäß Roter Liste sind Bevacizumab und Trastuzumab in der Stillzeit kontraindiziert ohne Angabe einer Stillzeit-Chiffre. Cetuximab, Alemtuzumab, Panitumumab und Rituximab sind ebenfalls kontraindiziert oder die Anwendung wird nicht empfohlen mit Angabe der Chiffre La 1: „Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Milch übergeht.“

Die FDA hat 1982 mit den Pregnancy Risk Categories (PRC) ein System zur Risikobeurteilung fötaler Schäden durch Arzneistoffe vorgestellt, das heute weltweit Verwendung findet /10/. Es besteht aus den fünf Risikokategorien A, B, C, D und X. Die in der Tumortherapie eingesetzten mAk fallen unter die Kategorien C und D, die wie folgt definiert sind (überarbeitete Fassung vom 1. April 2002):

C: „Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.“

Dieser Kategorie werden Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Alemtuzumab und Rituximab zugeordnet.

D: „There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).“

Dieser Gruppe werden Trastuzumab und Gemtuzumab Ozogamicin zugeordnet.

Im Gegensatz zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, wie sie für die Zulassung von Arzneimitteln typisch ist, steht bei der Gefährdungsbeurteilung nach dem Gefahrstoffrecht ausschließlich die Risikominimierung beim berufsmäßigen Umgang mit diesen Stoffen im Mittelpunkt. Die oben genannten Schwangerschaftskategorien können daher nur bedingt zur Gefährdungsbeurteilung herangezogen werden, da die Beschäftigten durch den Umgang mit den Arzneimitteln und die Exposition keinen „Nutzen“ haben.

2.3 Bewertungen deutscher und internationaler Arbeitsschutz- sowie pharmazeutischer Institutionen

In Deutschland sind für den Schutz der Beschäftigten bei Tätigkeiten mit Arzneimitteln mit gefährlichen Eigenschaften die Vorgaben der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) sowie der Technischen Regeln für

Gefahrstoffe, wie beispielsweise TRGS 400 "Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen", umzusetzen /11/. Die Details für Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung regelt TRGS 525. Für die hier betrachteten mAk liegen keine Einstufungen nach Gefahrstoffverordnung beziehungsweise nach Anhang I Richtlinie 67/548/EWG vor. Bei nicht ausreichender Datenlage gilt nach TRGS 400 Nummer 4.2:

Abs. 7 (Auszug): „Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung sind Stoffe wie Gefahrstoffe zu behandeln, wenn grundlegende Prüfungen oder Bewertungen von gefährlichen Eigenschaften nicht oder nur teilweise vorliegen:

1. Prüfung auf akute Toxizität,
2. Prüfung auf Hautreizung, Schleimhautreizung,
3. Prüfung auf erbgutveränderndes Potenzial,
4. Prüfung auf Hautsensibilisierung und
5. Bewertung der Toxizität bei wiederholter Applikation (Prüfung oder qualifizierte Bewertung).....“

Abs. 8: „Können die Informationen nach Absatz 7 nicht ermittelt werden, so sind für diese Stoffe bei der Gefährdungsbeurteilung mindestens die Schutzmaßnahmen aufgrund der Eigenschaft

1. gesundheitsgefährlich (R20, 21 oder 22),
2. hautreizend (R38),
3. Verdacht auf Erbgutveränderung (R68) und
4. hautsensibilisierend (R43)

festzulegen. Dies gilt auch für Zubereitungen, wenn das Sicherheitsdatenblatt keine qualifizierten Aussagen zu den gefährlichen Eigenschaften macht (siehe Bekanntmachung 220 "Sicherheitsdatenblatt" Nummer 6.11 Abs. 9).“

Abs. 9: „Neue Stoffe, die in wissenschaftlichen Laboratorien oder für wissenschaftliche sowie produkt- und verfahrenorientierte Forschung und Entwicklung (nach Artikel 3 Nr. 22 der Verordnung (EG) 1907/2006) verwendet werden, sind über die Vorgaben des Absatz 8 hinaus in der Gefährdungsbeurteilung wie giftige Gefahrstoffe zu behandeln, wenn keine Erkenntnisse zu den gefährlichen Eigenschaften vorliegen.“

Nach TRGS 525 Nummer 5.1 Abs. 1 sind krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Arzneimittel entweder legal bereits so eingestufte Stoffe oder auch solche Stoffe, die „aufgrund sonstiger Erkenntnisse des Arbeitgebers so einzustufen wären“.

Luftgrenzwerte: Occupational Exposure Limit values (OEL's) geben die Konzentrationsgrenze für gefährliche Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz an. Sie werden von nationalen Institutionen als verbindliche Luftgrenzwerte

aufgestellt. In den einzelnen Ländern existieren unterschiedliche Arten von OEL's. Beispiele sind die Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW's) in Deutschland, NIOSH Recommended Exposure Limits (REL's), OSHA Permissible Exposure Limits (PEL's), or American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) Threshold Limit Values (TLV's). Für gefährliche Arzneistoffe existieren derzeit keine OEL's, abgesehen von wenigen Ausnahmen:

- Lösliche Platinsalze: OSHA PEL und ACGIH TLV [29 CFR 1910.1000; ACGIH 2003]. Festgelegt auf Basis des sensibilisierenden Potenzials.
- Arsentrioxid: OSHA PEL, NIOSH REL und ACGIH TLV [29 CFR 1910.1018; NIOSH 2004; ACGIH 2003].

Einige pharmazeutische Hersteller legen risikobasierte OEL's für die Tätigkeit im eigenen Unternehmen fest. Zum Teil werden diese Werte auch in Sicherheitsdatenblättern veröffentlicht. Die Kriterien, die die Hersteller zur Ableitung der Werte anwenden, sind jedoch nicht einheitlich.

International Agency for Research on Cancer

Die International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon, Frankreich) nimmt wissenschaftliche Bewertungen für krebserzeugende Stoffe vor. Keiner der mAk ist nach IARC gelistet.

National Institute for Occupational Safety and Health

Das National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) der USA sammelt Daten zur potenziellen Toxizität und zu Gesundheitsgefährdungen, unter anderem auch für hochwirksame Arzneistoffe und biotechnologisch hergestellte Arzneistoffe. Darüber hinaus wurde ein Leitfaden zur Bewertung der Exposition und zu Schutzmaßnahmen für diese Stoffgruppen erarbeitet /12/. Bei der Definition von gefährlichen Arzneistoffen stützt sich das NIOSH auf die Definition der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) von 1990 /13/. Die Kriterien sind:

1. Genotoxizität (zum Beispiel Mutagenität, Klastogenität in Kurzzeit - Testsystemen),
2. Karzinogenität bei Tieren oder Menschen bzw. beiden Spezies, veröffentlicht von der IARC,
3. Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität in Tierstudien oder bei behandelten Patienten,
4. Nachweis ernster Organtoxizität oder anderer Toxizität bei geringer Dosierung in Tiermodellen oder bei behandelten Patienten.

Zusätzlich müssen – um die Belastung der Beschäftigten zu bewerten – physikalische Eigenschaften der Arzneimittel, wie flüssig oder fest beziehungsweise wasserlöslich oder fettlöslich, berücksichtigt werden. Für die biotechnologisch hergestellten Arzneistoffe sind die Toxizitätskriterien der ASHP nach Auffassung des NIOSH nicht ausreichend. Viele biotechnologisch

hergestellte Arzneistoffe haben eine selektive Wirkung auf Zielstrukturen im Körper. Für den Patienten toxische Stoffe müssen nicht immer auch ein Risiko für das Personal im Gesundheitsdienst darstellen. NIOSH hat in die Definition von gefährlichen Stoffen das Kriterium der therapeutischen Dosis mit aufgenommen. Da dieser Vorschlag noch diskutiert wird, dient er zunächst der Orientierung und ist in den unten genannten Listen des NIOSH noch nicht umgesetzt. Resultiert aus einer täglichen therapeutischen Dosis von 10 mg oder einer Dosis von 1 mg/kg pro Tag im Laborversuch an Tieren eine ernsthafte Organ-, Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität, werden in der pharmazeutischen Industrie OEL's von weniger als 10 µg/m³ festgelegt /14,15,16/. Hilfsweise könnten derart evaluierte OEL's als Kriterium für eine Bezeichnung des Stoffes als gefährlicher Arzneistoff herangezogen werden.

NIOSH hat gefährliche Arzneistoffe, bei denen Beschäftigte im Gesundheitswesen besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten müssen, beispielhaft aufgelistet. Die Liste wird jährlich überarbeitet und im Internet veröffentlicht. Neuaufnahmen werden im Rahmen einer Anhörung diskutiert /12,17,18,19/. Kritikpunkte an dem Verfahren beziehen sich auf die mangelnde Transparenz, die fehlende wissenschaftliche Basis und die zum Teil uneinheitliche Bewertung der Stoffe. Neben den intrinsischen Eigenschaften der Stoffe sollten die beruflichen Expositionswege und die Bioverfügbarkeit als wesentliche Kriterien der Bewertung einfließen. Es wird dafür plädiert, die Zuordnung von mAk in einem Fachgremium zu prüfen beziehungsweise aus der entsprechenden Liste zu entfernen, da sie bei beruflicher Exposition nicht als gefährliche Stoffe anzusehen sind. MAK werden therapeutisch in mehreren 100 mg Dosierungen eingesetzt, während am Arbeitsplatz eher ng bis µg-Konzentrationen zu erwarten sind. Die Stellungnahmen verschiedener Hersteller und Institutionen zeigen in folgenden Punkten eine einheitliche Bewertung der mAk /17/:

Während die traditionellen, antineoplastisch wirksamen Stoffe mit der DNS wechselwirken, greifen mAk auf der Zelloberfläche an.

Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes wird die Wahrscheinlichkeit, dass mAk über die intakte Haut oder über die Atemwege aufgenommen werden, als extrem gering eingeschätzt. Eine toxische Wirkung bei oraler Aufnahme ist unwahrscheinlich. Es wird angenommen, dass die berufliche Exposition praktisch auf Unfallereignisse wie Stichverletzungen mit kontaminierten Kanülen oder auf die Aufnahme über vorgeschädigte Haut beschränkt ist.

Die Bioverfügbarkeit beim Einatmen kann bei Stoffen mit hohem Molekulargewicht sehr begrenzt sein, ausgenommen es werden gezielt spezielle Aerosolgrößen erzeugt oder Penetrationsverstärker eingesetzt. Bei der Bewertung der inhalativen Exposition stützen sich die Hersteller mehrfach auf ein von Blink erarbeitetes Konzept zur beruflichen Exposition gegenüber mAk /20/. Relevant sind demnach Flüssigkeiten, Aerosole und Stäube. Wesentliche Aussagen des Autors sind:

- Wegen der großen Oberfläche und der dünnen Epithelschicht ist von allen Aufnahmepfaden nur die Aufnahme über die Alveolen von Bedeutung.
- Nur Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser $< 2,5 \mu\text{m}$ sollen in die Alveolen gelangen. Hierzu merkt der Arbeitskreis an, dass diese Sichtweise im Widerspruch zur europäischen Norm EN 481 steht. Der aerodynamische Durchmesser der Partikel der alveolengängigen Fraktion liegt nach EN 481 bei maximal $10\text{-}15 \mu\text{m}$ /21/. Die Partikelgröße gibt Hinweise zur Depositionswahrscheinlichkeit. MAk sind nach den anzuwendenden europäischen Konventionen und grundsätzlichen Überlegungen zur Depositionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der aerodynamisch wirksamen Partikelgröße daher zumindest teilweise alveolengängig. Zur Frage, welche Partikelgrößen zu erwarten sind, liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Da es sich um flüssige Partikel handelt, mit einem für die Verdunstung relevanten Dampfdruck, dürfte für einen Teil der Partikel durch die Verkleinerung des Durchmessers eine höhere Wahrscheinlichkeit der alveolären Deposition bestehen.
- Nach dem amerikanischen Arzneibuch (USP) sollen zur inhalativen Anwendung von Arzneimitteln Partikel $< 5 \mu\text{m}$ erzeugt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass Partikel $< 5 \mu\text{m}$ und $> 2,5 \mu\text{m}$ auch alveolengängig sind.
- Es liegen Untersuchungen an unterschiedlichen Tieren zur Bioverfügbarkeit von mAk durch Inhalation und durch tracheales Einflößen vor. Die Bioverfügbarkeit liegt danach bei Stoffen mit hohem Molekulargewicht ($>100 \text{ kDa}$), wie es mAk aufweisen, maximal bei 5 Prozent /22/.
- Sofern sich die berufliche Exposition nur noch auf einzelne Unfallereignisse beschränken lässt, müsste das dann verbleibende Gesundheitsrisiko für alle Stoffe untersucht werden. Aus der klinischen Therapie ist bekannt, dass die Stoffe eine mehrfache Dosierung erfordern, um Effekte zu zeigen.

National Health System in Großbritannien

Unter Federführung des National Health System (NHS) Pharmaceutical Quality Assurance Committee und in Abstimmung mit dem Pharmaceutical Aseptic Services Committee und der British Oncology Pharmacy Association (BOPA) wurde erstmals 2001 eine Leitlinie zur Handhabung von monoklonalen Antikörpern publiziert und 2005 aktualisiert /23/. Insbesondere wird auf das theoretische Risiko einer Sensibilisierung, vor allem bei murinen Antikörpern, hingewiesen. In der Praxis wurde diese Wirkung beim Personal bisher jedoch nicht festgestellt. Zum Schutz der Beschäftigten und zum Schutz der Patienten werden im Sinne einer nach eigenen Angaben pragmatischen Handlungsanleitung folgende Maßnahmen empfohlen:

- Die in Apotheken üblichen Standards für eine aseptische Zubereitung werden eingehalten.
- Es werden validierte Reinigungsverfahren angewendet.
- Kreuzkontaminationen werden durch spezielle Maßnahmen vermieden.
- Zusätzlich werden die spezifischen gefährlichen Eigenschaften der einzelnen mAk beachtet, wenn Schutzmaßnahmen festgelegt werden.

Internationale Vereinigung für Soziale Sicherheit

Die Sektion „Gesundheitswesen“ der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS), Arbeitsgruppe Arbeitsstoffe, in der die Schweiz, Frankreich, Griechenland und Deutschland vertreten sind, beabsichtigt zurzeit nicht, die Toxizitätsbewertung von mAk aufzugreifen.

Alle Institutionen sammeln zurzeit noch Daten. Die toxikologischen Daten sind oft unvollständig oder nicht erhältlich. Sofern der Wirkmechanismus annehmen lässt, dass ein Zusammenhang mit einer toxischen Wirkung besteht, wird empfohlen, die Stoffe wie gefährliche Arzneistoffe zu behandeln bis entsprechende Daten verfügbar sind, die dies ausschließen.

2.4 Weitere Bewertungen

Universitätsklinikum Genf

In einer Projektarbeit der Apotheke des Universitätsklinikums Genf werden mAk als nicht mutagen und nicht kanzerogen bewertet. Die Teratogenität sei nicht ausreichend untersucht. Das Risiko der Aufnahme über die Haut sei wegen der Größe der Moleküle extrem unwahrscheinlich. Das Risiko einer Sensibilisierung durch Hautkontakt mit humanisierten Antikörpern sei sehr gering. Es könnte eventuell bei murinen Antikörpern Bedeutung haben. Die Autoren aus Genf empfehlen folgende Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit mAk: Besondere Schutzmaßnahmen für schwangere Frauen, ansonsten sollten die Mitarbeiter lange Handschuhe bei der Zubereitung und beim Handling von mAk tragen. Darüber hinausgehende spezielle Schutzmaßnahmen werden nicht empfohlen /24/.

Georg-August-Universität Göttingen

In einer Stellungnahme der Abteilung für Arbeits- und Sozialmedizin der Georg-August-Universität Göttingen /25/ wird ausgeführt, dass monoklonale Antikörper keinerlei gemeinsame Strukturen mit bekannten gentoxischen, promovierenden oder kanzerogenen Stoffen aufweisen. Wechselwirkungen mit DNS sind nicht bekannt. Werden monoklonale Antikörper erzeugt, die sich gegen die DNS oder RNS richten, müsste allerdings eine gesonderte Gefährdungsanalyse erfolgen. Kanzerogene Eigenschaften monoklonaler Antikörper, die nicht gegen die DNS gerichtet sind, sind unwahrscheinlich. Zur weiteren Absicherung wird der Vorschlag gemacht, exemplarisch an einem

monoklonalen Antikörper die kanzerogene Wirkung in einer chronischen tierexperimentellen inhalativen Studie zu untersuchen. Hierzu merkt der Arbeitskreis an, dass die oben genannte Schlussfolgerung nur für den genotoxischen Mechanismus einer kanzerogenen Wirkung zulässig ist, dagegen liegen über mögliche epigenetische kanzerogene Wirkungen bisher keine Kenntnisse vor. So wirkt Benzol unter anderem auch über die Hemmung eines Enzyms kanzerogen.

Hautreizende oder -sensibilisierende Eigenschaften und eine Penetration über die Haut sind auf Basis einfacher Betrachtungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen unwahrscheinlich.

Zu berücksichtigen ist insbesondere eine mögliche inhalative Aufnahme, da lyophilisierte Proteine sehr leicht verwirbeln und so in die Atemluft gelangen können. Wegen der großen Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern kann nach inhalativer Aufnahme eine systemisch toxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Zudem können atemwegssensibilisierende Eigenschaften nicht ausgeschlossen werden.

Nach Einschätzung des Autors erscheinen Sicherheitsmaßnahmen wie das Tragen einer entsprechend ausgelegten Staubmaske und das Abfüllen in einer Sicherheitswerkbank nach DIN 12980 /26/ ausreichend. Um eine unbeabsichtigte orale Aufnahme oder unvorhersehbare Reaktionen auf der Haut zu vermeiden, sollten auch Handschuhe getragen werden.

Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen

Wie in einem Vortrag dargestellt wurde, gewinnt die Therapie mit mAk zunehmend an Bedeutung. Es wird geschätzt, dass in Deutschland derzeit jährlich etwa 300.000 bis 400.000 Einzelanwendungen mit monoklonalen Antikörpern stattfinden. Toxikologisch relevant für Beschäftigte, die mit mAk arbeiten, sind die inhalative und die orale Aufnahme, insbesondere bei der Zubereitung aus Pulvern oder durch Aerosolbildung bei Druckausgleichsprozessen, wie zum Beispiel beim Durchstoßen eines Septums mit einer Kanüle. Eine transdermale Aufnahme ist eher unwahrscheinlich. MAk sind nicht konserviert. Daher müssen die üblichen Maßnahmen für aseptische Zubereitungen getroffen werden. Die genauen Wirkungsmechanismen der mAk sind bisher nur in Ansätzen geklärt. Bei den unerwünschten Wirkungen stehen Sensibilisierungen nicht im Vordergrund, da die Antikörper humanisiert und strukturell weitgehend identisch mit dem humanen Material sind /27/.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

In einer Stellungnahme des Referats Toxikologie der Arbeitsstoffe der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung wird ausgeführt, dass nicht mit einer relevanten perkutanen Resorption vom mAk zu rechnen ist. Nach oraler Aufnahme ist eine proteolytische Verdauung zu erwarten. Die theoretische

Möglichkeit einer inhalativen Aufnahme ist jedoch zu berücksichtigen /28/. Neueren Publikationen zufolge können auch größere Polypeptide über die Lunge in den Blutkreislauf gelangen /29,30/. Gestützt wird dies durch den Hinweis eines Herstellers. Demnach ist in Analogie zu anderen immunmodulatorischen Proteinen zu erwarten, dass der Wirkstoff Alemtuzumab über die Lunge resorbiert wird und dies damit ein relevanter Aufnahmeweg ist. Bei der inhalativen Aufnahme kann es, wie bei der intravenösen Verabreichung, im Patienten zu einer Verteilung in die Extrazellulärflüssigkeit und im Plasma kommen /31/. Im Extremfall könnten daher bei inhalativer Aufnahme ähnliche toxikologische Effekte wie nach intravenöser Verabreichung auftreten. Vor diesem Hintergrund – und solange keine anderen Erkenntnisse vorliegen – wird es aus toxikologischer Sicht für durchaus legitim gehalten, Einstufungen aufgrund von Ergebnissen aus Intravenös-Studien vorzunehmen. Inhalativ erscheint darüber hinaus eine Sensibilisierung nicht unwahrscheinlich, wenn auch die allergisierende Potenz bei „humanisierten“ Antikörpern möglicherweise niedrig ist /28/.

Roche Pharma

Nach Aussage von Roche Pharma kann für die Abschätzung der inhalativen Exposition zumindest für Trastuzumab, Rituximab und Bevacizumab von der Existenz einer Effekt-Schwelle und damit von einer darunter liegenden sicheren Dosis ausgegangen werden. Nach eigenen Modellberechnungen treten bei ungeschützter Zubereitung von mAk-Infusionen maximal Aerosolkonzentrationen im dreistelligen Mikrogramm-Bereich für die Dauer von Sekunden auf. In den Aerosoltröpfchen liegt der Wirkstoff in verdünnter Form vor. Die Randbedingungen wurden unter anderem aus Messungen beim Pipettieren mit mAk im Labor abgeleitet und es wurde ein „sichtbares Aerosol“ angenommen. Als Aufnahmeweg kommen nur die Schleimhäute des Atemtraktes in Betracht. Die inhalative Bioverfügbarkeit von großen Polypeptiden und von Proteinen ist schlecht. Als Worst Case wird von 1-5 Prozent ausgegangen, bei besonders großen mAk liegen die Zahlen noch darunter. Umfassende Daten zur inhalativen Bioverfügbarkeit von Polypeptiden und Proteinen fehlen jedoch. Roche Pharma liegen bis heute keinerlei Erkenntnisse über gesundheitliche Beeinträchtigungen von Beschäftigten vor, die auf die Exposition gegenüber mAk zurückzuführen sein könnten /32/. Roche-Pharma sind auch keine Fälle beruflicher Allergien auf monoklonale Antikörper bekannt. Einer vertraulichen Studie zufolge sind in der gesamten Biotech-Industrie bisher keine allergischen Symptome bei Tätigkeiten mit mAk aufgetreten /33/.

Weitere Stellungnahmen

Monoklonale Antikörper wirken auf zellulärer Ebene. Eine direkte Wechselwirkung mit der DNS, wie dies von anderen zytotoxischen Stoffen bekannt ist, ist nicht zu erwarten. Daher ist weniger eine karzinogene Wirkung anzunehmen, sondern eher eine Wirkung durch Einschränkung der Immunabwehr /34/. Die monoklonalen Antikörper sind den herkömmlichen Zytostatika toxikologisch nicht gleichzustellen /8,35/.

Nach Auffassung verschiedener Fachleute ist bei intakter Barrierefunktion eine Resorption durch die Haut, sofern sie überhaupt stattfindet, als äußerst gering einzuschätzen. An Schleimhäuten könnte eine transzytotische Aufnahme postuliert werden (in umgekehrter Richtung wie die Sekretion der IgA-Antikörper im Nasen-Rachenraum) oder wie für die EGF-Rezeptoren belegt, die endozytotische Aufnahme in die Mukosazelle. Dazu müsste die Lösung mit der Schleimhaut in Kontakt kommen /35,36/. Das Resorptionsverhalten von IgG an Schleimhäuten des Vaginalbereiches wurde bei Mäusen mit radioaktiv markiertem IgG untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass Antikörper resorbiert werden /37/.

In Großbritannien sind bisher keine Daten zu Belastungen des Personals erhoben worden. Da eine immunologische Wirksamkeit der Stoffe bekannt ist, wird eine Gefährdungsbeurteilung gefordert. In der Regel werden die mAks in Isolatoren und getrennt von anderen Produkten mit jeweiliger Zwischenreinigung gehandhabt /34/. Die Zubereitung der monoklonalen Antikörper hat aseptisch und gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation des Herstellers zu erfolgen, da nur dadurch gewährleistet ist, dass das Produkt die in der Zulassung nachgewiesene Qualität aufweist. Hieraus ergeben sich bereits die notwendigen Schutzmaßnahmen. Zusätzlich werden mAks intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht, um wirksame Plasmaspiegel zu erreichen. Dabei bestehen für die Beschäftigten nach /8/ in der Regel keine reproduktionstoxischen Risiken. Generell, also auch für Arztpraxen, werden im Umgang die "üblichen Vorsichtsmaßnahmen im Laborbetrieb" empfohlen, wie Arbeitskittel, Latexhandschuhe, Laborbrille. Für Zubereitungen für die parenterale Anwendung ist eine Laminar Flow Box gefordert /35/. Nach den Leitlinien zur Qualitätssicherung in Apotheken muss die Zubereitung von Parenteralia unter aseptischen Bedingungen in Sicherheitswerkbänken erfolgen /38,39/.

2.5 Literaturrecherche

In einer internationalen Literaturrecherche wurden die Datenbanken Medline, Embase, der toxikologische Teil von Biosis, Meditec, eine Auswahl von amerikanischen OSH-Datenbanken, die im DGUV auf CD-Rom zur Verfügung stehen, sowie die Datenbank der BAuA ausgewertet. Gesucht wurde im Zeitraum von 2000 bis April 2008 nach folgenden Begriffen:

- Schwangerschaft in Zusammenhang mit Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Rituximab und Gemtuzumab Ozogamicin bzw. Avastin, Erbitux, Vectibix, Herceptin, MabCampath, MabThera, Mylotarg,
- Krebserzeugend, erbgutverändernd, reproduktionstoxisch (fruchtschädigend, fortpflanzungsgefährdend), sensibilisierend in Zusammenhang mit Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Rituximab und Gemtuzumab

Ozogamicin bzw. Avastin, Erbitux, Vectibix, Herceptin, MabCampath, MabThera, Mylotarg,

- Handhabung von monoklonalen Antikörpern in Zusammenhang mit Krankenhaus, Apotheke, onkologische Arztpraxis, veterinärmedizinischer Bereich,
- Monoklonale Antikörper und Beschäftigte,
- Monoklonale Antikörper und Gefährdungsbeurteilung oder Gefährdungspotenzial,
- Monoklonale Antikörper in Zusammenhang mit inhalativer oder dermalen Exposition beziehungsweise Aufnahme.

Zum Thema Exposition und zum Gefährdungspotenzial der Beschäftigten wurden nur wenige Veröffentlichungen gefunden /40,41,42,43,44/. Es existieren bisher keinerlei spezifische Daten zum potenziellen Risiko von Beschäftigten im Gesundheitsdienst, die geringfügig, aber über lange Zeiträume hinweg, gegenüber monoklonalen Antikörpern exponiert sind. Auch Langford et al. kommen zu diesem Ergebnis /42/. Die bei der Literaturrecherche am häufigsten erzielten Treffer beziehen sich auf die Reproduktionstoxizität und hier insbesondere auf Trastuzumab. Ergebnisse der Literaturrecherche, die sich auf bestimmte mAk beziehen, werden in Kapitel 3 dargestellt. In der gefundenen Literatur finden sich folgende allgemeine Aussagen:

Grundsätzlich können Biopharmazeutika wie auch andere Arzneimittel das Potenzial haben, den Fötus zu schädigen. Beispielhaft werden mögliche fruchtschädigende Eigenschaften von monoklonalen Antikörpern und Tyrosine-Kinase-Inhibitoren diskutiert. Es wird darauf hingewiesen, dass der heute beim Menschen als fruchtschädigend bekannte Arzneistoff Thalidomid seinerzeit im Tierversuch keine entsprechende Wirkung zeigte. Bis weitere Daten vorliegen, sollten monoklonale Antikörper daher nur nach besonders sorgfältiger Indikationsstellung in der Schwangerschaft angewendet werden /45/.

Es wird geschätzt, dass in den nächsten 20 Jahren 20 Prozent der neuen Therapeutika biologische Stoffe sein werden. Die reproduktionstoxischen Eigenschaften von mAK müssen besonders untersucht werden, da der Fötus gegenüber hohen Konzentrationen exponiert sein kann. Dies ist unter anderem im aktiven Transport von IgG in die Plazenta begründet sowie durch die lange Halbwertszeit von mAk im Plasma von mehr als 10-14 Tagen, bei wiederholter wochenlanger Dosierung /46/.

Die Durchführung der Sicherheitsbewertung für diese Arzneimittel ist hinsichtlich bestimmter Endpunkte bisher nicht standardisiert. Studien zur Untersuchung der Genotoxizität sind für die meisten biotechnologisch hergestellten Pharmazeutika nicht möglich und haben für mAk auch keine Relevanz /47/.

MAk können allergische und immunologische Reaktionen hervorrufen. Eine Reihe von Fragen ist bislang unbeantwortet. Zum Beispiel: Wirken mAk bei immunsupprimierten Patienten anders als bei immunkompetenten Beschäftigten? Oder: Wie läuft die Verstärkung des Immunsystems in Form eines Zytokinsturms ab? Zytokinausschüttung wird auch bei Alemtuzumab und Rituximab gefunden /42,48/.

Langford et al. /42/ weisen zusätzlich darauf hin, dass bei einem durch die Tätigkeit mit mAk sensibilisierten Beschäftigten auch die Möglichkeit besteht, dass eine spätere möglicherweise erforderliche Therapie mit diesen mAk wegen vorheriger Sensibilisierung eine geringere Wirkung zeigt.

Das allergene Potenzial von mAk steigt mit dem Anteil an Fremdprotein. Bei Tätigkeiten mit nicht humanisierten Antikörpern sind aufgrund der sensibilisierenden Eigenschaften besondere Maßnahmen zu treffen /42,49/. Aufgrund der Zusammensetzung lassen sich mAk in vier Gruppen einteilen, die sich auch in der Nomenklatur widerspiegeln /50/:

- Maus, 100 Prozent Mausprotein: Endung –omab,
- chimär, ~34 Prozent Mausprotein: Endung –ximab, zum Beispiel Cetuximab, Rituximab,
- humanisiert, ~10 Prozent Mausprotein: Endung –zumab, zum Beispiel Bevacizumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Gemtuzumab Ozogamicin,
- voll human, 100 Prozent humanes Protein: Endung –mumab, zum Beispiel Panitumumab.

Langford et al. /42/ bilden hieraus einen Score für das sensibilisierende Potenzial. Der Score ist Bestandteil eines Instrumentes zur Risikobewertung bei Tätigkeiten mit mAk in der klinischen Anwendung. Mit einem weiterem Score wird das toxikologische Potenzial bewertet. In dem vorgeschlagenen System werden beide Scores für die Gefährdungsbeurteilung addiert. Zusätzlich wird das therapeutische Risiko nach den Kriterien der National Patient Safety Agency (NPSA) in die Bewertung mit aufgenommen /40/. Solange keine anderen Beurteilungen für mAk vorliegen, dient das Ergebnis dazu, eine Einteilung in zwei Gruppen vorzunehmen:

- Gruppe 1: Monoklonale Antikörper, die aufgrund ihres hohen Gefährdungspotenzials ausschließlich in Apotheken oder anderen professionellen Einrichtungen zubereitet werden sollten.
- Gruppe 2: Monoklonale Antikörper, die aufgrund ihres geringeren Gefährdungspotenzials in klinischen Bereichen selbst zubereitet werden können.

Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Gemtuzumab, Rituximab und Trastuzumab werden nach diesem System der Gruppe 1 zugeordnet. Panitumumab wurde nicht bewertet.

Zurzeit werden mit monoklonalen Antikörpern neue Methoden zur Behandlung von Atemwegserkrankungen erprobt, bei denen die Stoffe vernebelt werden /51/.

3 Stoffspezifische toxikologische Angaben zur Gefährdungsbeurteilung von monoklonalen Antikörpern

3.1 Bevacizumab (Avastin®)

Hersteller: Roche-Pharma und Genentech

Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. Plazentagängig.

Das Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab/ml. Dies entspricht 2,5 Gewichtprozent.

Wirkmechanismus

Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor, VEGF) und neutralisiert diesen (Fachinfo 5.1). Daraus resultiert eine reduzierte Vaskularisierung von Tumoren, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 5 mg/kg Körpergewicht einmal alle 14 Tage. Ausgehend von einem Körpergewicht von 70 kg beträgt die empfohlene Tagesdosis für Bevacizumab 350 mg.

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Angaben: SDB Bevacizumab, 8.4.2005. Roche-Pharma.

Reproduktionstoxizität: Teratogen und embryotoxisch bei intravenöser Applikation beim Kaninchen. Sollte in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn der therapeutische Nutzen das bestehende Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Chronische Toxizität: LOAEL 2 mg/kg/w intravenös; Javaneraffe; 26 Wochen

Dem Hersteller liegen keine Erkenntnisse vor, aus denen sich die Notwendigkeit einer Einstufung nach Gefahrstoffverordnung ableiten ließe /33/.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Roche-Pharma, Mai 2007

Alle Angaben beruhen auf der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis.

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und karzinogenen Potenzials durchgeführt (Fachinfo 4.6 und 5.3).

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Es liegen keine Angaben über die Anwendung von Avastin® bei Schwangeren vor. Bei Applikation beim Kaninchen wirkt der Stoff embryotoxisch und teratogen (Missbildungen). Bevacizumab steht daher in Verdacht, schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen (4.6). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu sechs Monate nach der Therapie Kontrazeptiva verwenden (4.). Es wurden keine speziellen Studien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses auf die Fruchtbarkeit durchgeführt. In Toxizitätsstudien bei Tieren wurden bei wiederholter Verabreichung negative Auswirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit festgestellt (5.3).

Muttermilch: Es ist nicht bekannt, ob Bevacizumab in die Muttermilch übergeht. Mütterliches IgG kann in die Milch übertreten. Aus Vorsichtsgründen dürfen Patienten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung nicht stillen (4.6).

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Bevacizumab fördert das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (FDA).

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Aus Sicht des Herstellers bestehen bei den extrem geringen oder auch fehlenden beruflichen Expositionen keine Bedenken bezüglich Mutagenität und Kanzerogenität /33/. Daten zur Karzinogenität beim Tier oder Menschen (FDA) existieren nicht. Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Nach Barth /43/ ist eine fruchtschädigende Wirkung vom Wirkmechanismus her wahrscheinlich. In Studien an Ratten wurden teratogene Effekte beobachtet. Frauen sollten bis zu 20 Tage nach der Behandlung Kontrazeptiva verwenden /FDA/.

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): C
- Risikogruppe nach Roter Liste: kontraindiziert Gr 6

Ergebnis der Literaturrecherche: Bisher liegen keine Veröffentlichungen zur Anwendung von Bevacizumab während einer Schwangerschaft vor. Unter der Anwendung von Bevacizumab treten eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie und Proteinurie (keine Grad 4 Proteinurie) auf. Schwangere Patientinnen, die

mit Bevacizumab behandelt werden, sollten diesbezüglich strengstens überwacht werden. Präeklampsie (Ödeme, Hypertonie, Proteinurie), eine häufige Schwangerschaftskomplikation, wird auf die Hemmung der VEGF Signaltransduktion zurückgeführt. Schwangere, die Bevacizumab ausgesetzt sind oder waren, sollten auf Präeklampsie-ähnliche Symptome hin überwacht werden /45/. Zwei weitere Beiträge /52,53/ verweisen auf die Gefahr toxischer Wirkungen auf die Patienten und auf die Gefahr einer Fruchtschädigung, unter anderem auch bei der intraokularen Anwendung zur Behandlung der Makuladegeneration. Schwangerschaftstest und Kontrazeptiva sind dringend erforderlich.

Sensibilisierende Eigenschaften: Sensibilisierungen treten bei der parenteralen Anwendung auf, führen aber nur selten zu Symptomen und zum Abbruch der Therapie. Roche Pharma sind keine Fälle beruflicher Allergien auf monoklonale Antikörper bekannt /33/. Da es sich um einen humanisierten Antikörper handelt, wird von einem geringen Sensibilisierungspotenzial ausgegangen.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff erfüllt die NIOSH-Kriterien für gefährliche Arzneistoffe und ist in der Liste „New FDA drugs and warnings fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006“ /18/ mit folgenden Angaben aufgeführt:

- Kanzerogenität: nicht untersucht
- Genotoxizität: nein
- Reproduktionstoxizität: ja
- Organ-Toxizität bei geringer Dosierung: ja

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen.

K: -; M: -;

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Grenzwert (Roche) Luft: Kategorie 1 (Roche-Konzernrichtlinie K1¹, Anhang 3): IOEL² > 100 µg/m³

Nach einem firmeninternen gefährdungsbezogenen Klassifikationssystem wird der Stoff der niedrigsten von vier Kategorien zugeordnet. Bei der Handhabung sind bereits geringfügige Maßnahmen zur Rückhaltung des Stoffes ausreichend /33/. Nach Angaben des Herstellers existieren keine firmeninternen Arbeitsplatzrichtwerte für die inhalative Exposition.

Atemschutz: im Normalfall nicht erforderlich

Handschutz: Schutzhandschuhe, zum Beispiel aus Neopren, Nitril- oder Butylkautschuk

Augenschutz: Schutzbrille

3.2 Cetuximab (Erbix®)

Hersteller: Merck, ImClone, Bristol-Myers Squibb

Erbix ist seit 2004 in der EU und in den USA zugelassen.

Monoklonaler chimärer IgG1 Antikörper. Plazentagängig.

Das Konzentrat enthält 5 mg Cetuximab/ml. Dies entspricht 0,5 Gewichtsprozent.

Wirkmechanismus

Cetuximab ist spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal-Growth-Factor-Receptor EGFR) gerichtet. Cetuximab bindet an den EGFR, blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors (Fachinfo 5.1). Der EGFR ist an der fetalen Entwicklung beteiligt (Fachinfo 4.6).

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 250 mg/m² Körperoberfläche einmal pro Woche. Ausgehend von einer Körperoberfläche von 1,8 m² beträgt die empfohlene Tagesdosis für Cetuximab 450 mg.

¹ Roche Health Hazard Classification System: Category 1: no or slight hazard. Compounds for which a laboratory or production facility with limited containment will generally be acceptable. For solids, the IOEL for category 1 is >100 µg/m³.

² IOEL: International Occupational Exposure Level (nicht zu verwechseln mit limit values)

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Angaben: SDB Erbitux, 5/2006, Merck-Pharma.

Abschnitt 3: Kein gefährliches Produkt im Sinne der Richtlinie E 67/548/EWG.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Merck-Pharma, Februar 2007

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Zum kanzerogenen Potenzial von Cetuximab wurden keine formalen Langzeitstudien durchgeführt. Präklinische Daten zur Gentoxizität und lokalen Verträglichkeit nach unbeabsichtigtem Gebrauch über nicht vorgesehene Verabreichungswege ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (5.3).

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Abklärung einer eventuellen Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität oder des teratogenen Potenzials vor. Auch fehlen hinreichende Daten von schwangeren Frauen oder stillenden Müttern. Vom Wirkungsmechanismus her ist eine embryotoxische Wirkung anzunehmen. Es wird dringend empfohlen, Erbitux während der Schwangerschaft nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt (4.6, 5.3).

Muttermilch: Da nicht bekannt ist, ob Cetuximab in die Muttermilch übertritt, sollten Frauen während der Therapie nicht stillen (4.6).

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Unter Therapie mit Erbitux verstärkt die Einwirkung von Sonnenlicht jede Hautreaktion (FDA).

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Es liegt keine IARC-Einstufung vor. In einem wissenschaftlichen Vortrag wurde darüber berichtet, dass es bei Tierversuchen mit Cetuximab Rezeptor-vermittelt zur Tumorgenese kommen kann. Die Hemmung des EGFR-Rezeptors führt bei Ratten zu Leberkarzinomen /54/. Nachfrage und Literaturrecherche hierzu waren erfolglos. Merck-Pharma verweist darauf, dass toxikologische Untersuchungen in Nagetieren mit Einzeldosen und mehrfacher Gabe von Cetuximab keine signifikanten toxischen und pharmakologischen Effekte auf diese Spezies zeigten. Da der chimäre Antikörper Cetuximab keine Kreuzreaktionen in Nagetieren zeigt, stellen Nagetiere kein relevantes Modellsystem für Toxizitätsuntersuchungen dar /55/ (Quelle: ImClone Systems. Serology report of rat acute toxicity and pharmacokinetics of C225 in albino rats. Report No. ARBC0294-09, September 28, 1994. ImClone Systems. Serology report of 28-day rat subacute toxicity and pharmacokinetics of C225 in albino rats. Report No. ARFC0294-10, September 29, 1994). Der Hinweis wird daher nicht weiter berücksichtigt.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Nach Barth /43/ ist eine fruchtschädigende Wirkung vom Wirkmechanismus her wahrscheinlich. Der Hersteller Merck-Pharma stellt dazu fest, dass keine konkreten Beobachtungen von R_E/R_F-Wirkungen gemacht wurden. IgG1-Antikörper sind plazentagängig, weshalb Cetuximab potenziell die Eigenschaft hat, von der Mutter auf den Fetus übertragen zu werden. Der Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) spielt eine Rolle in der pränatalen Entwicklung. Und er ist möglicherweise essentiell für eine normale Organentwicklung, die Zellproliferation und Zelldifferenzierung des sich entwickelnden Embryo. Eine Studie mit Primaten weist auf eine mögliche Erhöhung der Abortinzidenz durch Cetuximab hin. Cetuximab wurde in dieser Studie im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser nachgewiesen. Es liegen keine Studien zur Überprüfung der Fruchtschädigung am Menschen vor. Schwangere sollten aus Vorsichtsgründen nicht exponiert sein.

Es liegen keine Daten vor, ob Cetuximab die Fertilität beeinträchtigt. Allerdings wurde in einer Toxizitätsstudie mit Primaten eine Beeinträchtigung des weiblichen Zyklus festgestellt /55, ERBITUX SPC USA/.

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): C
- Risikogruppe nach Roter Liste: Strenge Indikationsstellung Gr 5

Muttermilch: Da IgG-Antikörper in die Muttermilch sezerniert werden, ist nicht auszuschließen, dass auch Cetuximab in die Muttermilch übergeht. Kontraindiziert während der Therapie und bis zu zwei Monate nach Therapieende (*Rote Liste*).

Sensibilisierende Eigenschaften: Der Hersteller Merck-Pharma stellt dazu fest, dass bei intravenöser Verabreichung bei 2 - 4 Prozent der Patienten schwere Reaktionen auftreten können, die durch eine Hypersensitivitätsreaktion auf das chimäre Protein zurückzuführen sind (siehe auch Fachinfo 4.4) /55/. Aus dem chimären Charakter des Antikörpers wird ein mittleres Sensibilisierungspotenzial abgeleitet.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff erfüllt die NIOSH-Kriterien für gefährliche Arzneistoffe und ist in der Liste „New FDA drugs and warnings fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006“ /18/ mit folgenden Angaben aufgeführt:

- Kanzerogenität: nicht untersucht
- Genotoxizität: nein
- Reproduktionstoxizität: ja
- Organ-Toxizität bei geringer Dosierung: ja

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: - ; M: -; R_F: -

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R 42 „Sensibilisierung durch Einatmen möglich“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Nach Angaben des Herstellers existieren keine firmeninternen Arbeitsplatzrichtwerte für die inhalative Exposition.

Atemschutz: beim Auftreten von Dämpfen/Aerosolen

Handschutz: bei Voll- oder Spritzkontakt: Nitrilkautschuk 0,11 mm, Durchbruchzeit > 480 Minuten, zum Beispiel KCL 741 Dermatril L (Schutzschuhhersteller KCL GmbH, Eichenzell)

Augenschutz: Schutzbrille

3.3 Panitumumab (Vectibix®, AMG 954)

Hersteller: Amgen, München, Abgenix

IgG2-Antikörper. Plazentagängig. Das Konzentrat enthält 20 mg/ml. Dies entspricht 2 Gewichtsprozent.

Wirkmechanismus

Vollständig humanisierter monoklonaler EGFR-Antikörper. Panitumumab ist spezifisch gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal-Growth-Factor-Receptor EGFR) gerichtet. Panitumumab bindet an den EGFR, blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors (Fachinfo 5.1). Der EGFR ist an der fetalen Entwicklung beteiligt (Fachinfo 4.6).

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle 14 Tage. Ausgehend von einem Körpergewicht von 70 kg beträgt die empfohlene Tagesdosis für Panitumumab 420 mg.

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Ein europäisches Sicherheitsdatenblatt steht derzeit nicht zur Verfügung, stattdessen ein Material Safety Data Sheet aus den USA vom 7.6.2007 für Vectibix.

Toxizität: Nach dem Ergebnis einer einzelnen Studie an Affen (*Cynomolgus monkeys*) können das Herz-Kreislaufsystem, die Atmungsorgane und das Zentrale Nervensystem beeinträchtigt werden. Es wurden keine Studien zur oralen, inhalativen oder dermalen Toxizität durchgeführt. Eine Wirkung durch orale Aufnahme kann ausgeschlossen werden, da die Stoffe verdaut werden (Abschnitt 11).

Sensibilisierende Eigenschaften: Die sensibilisierende Wirkung wurde nicht untersucht. Allergische Reaktionen sind grundsätzlich möglich. Es bleibt ein geringes Risiko lokaler Irritationen oder allergischer Reaktionen, wenn der Stoff auf verletzte oder vorgeschädigte Haut gelangt. Hautausschläge wurden beim Menschen ab einer Dosis von 0,75 mg/kg beobachtet (Abschnitt 11).

Inhalative Exposition: Der Stoff kann die Gesundheit gefährden, wenn er eingeatmet wird. Zum Beispiel bei Leckagen oder wenn größere Mengen auslaufen (Abschnitt 2). Das Einatmen von Aerosolen kann zu einer geringfügigen Exposition führen (Abschnitt 11). Für die inhalative Exposition wurde ein firmeninterner Arbeitsplatzrichtwert festgelegt. Amgen setzt den Occupational Exposure Limit (OEL) für die inhalative Exposition auf $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8-Stunden-Mittelwert bei 40 Stunden pro Woche). Vectibix ist nach dem Amgen's Health Hazard Classification System auf der Grundlage der reproduktionstoxischen Eigenschaften klassifiziert (Occupational Exposure Band 3 R compound $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Dermale Exposition: Die dermale Exposition ist aufgrund der Größe der Moleküle zu vernachlässigen (Abschnitt 2, 11).

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Der Stoff ist bei NTP, IARC und OSHA nicht als karzinogen gelistet.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Bei Versuchen an weiblichen Affen wurden Menstruationsstörungen festgestellt. Eine Beeinträchtigung der weiblichen Fruchtbarkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Der Tod von Föten wurde bei allen getesteten Dosierungen beobachtet. Formale Fertilitätsuntersuchungen bei männlichen Affen wurden nicht durchgeführt. Auch liegen bisher keine Hinweise vor, dass die männliche Fortpflanzungsfähigkeit beim Affen negativ beeinflusst wird.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Amgen, August 2008

Toxizität: In einer Studie an Patienten wurden vermehrt Todesfälle bei Kombinationstherapien mit Bevacizumab festgestellt. Daher muss die gleichzeitige Gabe von Panitumumab, Bevacizumab und Chemotherapiekombinationen vermieden werden. Bei nahezu allen behandelten Patienten treten Hautreaktionen auf. Da Sonnenlicht die Hautreaktionen verstärken kann, sollten Patienten die Sonne möglichst meiden oder Sonnenschutzmittel verwenden.

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Es wurden keine Studien durchgeführt.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Vectibix bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Beim Javaner-Affen verursachte Panitumumab in Dosierungen, die der Dosis beim Menschen entsprechen, fetale Aborte oder führte zum Tod des Fötus, wenn es während der Organogenese angewendet wurde. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Der EGFR spielt bei der Steuerung der pränatalen Entwicklung eine Rolle und kann für die normale Organogenese, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos wesentlich sein. Deshalb hat Vectibix das Potenzial, den Fötus zu schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Formale Studien zur männlichen Fertilität liegen nicht vor. Es gibt auch keine Anhaltspunkte für eine derartige Wirkung. Fertilitätsstudien an weiblichen Affen weisen darauf hin, dass die Fruchtbarkeit beeinträchtigt werden kann. Panitumumab könnte daher die Fähigkeit von Frauen, schwanger zu werden, beeinflussen. Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Frauen müssen bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis Kontrazeptiva verwenden (Abschnitte 4.6 und 5.3).

Muttermilch: Es ist nicht bekannt, ob der Stoff in die Muttermilch übertritt. Es wird empfohlen, dass Frauen bis zu drei Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Es existieren keine Daten zur Karzinogenität beim Tier oder Menschen. Das mutagene Potenzial wurde weder in vitro noch in vivo geprüft (FDA). Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Eine potenzielle embryonale Wirkung wird angenommen. Im Tierversuch an Affen konnte dies nachgewiesen werden. Missbildungen wurden nicht beobachtet, Beeinträchtigungen der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit nicht untersucht. Es gibt im Tierversuch an Affen bisher auch keine Hinweise hierauf (FDA).

Schwangerschafts-Kategorien

- Pregnancy Risk Categories (FDA): C
- Risikogruppe nach Roter Liste: Gr 6

Muttermilch: IgG wird in die Muttermilch abgegeben. Für Panitumumab ist der Übergang in die Muttermilch daher möglich. Studien hierzu wurden nicht vorgenommen. Frauen sollten während der Therapie und bis zwei Monate danach nicht stillen (FDA).

Sensibilisierende Eigenschaften/Wirkung auf die Haut: Vectibix ist photosensitiv. Unter Therapie mit Vectibix verstärkt die Einwirkung von Sonnenlicht jede Hautreaktion (FDA). Es handelt sich um einen humanisierten Antikörper. Daraus wird ein zu vernachlässigendes Sensibilisierungspotenzial abgeleitet.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff erfüllt nicht die NIOSH-Kriterien für gefährliche Arzneistoffe und ist in der Liste „New FDA drugs and warnings not fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006“ /19/ mit folgenden Angaben aufgeführt:

- Kanzerogenität: nicht untersucht
- Genotoxizität: nicht untersucht
- Reproduktionstoxizität: ja
- Organ-Toxizität bei geringer Dosierung: ja

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: -; M: -,

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Ein Kontakt mit Haut, Augen, Kleidung ist zu vermeiden. Geeignete Lüftung verwenden. Exponierte Stellen wie Hände und Gesicht nach der Handhabung waschen. Materialien nach Gebrauch gründlich waschen und in belüfteten Bereichen aufbewahren (Abschnitt 7).

Technische Maßnahmen: Wenn möglich, in geschlossenen Verfahren, unter Verwendung effektiver lokaler Abluft oder unter einem Abzug handhaben (Abschnitt 8).

Atemschutz: Nicht erforderlich, wenn die oben genannten technischen Maßnahmen umgesetzt sind. Sofern größere Mengen verarbeitet werden, sich Stäube oder Aerosole bilden, ist ein Atemschutz zu verwenden. Zum Beispiel beim Abwiegen oder Umfüllen größerer Flüssigkeitsmengen.

Handschutz/Körperschutz: Dieser ist in Abhängigkeit von den Expositionsmöglichkeiten festzulegen. Bei möglichem Hautkontakt sind Handschuhe zu tragen. Laborkittel und ergänzende Schutzkleidung schützen vor Flüssigkeitsspritzern.

Augenschutz: Je nach Expositionsmöglichkeit Schutzbrille tragen.

Nach Verschütten/Auslaufen: Den Bereich absperren. Für die Beseitigung der Leckagen Persönliche Schutzausrüstung verwenden. Material in Pulverform feucht entfernen ohne Staubaufwirbelung. Gründlich mit Papier und Reinigungsmittel reinigen und sicher entsorgen (Abschnitt 6).

3.4 Trastuzumab (Herceptin®)

Hersteller: Roche-Pharma, Genentech

Humanisierter monoklonaler Antikörper. Plazentagängig.

Die Angaben beruhen auf der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis. Die rekonstituierte Lösung enthält 21 mg Trastuzumab/ml. Dies entspricht 2,1 Gewichtsprozent.

Wirkmechanismus

Trastuzumab greift in die Zellvermehrungsregulation ein und ist gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (HER-2) gerichtet (Fachinfo 5.1, SDB).

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 2 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche. Ausgehend von einem Körpergewicht von 70 kg beträgt die empfohlene Tagesdosis für Trastuzumab 140 mg.

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Angaben: SDB Trastuzumab vom 11.4.05, Roche-Pharma.

Die Angaben beziehen sich überwiegend auf Herceptin, eine 2-prozentige Trastuzumab-Lösung.

Sensibilisierung nach intravenöser Gabe möglich.

Dem Hersteller liegen keine Erkenntnisse vor, aus denen sich die Notwendigkeit einer Einstufung nach Gefahrstoffverordnung ableiten ließe /33/.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Roche-Pharma, April 2007

Kanzerogene Eigenschaften: Keine Langzeit-Tierversuche zum kanzerogenen Potenzial (5.3).

Mutagene Eigenschaften: Keine Angaben.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Entsprechende Wirkungen beim Menschen sind nicht bekannt. Reproduktionsstudien wurden an Cynomolgus-Affen durchgeführt. Sie ergaben keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Föten (4.6). Langzeit-Tierversuche zum Einfluss auf die Fruchtbarkeit männlicher Tiere wurden nicht durchgeführt (5.3).

Muttermilch: Mütterliches IgG kann in die Milch übertreten. Eine Studie an Cynomolgus-Affen zeigte, dass Trastuzumab in die Milch übertritt. Da das Gefährdungspotenzial von Trastuzumab für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während der Therapie nicht stillen (4.6).

Kardiotoxizität: Kardiotoxische Wirkung. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tod führen (Herzmuskelschäden) (4.4).

Sensibilisierende Eigenschaften: Allergien nach intravenöser Gabe (4.4).

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Kardiotoxizität: 2 bis 4 Prozent der Frauen, die mit Trastuzumab behandelt werden, haben Funktionsstörungen des Herzens /48,56,57/. Hinweis auf die Wirkung am Herzen (4- bis 6-fach erhöhtes Auftreten von Herzfunktionsstörungen) und auf toxische Wirkung an der Lunge auch nach Informationen der FDA. Die Kardiotoxizität wird nach Auffassung von Keefe überschätzt /56/.

Toxizität: Toxikologische Untersuchungen, die unter anderem die Reproduktionstoxizität und die Mutagenität umfassten, wurden in vitro und in vivo an Mäusen und Affen durchgeführt. Nach diesen Ergebnissen ist Trastuzumab nicht als toxisch zu bewerten /Clinical Review. Herceptin BLA 98-0369, FDA/.

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Aus Sicht des Herstellers bestehen bei den extrem geringen oder auch fehlenden beruflichen Expositionen keine Bedenken bezüglich Mutagenität und Kanzerogenität /33/. Das karzinogene Potenzial von Trastuzumab wurde nicht untersucht. Die

Laborversuche zur Mutagenität ergaben keinen Hinweis auf eine derartige Wirkung (FDA). Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Roche Pharma bestätigt, dass aus pathophysiologischen Überlegungen und auf der Basis von publizierten Tierversuchen für EGFR-Inhibitoren eine fruchtschädigende bzw. teratogene Wirkung angenommen wird. Eine Verminderung des Fruchtwassers unter Trastuzumab-Therapie ist in verschiedenen Fallstudien beschrieben. Eine Kausalität konnte bislang nicht festgestellt werden. Zusätzlich handelt es sich dabei um eine sekundäre Schädigung und nicht um einen teratogenen Effekt im eigentlichen Sinne. Zurzeit liegen noch keine gesicherten Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen Trastuzumab-Therapie und embryo-fötaler Entwicklung vor. Die Toxizität für Mutter und Kind bei einer Behandlung während der Schwangerschaft sowie die Spätfolgen der Therapie für das Kind werden derzeit in einer Studie untersucht /32,58/. Fallbeschreibungen, die nach Markteinführung veröffentlicht wurden, lassen erkennen, dass Herceptin das Risiko einer Fruchtwasserverminderung (Oligohydramnie) während des zweiten und dritten Drittels der Schwangerschaft erhöht. Hierdurch kann möglicherweise der Fötus geschädigt werden (FDA). Wenn Trastuzumab während der Schwangerschaft eingesetzt werden muss, ist der Fruchtwassergehalt zu überwachen /U.S. BL 103792/5175 Amendment: Trastuzumab-genentech, Inc./.

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): D. Älteren Veröffentlichungen ist zu entnehmen, dass zunächst eine Einstufung in Kategorie B erfolgt war.
- Risikogruppe nach Roter Liste: Kontraindiziert (ohne Chiffreangabe).

Ergebnis der Literaturrecherche: Der Großteil der Treffer der Literaturrecherche bezieht sich auf Trastuzumab. Erste Fallbeschreibungen bei Anwendung von Trastuzumab in der Schwangerschaft existieren ab 2004. Zum Zeitpunkt der Recherche im April 2008 lagen hierzu elf Veröffentlichungen vor. Der Review /59/ stellt einen aktuellen Überblick dar.

Wirkmechanismus: Aus vorklinischen Studien ist für Trastuzumab, Rituximab und Infliximab bekannt, dass die Stoffe plazentagängig sind. Ein direkter Beweis, dass Trastuzumab in die Plazenta übergehen kann, fehlt jedoch beim Menschen /49/. Der Mechanismus der Nierenschädigung beim Fötus ist bisher nicht bekannt, aus pathophysiologischen Überlegungen und bisher vorliegenden Arbeiten aber durchaus plausibel /45/. Die EGFR-Familie, die HER 2 einschließt, spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der fötalen Niere und der Atmungsorgane /49/. EGFR ist auf humanen fötalen Nierenzellen in hoher Zahl ausgebildet. Anti-EGFR-Antikörper reduzieren die DNA-Synthese in humanen Nierenzellen. Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) reguliert unter anderem die Produktion und Reabsorption des

Fruchtwassers. Da Trastuzumab auch die VEGF-Expression hemmt, ist es plausibel, dass Trastuzumab das Fruchtwasser beeinträchtigt /49/. Tierversuche in der Maus führen zu einer hohen Mortalität bei Embryos (Herz, neurale Bereiche) /59/.

Humandaten: Shrim et al. stellen in einem Review /59/ 4 Fallbeschreibungen dar und geben einen aktuellen Literaturüberblick /59,60/. Folgende vorübergehende Störungen der embryo-fötalen Entwicklung wurden festgestellt: In zwei Fällen kam es zu einem Mangel an Fruchtwasser (Oligohydramnie bzw. Anhydramnie) sowie Störung der fötalen Nierenfunktion, 2-mal wurde das Auftreten von frühkindlichem akutem Atemnotsyndrom und 3-mal ein um 20 Prozent reduziertes Geburtsgewicht festgestellt. Die Kinder wurden längstens bis zu 6 Monate nach der Geburt beobachtet /57,61,62,63/.

Auch in weiteren Fallberichten wird die Therapie mit einem Mangel an Fruchtwasser assoziiert. In einem dieser Fälle wurde zusätzlich beim Fötus Niereninsuffizienz, das Schrumpfen der Nieren und der Blase festgestellt, sodass der Abbruch der Schwangerschaft durch einen Kaiserschnitt erforderlich war. Weitere Untersuchungen zum Mechanismus sind nach Ansicht der Autoren erforderlich /49,64,65/. In Fallbeschreibungen ohne Störungen der Schwangerschaft wurde das Fruchtwasser möglicherweise nicht überwacht und daher der Mangel nicht beobachtet /45/. Einer sehr detaillierten Übersicht von sieben Fallbeschreibungen ist zu entnehmen, dass die totale Dosis an Trastuzumab während der Schwangerschaft im Bereich von 1260 bis 4200 mg lag /49/.

Witzel et al. /65/ berichten von einem Fall, bei dem das Kind einer Patientin in der Erhaltungstherapie mit hohen Dosen an Trastuzumab in der 21. Woche nach der Geburt starb. Als Schwangerschaftskomplikation trat unter anderem Oligohydramnie auf. Mit dem Ziel, gesicherte Erkenntnisse zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Trastuzumab-Therapie und embryo-fötaler Entwicklung zu erhalten, läuft seit 2004 eine Studie der German Breast Group und Breast International Group zur Feststellung der Toxizität der Therapien für Mutter und Kind bei einer Behandlung eines in der Schwangerschaft auftretenden Mammakarzinoms. Der Schwangerschaftsverlauf und Spätfolgen der Therapie für das Kind werden erfasst. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 5 Jahre /58/.

Zusammenfassung: Die Informationen über Effekte auf den Fötus sind bisher begrenzt. Insgesamt sind acht Fallberichte publiziert, bei denen Frauen während der Schwangerschaft mit Trastuzumab behandelt wurden. In zwei Fällen wurde keine Beeinträchtigung der Schwangerschaft festgestellt. Allerdings wurde die Therapie auch frühzeitig abgebrochen. Gründe waren die Kenntnis der Schwangerschaft und im anderen Fall eine Herzinsuffizienz der Mutter in der 24. Woche der Schwangerschaft /59,60/. In fünf Fällen wurden Beeinträchtigungen der Schwangerschaft festgestellt. Meist wird über eine

Verringerung des Fruchtwassers berichtet. Diese Wirkung ist reversibel beim Absetzen von Trastuzumab. In einem Einzelfall starb das Kind nach der Geburt. Häufig ist eine zeitliche Beziehung zwischen Trastuzumab-Gabe und dem fehlenden und sich wieder bildenden Fruchtwasser herzustellen. Ein Beweis für eine Kausalität kann zurzeit nicht erbracht werden /57/. In der Literatur wird der Mechanismus der Fruchtwasserverringerung jedoch aus pathophysiologischen Überlegungen für plausibel gehalten. Der Verlust an Fruchtwasser kann das ungeborene Kind sekundär schädigen. Es handelt sich somit um einen indirekt teratogenen Effekt.

Sensibilisierende Eigenschaften: Sensibilisierungen sind bei der parenteralen Anwendung nicht selten, führen aber nur selten zu Symptomen und zum Abbruch der Therapie. Roche Pharma sind keine Fälle beruflicher Allergien auf monoklonale Antikörper bekannt /33/. Da es sich um einen humanisierten Antikörper handelt, lässt sich daraus ein geringes Sensibilisierungspotenzial ableiten.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff erfüllt nicht die NIOSH-Kriterien für gefährliche Arzneistoffe und ist in der Liste „New FDA drugs and warnings not fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006“ /19/ mit folgenden Angaben aufgeführt:

- Kanzerogenität: nicht untersucht
- Genotoxizität: nein
- Reproduktionstoxizität: nein
- Organ-Toxizität bei geringer Dosierung: ja

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: -; M: -; R_F: -;

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Grenzwert (Roche) Luft: Kategorie 1 (Roche-Konzernrichtlinie K1³ Anhang 3):
IOEL⁴ > 100 µg/m³

Nach einem firmeninternen gefährdungsbezogenen Klassifikationssystem wird der Stoff der niedrigsten von vier Kategorien zugeordnet. Bei der Handhabung sind bereits geringfügige Maßnahmen zur Rückhaltung des Stoffes ausreichend /33/.

Es existieren keine firmeninternen Arbeitsplatzrichtwerte für die inhalative Exposition nach Angaben des Herstellers.

Atemschutz: bei Aerosol- oder Nebelbildung

Handschutz: Schutzhandschuhe, zum Beispiel aus Neopren, Nitril- oder Butylkautschuk

Augenschutz: Schutzbrille

3.5 Alemtuzumab (MabCampath®)

Hersteller: Schering, später Bayer Schering Pharma

Humanisierter monoklonaler Antikörper. Plazentagängig.

MabCampath® enthält als Konzentrat 30 mg Alemtuzumab/ml. Dies entspricht 3 Gewichtprozent.

Wirkmechanismus

Antikörper gegen das CD 52 Glycoprotein, das an der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten exprimiert wird (SDB Abschnitt 11).

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): In der ersten Woche 3 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 2 und 30 mg an Tag 3, danach dreimal wöchentlich 30 mg. Daraus ergibt sich eine empfohlene Tagesdosis für Alemtuzumab von 3 mg. Der Stoff fällt damit in die NIOSH-Kategorie für hochwirksame oder toxische Arzneistoffe, die sich an einer täglichen therapeutischen Dosis von 10 mg orientiert.

³ Roche Health Hazard Classification System: Category 1: no or slight hazard. Compounds for which a laboratory or production facility with limited containment will generally be acceptable. For solids, the IOEL for category 1 is >100 µg/m³.

⁴ IOEL: International Occupational Exposure Level (nicht zu verwechseln mit limit values)

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

SDB Version 1.0-2007.04.04 für MabCampath: Keine Angaben.

Angaben: SDB Alemtuzumab Version 2.3-2007.06.06. Das Sicherheitsdatenblatt bezieht sich auf 1 Prozent Alemtuzumab in wässriger Lösung.

Als Risiko wird die Unterdrückung des Immunsystems genannt.

Subchronische Toxizität: Nach mehrmaliger Verabreichung am Affen ab 1 mg/kg reversible Lymphozytopenie.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Da der Transport von menschlichem IgG durch die Plazentaschranke bekannt ist, erscheint ein entsprechender Vorgang auch für Alemtuzumab möglich. Eine Schädigung fötaler B- und T-Lymphozyten ist daher in Betracht zu ziehen. Da der Antikörper Kreuzreaktivität mit verschiedenen Geweben der männlichen Reproduktionsorgane (Epididymis, Spermien, Samenblase) zeigt, muss eine Wirkung auf die männliche Fertilität berücksichtigt werden.

Sensibilisierende Eigenschaften: Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich (R 42/R43). Anmerkung des Herstellers: Der Hinweis auf mögliche Sensibilisierung beruht nicht auf Studienergebnissen, sondern auf der theoretisch möglichen Sensibilisierung durch Proteine wie dem Antikörper Alemtuzumab. Daher ist eine Sensibilisierung nur als theoretisches Gefahrenmerkmal zu sehen, entsprechende Beobachtungen aus Tierversuchen oder Anwendungen am Menschen liegen nicht vor. Dieses Risiko wird auch nicht als hoch eingeschätzt /31/.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Schering, später Bayer Schering Pharma, Juli 2006.

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Kurz- oder langfristige Tierversuche zum kanzerogenen und mutagenen Potenzial wurden nicht durchgeführt (5.3).

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Die präklinischen Untersuchungen von Alemtuzumab wurden in Tierversuchen an Affen der Spezies *Macacus cynomolgus* durchgeführt (5.3). Spezielle Fortpflanzungsstudien an Tieren wurden jedoch nicht durchgeführt (4.6). Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung führen kann. Alemtuzumab kann die Plazentaschranke überschreiten und dadurch möglicherweise zur Depletion der fetalen B- und T-Lymphozyten führen. Alemtuzumab ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert. Männer und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und sechs Monate danach zu einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung

angehalten werden (4.6). Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fortpflanzungsleistung ergeben sich aus der Tatsache, dass eine signifikante Fab-Fragment-Bindung unter anderem im männlichen Genitaltrakt (Epididymis, Sperma, Samenblase) und im Bereich der Haut festgestellt wurde (5.3).

Muttermilch: Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die Muttermilch übergeht. Aus Vorsichtsgründen dürfen Patientinnen während der Behandlung nicht stillen (4.6).

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Es gibt nach Aussage des Herstellers keine Anhaltspunkte dafür, dass mAk kanzerogene und mutagene Effekte haben /31/. Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Als pharmakologische Eigenschaft ist die Immunsuppression, in erster Linie die Reduktion der B- und T-Lymphozyten, in präklinischen und klinischen Studien nach intravenöser Gabe eindeutig belegt. Es muss damit gerechnet werden, dass Alemtuzumab beim Fötus zu einer Verringerung der B- und T-Lymphozyten führt. Dies ist allerdings nicht durch Untersuchungen nachgewiesen /31/. Es wurden keine Versuche mit Tieren durchgeführt, um eine mögliche Beeinträchtigung der weiblichen und männlichen Fortpflanzungsfähigkeit zu untersuchen. In präklinischen Untersuchungen wurde lediglich eine Kreuzreaktivität des Antikörpers mit den entsprechenden Geweben beobachtet. Alemtuzumab bindet an bestimmte Oberflächenproteine im männlichen Genitaltrakt (Epididymis, Sperma, Samenblase). Es erscheint daher nicht unwahrscheinlich, dass die Reaktion des Antikörpers mit den Geweben der männlichen Fortpflanzungsorgane zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Spermienqualität beziehungsweise der Fruchtbarkeit führt /31,66/. Frauen und Männer sollten während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach Abschluss der Behandlung Kontrazeptiva verwenden (FDA).

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): C
- Risikogruppe nach Roter Liste: Kontraindiziert Gr 5

Sensibilisierende Eigenschaften: Alemtuzumab hat nach intravenöser Gabe das Potenzial zur Induktion von Sensibilisierungsreaktionen. Insbesondere bei inhalativer Aufnahme muss mit vergleichbaren Effekten gerechnet werden. Beobachtungen aus Tierversuchen oder Anwendungen am Menschen liegen nicht vor /31/. Es handelt sich um einen humanisierten Antikörper. Daraus wird ein geringes Sensibilisierungspotenzial abgeleitet.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff ist als gefährlicher Arzneistoff gelistet /12/.

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: -; M: -; R_F: -;

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Auf Nachfrage teilte der Hersteller Bayer Schering Pharma mit, dass keine Arbeitsplatzrichtwerte für die inhalative Exposition bei MabCampath® bekannt sind. Einer Auswertung der globalen Arzneimittelsicherheitsdatenbank der Firma Schering zufolge gibt es keine Fallberichte über aufgetretene Symptome nach topischer oder inhalativer Exposition mit MabCampath®. Demnach scheint in der täglichen Praxis, unter Einhaltung der empfohlenen Schutzmaßnahmen, die Handhabung von MabCampath® nach Auffassung des Herstellers mit keiner klinisch relevanten Gefährdung verbunden zu sein /31/.

Atemschutz: normalerweise nicht

Handschutz: Einmalhandschuhe aus PVC

Augenschutz: Schutzbrille mit Seitenschutz

3.6 Rituximab (MabThera®)

Hersteller: Roche-Pharma AG (Mab Thera), Genentech (Rituxan)

Monoklonaler chimärer Antikörper, variable Bereiche bestehend aus murinen Kettensequenzen (Fachinfo und SDB Abschnitt 11). Plazentagängig.

Alle Angaben beruhen auf der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis.

Das Konzentrat enthält 10 mg Rituximab/ml. Dies entspricht 1 Gewichtsprozent.

Wirkmechanismus

Rituximab greift in das Immunsystem ein. Bindet an das Transmembran-Antigen CD 20 auf der Oberfläche von B-Lymphozyten (Fachinfo 5.1, SDB Abschnitt 11).

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 375 mg/m² Körperoberfläche einmal pro Woche. Ausgehend von einer Körperoberfläche von 1,8 m² beträgt die empfohlene Tagesdosis für Rituximab 675 mg.

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Angaben: SDB Rituximab vom 20.10.06, Roche-Pharma.

Die Angaben zu den Gefahren und zur Toxikologie beziehen sich auf MabThera®, eine 1-prozentige Rituximab-Lösung.

Sensibilisierung nach intravenöser Gabe möglich.

Dem Hersteller liegen keine Erkenntnisse vor, aus denen sich die Notwendigkeit einer Einstufung nach Gefahrstoffverordnung ableiten ließe /33/.

Bewertung gemäß Fachinformation

Angaben: Roche-Pharma, April 2007

Die Produktinformation der Firma Genentech vom Januar 2005 enthält keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Langzeituntersuchungen an Tieren zur KMR-Wirkung wurden nicht durchgeführt (5.3).

Mutagene Eigenschaften: Mutagenes Potenzial ist unwahrscheinlich.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Rituximab bei schwangeren Frauen vor (4.6). Studien über die Entwicklungstoxizität wurden bei Cynomolgus-Affen durchgeführt. Es gab keinen Hinweis auf eine fetale Toxizität. Festgestellt wurde eine dosisabhängige Verringerung der B-Zell-Population beim Fötus im Tierversuch. Der Effekt war reversibel. Gebärfähige Frauen sollten Kontrazeptiva bis zwölf Monate nach der Therapie verwenden (4.6, 5.3).

Muttermilch: Mütterliches IgG kann in die Milch übertreten. Rituximab wurde in der Milch säugender Affen nachgewiesen.

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Kanzerogene und mutagene Eigenschaften: Aus Sicht des Herstellers Roche-Pharma bestehen bei den extrem geringen oder auch fehlenden beruflichen Expositionen keine Bedenken bezüglich Mutagenität und Kanzerogenität /33/. Es wurden keine (Langzeit)-Versuche mit Tieren zur Karzinogenität und Mutagenität gemacht. /U.S. BL 103705/5230 Amendment: RITUXAN (Rituximab)- Genentech, Inc., FDA/. Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Yoshida et al. /41/ untersuchten das Risiko von Krankenschwestern bei Tätigkeiten mit verschiedenen potenziell genotoxisch wirksamen antineoplastischen Arzneimitteln. Aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper wurde Rituximab verwendet. Im umu assay (Salmonella typhimurium als Testorganismus) ergab sich für Rituximab kein Nachweis auf Genotoxizität. Die bei den Krankenschwestern beobachtete Lymphozyten-DNA-Schädigung wird auf den Umgang mit den im umu assay als genotoxisch wirksamen Antineoplastika zurückgeführt.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Nach Barth /43/ ist eine fruchtschädigende Wirkung vom Wirkmechanismus her wahrscheinlich. Durch die B-Zell-Depletion zur Zeit der Geburt, fehlen dem Säugling native B-Zellen mit möglicherweise verminderter Immunabwehr. Es wurden keine Tierversuche zur Feststellung einer möglichen Beeinträchtigung der weiblichen und männlichen Fortpflanzungsfähigkeit gemacht. Nach Untersuchungen von Genentech ist Rituximab nicht teratogen oder entwicklungsschädigend. Bei einer Toxizitätsstudie zur Reproduktionstoxizität (Genentech Study 01-483-0346), bei der wöchentlich an schwangere Cynomolgus-Affen während der Organbildungsphase Dosen von 20, 50 oder 100 mg/Kg verabreicht wurden, ergaben sich keine Hinweise auf toxische Wirkungen oder Entwicklungsstörungen beim Fötus. Auch pharmakologische Studien und wiederholte Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren deuten nicht darauf hin, dass das Reproduktionssystem Zielorgan von Rituximab ist. Als Effekt lässt sich jedoch eine Dosis-abhängige Verminderung der B-Zellen beim Fötus feststellen /17/. Die B-Zell-Population stieg auf ein normales Niveau innerhalb von sechs Monaten nach Geburt. /U.S. BL 103705/5230 Amendment: RITUXAN (Rituximab) - Genentech, Inc., FDA/

Die toxischen Effekte auf das blutbildende System treten erst in Dosen auf, die deutlich über den low-dose-Kriterien der NIOSH liegen /17/.

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): C
- Risikogruppe nach Roter Liste: strenge Indikationsstellung Gr 5.

B-Zell-Depletion bei Föten möglich. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und zwölf Monate nach der Behandlung mit MabThera® wirksame kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

Ergebnis der Literaturrecherche: Ein potenzielles Risiko der B-Zell-Verminderung im Fötus existiert. Es liegen aber mehrere Fallbeschreibungen aus den Jahren 2001 bis 2006 mit Schwangerschaften ohne Komplikation vor /45,67,68,69/. Nur in einem Fall wurde eine leichte vorübergehende Lymphozytopenie (ungewöhnlich niedriges Niveau an Lymphozyten) beim Säugling festgestellt. Ein Zusammenhang mit der Rituximab-Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden. Nachteilige Effekte auf das Immunsystem des

Kindes wurden nicht festgestellt. Die B-Zell-Population lag in allen Fallbeispielen auch 4 bis 18 Monate nach der Geburt im normalen Bereich. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass bisher keine ausreichenden Daten über die Auswirkungen während der Schwangerschaft vorliegen /69/.

Sensibilisierende Eigenschaften: Hypersensitivitätsreaktionen sind bei der parenteralen Anwendung nicht selten, führen aber nur selten zu Symptomen und zum Abbruch der Therapie. Roche-Pharma sind keine Fälle beruflicher Allergien auf monoklonale Antikörper bekannt /33/. Es handelt sich um einen chimären Antikörper, daraus wird ein mittleres Sensibilisierungspotenzial abgeleitet.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff erfüllt die NIOSH-Kriterien für gefährliche Arzneistoffe und ist in der Liste „New FDA drugs and warnings fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006“ /18/ mit folgenden Angaben aufgeführt:

- Kanzerogenität: nicht untersucht
- Genotoxizität: nicht untersucht
- Reproduktionstoxizität: nicht untersucht
- Organ-Toxizität bei geringer Dosierung: ja

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: -; M: -; R_F: -;

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R 42 „Sensibilisierung durch Einatmen möglich“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen gemäß Sicherheitsdatenblatt

Grenzwert (Roche) Luft: Kategorie 1 (Roche-Konzernrichtlinie K1⁵, Anhang 3):
IOEL⁶ > 100 µg/m³

⁵ Roche Health Hazard Classification System: Category 1: no or slight hazard. Compounds for which a laboratory or production facility with limited containment will generally be acceptable. For solids, the IOEL for category 1 is >100 µg/m³.

⁶ IOEL: International Occupational Exposure Level (nicht zu verwechseln mit limit values)

Nach einem firmeninternen gefährdungsbezogenen Klassifikationssystem wird der Stoff der niedrigsten von vier Kategorien zugeordnet. Bei der Handhabung sind bereits geringfügige Maßnahmen zur Rückhaltung des Stoffes ausreichend /33/.

Es existieren keine firmeninternen Arbeitsplatzrichtwerte für die inhalative Exposition nach Angaben des Herstellers.

Atemschutz: bei Aerosol- oder Nebelbildung

Handschutz: Schutzhandschuhe, zum Beispiel aus Neopren, Nitril- oder Butylkautschuk

Augenschutz: Schutzbrille

3.7 Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®)

Hersteller: Wyeth

Gemtuzumab Ozogamicin ist seit 2000 in den USA zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde in der EU 2008 abgelehnt. Plazentagängig.

Wirkmechanismus

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Konjugat (Kombinationsmolekül) aus einem Antikörper und Ozogamicin. Gemtuzumab Ozogamicin bindet an das CD33-Antigen. Das Ozogamicin, ein Calicheamicinderivat bindet an die DNA und verursacht Doppelstrangbrüche.

Therapeutische Dosierung (pharmazeutische Potenz): 9 mg/m² Körperoberfläche. Ausgehend von einer Körperoberfläche von 1,8 m² beträgt die empfohlene Tagesdosis für Gemtuzumab Ozogamicin 16,2 mg.

Bewertung gemäß Sicherheitsdatenblatt (SDB)

Ein Sicherheitsdatenblatt steht derzeit nicht zur Verfügung, da das Arzneimittel noch nicht in Deutschland zugelassen ist.

Bewertung gemäß Fachinformation

Es existiert keine Fachinformation, da das Arzneimittel noch nicht in Deutschland zugelassen ist.

Bewertungen aus der Literatur und anderen Quellen

Es liegt eine deutsche Übersetzung der Produktinformation (Packungsbeilage) von 01/2007 vor /70/.

Kanzerogene Eigenschaften: Langzeitstudien bei Tieren zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt. Es liegt keine IARC-Einstufung vor.

Mutagene Eigenschaften: Gemtuzumab Ozogamicin hatte im Maus-in-vivo Mikronukleustest eine klastogene Wirkung. Dieser positive Befund stimmt mit der bekannten Fähigkeit von Calicheamicin überein, Doppelstrangbrüche der DNA zu verursachen.

Reproduktionstoxische Eigenschaften: Im Tierversuch mit Ratten fruchtschädigende Wirkung. Adäquate und gut-kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Kann bei Verabreichung an schwangere Frauen eine fetale Schädigung hervorrufen.

Im Tierversuch wurde eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität männlicher Ratten nachgewiesen.

Schwangerschafts-Kategorien:

- Pregnancy Risk Categories (FDA): D
- Risikogruppe nach Roter Liste: Kein Eintrag.

Muttermilch: Es ist nicht bekannt, ob Gemtuzumab Ozogamicin in die Muttermilch übergeht. Da schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei gestillten Säuglingen möglich sind, müssen die Risiken abgewogen werden.

Leberschädigend.

Sensibilisierende Eigenschaften: Es handelt sich um einen humanisierten Antikörper. Daraus wird ein geringes Sensibilisierungspotenzial abgeleitet.

NIOSH-Bewertung: Der Stoff ist als gefährlicher Arzneistoff gelistet /12/.

Bewertung gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

K: -;

M: 1 oder 2; R 46 „Kann vererbare Schäden verursachen“

R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“

R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“

R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“

Empfohlene Schutzmaßnahmen

Auszug aus der deutschen Übersetzung der Produktinformation: „Jede Zubereitung muss in einer biologischen Sicherheitswerkbank und unter Schutz vor Fluoreszenzlicht erfolgen.“

4 Fazit

Monoklonale Antikörper sind hochkomplexe Glykoproteine. Sie haben ein sehr hohes Molekulargewicht in der Größenordnung von 120 bis 200 kDa (Rituximab 145 kDa, Trastuzumab 185 kDa). Nach ihren Zielstrukturen lassen sich die Antikörper in drei Gruppen unterteilen:

- Gruppe 1: Antikörper gegen Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab.
- Gruppe 2: Antikörper gegen Lymphozyten-Antigene: Alemtuzumab, Rituximab.
- Gruppe 3: Kombinationsmolekül aus Antikörper gegen Oberflächenantigen von myeloischen Vorläuferzellen und gentoxischem Interkalans: Gemtuzumab Ozogamicin. Dieses Kombinationsmolekül ist unter gefahrstoffrechtlichen Aspekten den klassischen Zytostatika gleichzustellen.

Der Arbeitskreis geht bei seinen Betrachtungen davon aus, dass die Arzneimittel beziehungsweise Arzneistoffe in sehr reiner Form vorliegen und mögliche toxische Effekte durch Verunreinigungen nicht berücksichtigt werden müssen. Die Angaben im Sicherheitsdatenblatt werden im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation höher gewichtet, da im Sicherheitsdatenblatt die gefährlichen Eigenschaften und Sicherheitsanforderungen für Beschäftigte, die mit mAk arbeiten, im Vordergrund stehen und nicht die medizinisch-pharmakologischen Eigenschaften und die Therapiehinweise für den Patienten. Die bisher vorliegenden Erkenntnisse sind bei intravenös-Verabreichungen in therapeutischer Dosis gewonnen worden. Die Daten zur Arzneimittelwirkung und -toxizität sind nicht unmittelbar auf den Arbeitsschutz übertragbar, da sie beispielsweise nur bei parenteraler Anwendung geprüft worden sind. Ergebnisse aus Langzeitstudien oder Langzeiterfahrungen über die Wirkung am Menschen sind nach bisheriger Recherche nicht publiziert worden. Humandaten liegen nur zur möglicherweise fruchtschädigenden Wirkung vor: Es existieren Fallbeschreibungen für Trastuzumab und Rituximab. Nach den Bewertungsgrundsätzen sind Kenntnisse zur Toxizität am Menschen höher zu bewerten als Erkenntnisse aus Tierversuchen. Bei nicht ausreichender Datenlage empfiehlt NIOSH, die Stoffe wie gefährliche Arzneistoffe zu behandeln, sofern der Wirkmechanismus annehmen lässt, dass ein Zusammenhang mit einer toxischen Wirkung besteht. Dies gilt bis entsprechende Daten verfügbar sind, die dies ausschließen. Die TRGS 400

legt eine analoge Vorgehensweise für die Gefährdungsbeurteilung fest. Schutzmaßnahmen sind danach mindestens auf Basis der Eigenschaften „gesundheitsschädlich“, „hautreizend“, „Verdacht auf Erbgutveränderung“, „hautsensibilisierend“ und für neue, bisher nicht oder nicht vollständig geprüfte Stoffe auf der Vermutung einer Toxizität durchzuführen.

4.1 Kriterien für die Einstufung gemäß Anhang VI Richtlinie 67/548/EWG zum Schutz der Beschäftigten

Die vorliegenden Daten sind für klassische toxikologisch fundierte Einstufungen nach Gefahrstoffrecht nicht ausreichend. Um dennoch eine Grundlage für eine differenzierte Gefährdungsbeurteilung zu schaffen, werden die mAk gemäß der vorliegenden Informationen nach anerkannten Kriterien bewertet. Die allgemeinen Bewertungskriterien der ASHP und des NIOSH sowie des Anhangs VI der Richtlinie 67/548/EWG werden hierbei berücksichtigt. Der Arbeitskreis hat sich für folgendes Prinzip zur Bewertung entschieden (siehe auch die zusammenfassenden Präsentationen auf den Internetseiten der BGW):

Fruchtschädigende Eigenschaft

Alle Stoffe sind plazentagängig. Die möglichen Mechanismen einer fruchtschädigenden Wirkung sind vergleichsweise einfach aus pathophysiologischen Überlegungen nachzuvollziehen. Für alle genannten Stoffe sind entsprechende Eigenschaften vom Wirkmechanismus her wahrscheinlich. Eine fruchtschädigende Eigenschaft der Kategorie 1 oder 2 wird angenommen, wenn dies aus pathophysiologischen Überlegungen zu erwarten ist und

- Humandaten, das heißt Fallbeschreibungen mit Hinweisen auf eine fruchtschädigende Wirkung auf den menschlichen Fötus publiziert sind oder
- im Tierversuch zur Reproduktionstoxizität fruchtschädigende Wirkungen auf den Fötus nachgewiesen sind oder
- kein Tierversuch mit negativem Ergebnis vorliegt.

Eine fruchtschädigende Eigenschaft der Kategorie 3 wird angenommen, wenn dies aus pathophysiologischen Überlegungen zu erwarten ist, aber ein Tierversuch zur Reproduktionstoxizität mit negativem Ergebnis vorliegt.

Fortpflanzungsgefährdende Eigenschaft

Die fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften lassen sich nicht unmittelbar aus pathophysiologischen Überlegungen heraus ableiten. Humandaten liegen nicht vor. Daher stellen hier Tierversuche zur Reproduktionstoxizität die Grundlage für die Bewertung dar.

- Eine fortpflanzungsgefährdende Eigenschaft der Kategorie 1 oder 2 wird angenommen, wenn ein Tierversuch mit positivem Ergebnis vorliegt und eine entsprechende Wirkung beim Menschen angenommen wird.
- Eine fortpflanzungsgefährdende Eigenschaft der Kategorie 3 wird angenommen, wenn ein Tierversuch mit positivem Ergebnis vorliegt.
- Keine fortpflanzungsgefährdende Eigenschaft wird angenommen, wenn keine Hinweise hierauf vorliegen, keine Tierversuche oder ein Tierversuch mit negativem Ergebnis existieren.

Sensibilisierende Eigenschaft

Aus pathophysiologischen Überlegungen wird bei Beschäftigten, die Tätigkeiten mit Proteinen mit höheren murinen Anteilen durchführen, von dem Risiko einer Atemwegssensibilisierung ausgegangen. Unter industriellen Produktionsbedingungen, die nicht mit den Bedingungen bei der Zubereitung vergleichbar sind, sind bisher keine Sensibilisierungen bekannt geworden. Sichere Aussagen über das sensibilisierende Potenzial sind aus den Erfahrungen des Arbeitskreises heraus nicht möglich. In Abhängigkeit vom murinen Anteil haben wir eine atemwegssensibilisierende Eigenschaft nach folgendem Schema in Anlehnung an Langford et al. /42/ kategorisiert:

- Maus, 100 Prozent Mausprotein, Endung -omab: hohes Sensibilisierungspotenzial,
- chimär, ~34 Prozent Mausprotein, Endung -ximab, zum Beispiel Cetuximab, Rituximab: mittleres Sensibilisierungspotenzial,
- humanisiert, ~10 Prozent Mausprotein, Endung --zumab, zum Beispiel Bevacizumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Gemtuzumab Ozogamicin: geringes Sensibilisierungspotenzial,
- voll human, 100 Prozent humanes Protein, Endung -mumab, zum Beispiel Panitumumab: kein oder zu vernachlässigendes Sensibilisierungspotenzial.

Das Konzept für die Bewertung zum Schutz der Beschäftigten wird von toxikologischer Seite grundsätzlich als schlüssig bewertet, da toxikologische Erkenntnisse dem nicht entgegenstehen /28/.

4.2 Zuordnung von Einstufungen gemäß Kriterien des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG

Zur Einstufung werden folgende nach Gefahrstoffrecht relevante Eigenschaften nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen:

Kanzerogene Eigenschaft: Langzeituntersuchungen liegen nicht vor. Nach Auswertung aller verfügbaren Daten ergeben sich derzeit keine Anhaltspunkte dafür, dass mAk kanzerogen sind.

Mutagene Eigenschaft: Langzeituntersuchungen liegen nicht vor. Gemtuzumab Ozogamicin ist vom Wirkmechanismus her mutagen und entsprechend einzustufen: M: 1 oder 2, R 46 „Kann vererbare Schäden verursachen“. Nach Auswertung aller verfügbaren Daten ergeben sich derzeit bei den anderen mAk keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Bei Untersuchungen von Yoshida et al. /41/ ergab sich kein Nachweis auf Genotoxizität für Rituximab.

Reproduktionstoxische Eigenschaft:

- **Bevacizumab (Avastin®):** Eine fruchtschädigende Wirkung wird nach Literaturangaben aus pathophysiologischen Überlegungen heraus erwartet (Bindung an VEGF). Diskutiert werden unter anderem Präeklampsie-Symptome. Fallberichte zur Verwendung von Bevacizumab während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Der Stoff ist teratogen und embryotoxisch im Tierversuch an Kaninchen (Sicherheitsdatenblatt). Der Stoff ist fortpflanzungsgefährdend im Tierversuch (Weibchen). Nach NIOSH ist der Stoff ein gefährlicher Arzneistoff, bewertet mit toxisch, reproduktionstoxisch. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ und R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“ abgeleitet werden.
- **Cetuximab (Erbix®):** Eine fruchtschädigende, das heißt embryotoxische Wirkung wird aus pathophysiologischen Überlegungen heraus erwartet (Bindung an EGFR). Es gibt Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der Abortinzidenz im Tierversuch bei Primaten. Es liegen keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität vor. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit wurden bei einer Toxizitätsstudie mit Primaten (Weibchen) festgestellt. Es liegen keine Erkenntnisse aus der Anwendung beim Menschen vor. Nach NIOSH ist der Stoff ein gefährlicher Arzneistoff, bewertet mit toxisch, reproduktionstoxisch. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ abgeleitet werden.
- **Panitumumab (Vectibix®):** Eine fruchtschädigende Wirkung wird aus pathophysiologischen Überlegungen heraus erwartet. Der Stoff ist fruchtschädigend, das heißt embryolethal im Tierversuch an Affen. Missbildungen wurden nicht beobachtet (Sicherheitsdatenblatt). Studien an Affen (Weibchen) geben Hinweise darauf, dass Panitumumab fortpflanzungsgefährdend (Menstruationsstörungen) ist. Untersuchungen an männlichen Affen wurden nicht durchgeführt (Sicherheitsdatenblatt, FDA). Es liegen keine Erkenntnisse aus der

Anwendung am Menschen vor. NIOSH bewertet den Stoff mit toxisch, reproduktionstoxisch und stuft ihn nicht als gefährlichen Arzneistoff ein. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ und R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“ abgeleitet werden.

- **Trastuzumab (Herceptin®):** In sechs von acht publizierten Fallberichten ist die Behandlung mit Trastuzumab bei bestehender Schwangerschaft mit einem Mangel an Fruchtwasser assoziiert. Teils sind für den Fötus auch Niereninsuffizienz und das Schrumpfen der Nieren und Blase beschrieben. Diese Wirkungen sind reversibel bei Absetzen von Trastuzumab. In einem Einzelfall starb das Kind nach der Geburt. Der Mangel an Fruchtwasser kann das ungeborene Kind sekundär schädigen. Es handelt sich somit um einen indirekt teratogenen Effekt. Die FDA verweist ebenfalls auf den Effekt des Fruchtwassermangels. Ein Beweis für eine Kausalität ist bisher nicht erbracht. In der Literatur wird der Fruchtwassermangel jedoch aus pathophysiologischen Überlegungen heraus für plausibel gehalten. Bei Versuchen an Cynomolgus-Affen ergab sich dagegen kein Hinweis auf eine fruchtschädigende Wirkung. Studien an Affen ergaben keinen Hinweis auf eine fortpflanzungsgefährdende Wirkung. NIOSH bewertet den Stoff mit toxisch, nicht reproduktionstoxisch und stuft ihn nicht als gefährlichen Arzneistoff ein. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ abgeleitet werden.
- **Alemtuzumab (MabCampath®):** Eine fruchtschädigende Wirkung durch Verringerung der B- und T-Zell-Population mit reversibler Wirkung ist vom Wirkmechanismus her zu erwarten. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Bezüglich einer fortpflanzungsgefährdenden Wirkung gibt es Anhaltspunkte, aber keine Tierversuche. Es liegen keine Erkenntnisse aus der Anwendung am Menschen vor. Der Stoff ist nach NIOSH als gefährlicher Arzneistoff zu betrachten. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ abgeleitet werden.
- **Rituximab (MabThera®):** Bei bisher publizierten Fallbeschreibungen sind, bis auf einen Fall mit leichter reversibler Lymphozytopenie, keine nachteiligen Effekte auf den Fötus aufgetreten. In Publikationen wird dargelegt, dass aus pathophysiologischen Überlegungen ein potentiell Risiko der Verringerung der B-Zell-Population beim Fötus angenommen werden muss. Versuche an Cynomolgus-Affen bestätigten eine dosisabhängige Verringerung der B-Zell-Population beim Fötus, die reversibel ist. Es gibt keinen Hinweis auf eine fetale Toxizität. Es wurden keine Tierversuche zur Feststellung der Beeinträchtigung der weiblichen und männlichen

Fortpflanzungsfähigkeit gemacht. NIOSH bewertet den Stoff als gefährlichen toxischen Arzneistoff. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ abgeleitet werden.

- **Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®):** Der Stoff ist fruchtschädigend im Tierversuch an Ratten. Der Stoff ist fortpflanzungsgefährdend im Tierversuch an Ratten (Männchen). Es liegen keine Erkenntnisse aus der Anwendung am Menschen vor. Der Stoff ist nach NIOSH als gefährlicher Arzneistoff zu betrachten. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R_E: 1 oder 2; R 61 „Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ und R_F: 3; R 62 „Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“ abgeleitet werden.

Gefährdung für stillende Mütter: Bei allen Stoffen besteht eine Gefährdung für stillende Mütter, da mAk in die Muttermilch übergehen können. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus der Gefahrenhinweis R 64 „Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen“ abgeleitet werden.

Sensibilisierende Eigenschaft: Für Cetuximab und Rituximab wird ein mittleres Sensibilisierungspotenzial angenommen. Zum Schutz der Beschäftigten sollte hieraus die Einstufung R 42 „Sensibilisierung durch Einatmen möglich“ abgeleitet werden.

Eine zusammenfassende Tabelle mit Bewertungen für die einzelnen Stoffe befindet sich in Kapitel 6.1.

4.3 Diskussion der Gefährdungsbeurteilung bei beruflicher Exposition

Für eine Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit Arzneistoffen sind die unterschiedlichen Aufnahmewege zu berücksichtigen.

Orale Aufnahme: Eine orale Aufnahme ergibt sich durch mangelnde Arbeitshygiene. Sie dürfte für die Gefährdungsbeurteilung aber ohne Bedeutung sein, da mAk im Magen-Darm-Trakt rasch denaturiert und enzymatisch abgebaut werden. Ob eine relevante Aufnahme über die Schleimhäute in Mund und Speiseröhre möglich ist, kann derzeit nicht beurteilt werden. Saltzman et al. haben im Tierversuch beschrieben, dass monoklonale Antikörper der IgG-Klasse über die Vaginalschleimhaut aufgenommen werden können /37/.

Dermale Aufnahme: Bei Tätigkeiten mit mAk kann ein Hautkontakt gegeben sein. Den Herstellern liegen keine Untersuchungen zur Aufnahme nach dermale Kontakt vor. Diese Untersuchungen sind nach Herstellerangaben auch entbehrlich, da bei einer Exposition der Haut oder der Schleimhaut aufgrund des Molekulargewichtes monoklonaler Antikörper keine toxikologisch bzw. pharmakologisch relevanten systemischen Konzentrationen zu erzielen

sind /33/. Eine Penetration über die intakte Haut wird von allen Toxikologen grundsätzlich unter anderem aufgrund der Größe der Moleküle für extrem unwahrscheinlich gehalten. Bei Beschäftigten mit geschädigter Haut besteht ein gewisses Risiko. Der Arbeitskreis sieht aber für diesen Aufnahmeweg kein relevantes Risiko, da schon aus hygienischen Gründen und zum Produktschutz flüssigkeitsdichte Handschuhe getragen werden müssen.

Inhalative Aufnahme: Eine inhalative Exposition kann insbesondere bei der Zubereitung aus Pulvern oder durch Aerosolbildung bei Druckausgleichsprozessen gegeben sein. Zu berücksichtigen sind darüber hinaus Störfälle wie Leckagen, das Verschütten von Substanz oder die anschließende Reinigung. Zukünftig könnten auch Therapieanwendungen mit Vernebelung der Wirkstoffe von Bedeutung sein. Den Herstellern liegen keine Untersuchungen zur inhalativen Exposition vor, insbesondere deshalb, weil die mAk in hermetisch geschlossenen Apparaturen produziert werden. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass auch größere Polypeptide über die Lunge resorbiert werden können und in den Blutkreislauf gelangen. Wegen der großen Oberfläche und der dünnen Epithelschicht ist von allen Aufnahmepfaden insbesondere die Aufnahme über die Alveolen von Bedeutung. Es wird davon ausgegangen, dass die bei der Zubereitung von mAk entstehenden Aerosole grundsätzlich auch alveolengängig sind. Bei quantitativer Betrachtung des inhalativen Pfades ergibt sich aus den vorliegenden Daten eine geringe inhalative Bioverfügbarkeit von großen Polypeptiden und von Proteinen. Umfassende Daten fehlen jedoch. Auf der Grundlage von Tierversuchen wird als Worst Case von einer Resorption von ein bis fünf Prozent ausgegangen, bei besonders großen mAk dürften die Resorptionsraten noch kleiner sein. Wegen der großen Wirksamkeit von mAk kann aber nach inhalativer Aufnahme eine systemisch toxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

Für Panitumumab existiert ein firmeninterner Arbeitsplatzrichtwert für die inhalative Exposition von $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (OEL, 8 Stunden Mittelwert bei 40 Stunden pro Woche). Dieser wurde auf der Grundlage der Reproduktionstoxizität festgelegt. Für hochwirksame Stoffe, die in einer täglichen therapeutischen Dosis von 10 mg eingesetzt werden, wird in der pharmazeutischen Industrie in der Regel ein OEL von weniger als $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angenommen. Alemtuzumab fällt in diese Kategorie. Nach einer Abschätzung von Roche Pharma treten bei ungeschützter Zubereitung maximal Aerosolkonzentrationen im dreistelligen Mikrogramm-Bereich für die Dauer von Sekunden auf. Bei einem Wirkstoffanteil von 3 Gewichtsprozent im Fertigarzneimittel beziehungsweise in den Aerosoltröpfchen ergibt sich hieraus eine Konzentration von $30 \mu\text{g}$ Wirkstoff/ m^3 für die Dauer der Tätigkeit. Auf der Basis von Erfahrungen mit anderen Wirkstoffgruppen und aufgrund von Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten fester Arzneimittel lässt sich die tägliche Aufnahme bei der apothekenüblichen Zubereitung von mAk abschätzen. Alle ausgewerteten Informationen weisen darauf hin, dass die tägliche Aufnahme in der Größenordnung „ $\mu\text{g}/\text{Schicht}$ “ liegt /71/.

Treten bei einer Tätigkeit mehrere Gefahrstoffe gleichzeitig auf, ist nach TRGS 402 eine mögliche Wechsel- oder Kombinationswirkung der Gefahrstoffe mit Einfluss auf die Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten bei der Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen. Bei Panitumumab müssen gegebenenfalls Wechselwirkungen mit Bevacizumab und anderen Chemotherapeutika beachtet werden, da entsprechende Hinweise aus Kombinationstherapien vorliegen.

Auch atemwegssensibilisierende Wirkungen werden von Toxikologen grundsätzlich nicht ausgeschlossen.

Die Schutzmaßnahmen sollten daher insbesondere auf eine Minimierung der inhalativen Exposition ausgerichtet sein. Dies gilt in besonderem Maße für die Gefährdungsbeurteilung bei Therapieanwendungen mit Vernebelung.

Intravenöse oder subcutane Aufnahme: Eine unbeabsichtigte Aufnahme auf diesem Wege kann zum Beispiel durch Stichverletzungen erfolgen. Die Wirkstoffe sind in diesem Fall systemisch verfügbar. Selbst unter Berücksichtigung solch möglicher Unfallereignisse ist nach Herstellerangaben, bezogen auf den Wirkstoff Alemtuzumab, nicht mit einer relevanten Exposition zu rechnen /65/. Der Arbeitskreis gibt zu bedenken, dass bei einer typischen Nadelstichverletzung mit einer gängigen Hohlnadel bis zu 1 µl eines Arzneimittels übertragen werden kann. Für eine abschließende Bewertung sind daher weitere Prüfungen erforderlich.

4.4 Schutzmaßnahmen

Die Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit mAk sind international nicht einheitlich geregelt. In Deutschland sind für den Schutz der Beschäftigten bei Tätigkeiten mit Arzneimitteln mit gefährlichen Eigenschaften die Vorgaben der Gefahrstoffverordnung sowie der Technischen Regeln für Gefahrstoffe, wie beispielsweise die TRGS 400, umzusetzen. Die Details für Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung regelt TRGS 525.

Nach der Gefahrstoffverordnung gelten für giftige und sehr giftige Stoffe zusätzlich zu den Maßnahmen nach § 8,9 GefStoffV die ergänzenden Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit hoher Gefährdung nach § 10 GefStoffV (Schutzstufe 3). Fruchtschädigenden (entwicklungsschädigenden, R_E, R 61) Stoffen der Kategorie 1 und 2 ist die Eigenschaft giftig zugeordnet. Für sie sind demnach Maßnahmen nach § 10 GefStoffV anzuwenden. Alle hier betrachteten mAk sind sowohl als Arzneistoff als auch in Form des Fertigarzneimittels als giftig anzusehen (siehe auch die zusammenfassenden Präsentationen auf den Internetseiten der BGW). Für Stoffe und Gemische mit kanzerogenen, mutagenen und fruchtbarkeitsgefährdenden (R_F, R 60) Eigenschaften der Kategorie 1 und 2 gelten die umfangreichsten Schutzmaßnahmen entsprechend § 8, 9, 10, 11 GefStoffV (Schutzstufe 4).

Gemtuzumab Ozogamicin ist aufgrund seiner erbgutverändernden Eigenschaft dieser Gruppe zuzuordnen.

Nach der Gefahrstoffverordnung besteht für giftige Stoffe oder Gemische zum Beispiel das Gebot, eine Substitutionsprüfung durchzuführen. Es wird angeregt, im Sinne einer Minimierung der Exposition herstellerseitig die Art der Formulierungen zu überprüfen. Fünf Präparate werden als Konzentrate in den Verkehr gebracht, während zwei (Trastuzumab, Gemtuzumab Ozogamicin) als Trockensubstanz angeboten werden. Aus Sicht des Arbeitsschutzes ist generell eine flüssige Formulierung vorzuziehen /28/. Weiterhin muss beispielsweise die Herstellung und Verwendung giftiger Stoffe oder Gemische im geschlossenen System und unter Verwendung dicht verschließbarer Behälter erfolgen. Wenn dies technisch nicht möglich ist, muss die Exposition nach dem Stand der Technik so weit wie möglich verringert werden. Die Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit mAk sollten insbesondere auf eine Minimierung der inhalativen Exposition der Beschäftigten ausgerichtet sein. Aus Gründen des Produktschutzes hat die Zubereitung der monoklonalen Antikörper aseptisch und gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation des Herstellers zu erfolgen. Nach den Leitlinien zur Qualitätssicherung in Apotheken muss die aseptische Herstellung von Parenteralia in Sicherheitswerkbänken erfolgen /38,39/. Für den Arbeitsschutz sind zusätzlich die Sicherheitshinweise der Hersteller im Sicherheitsdatenblatt (unter anderem Abschnitt 8: persönliche Schutzmaßnahmen) zu beachten.

Zusätzlich müssen Beschäftigungsbeschränkungen für schwangere und stillende Mitarbeiterinnen nach § 5 Mutterschutzverordnung /72/ sowie für Jugendliche nach § 22 Jugendarbeitsschutzgesetz /73/ eingehalten werden. Für werdende Mütter besteht ein Expositionsverbot gegenüber krebserzeugenden, fruchtschädigenden oder erbgutverändernden Gefahrstoffen, wobei der Gesetzgeber bislang keine Definition für die Eigenschaft krebserzeugend, fruchtschädigend oder erbgutverändernd festgelegt hat. In der bisherigen Praxis wurden die Begriffe zum Teil sehr weit ausgelegt. So wurden auch Beschäftigungsverbote bei Stoffen ausgesprochen, die nur im Verdacht einer entsprechenden Wirkung standen.

Alle hier betrachteten mAk sind als fruchtschädigend anzusehen. Dies bedeutet, dass Schwangere nicht mit der Herstellung der oben genannten Arzneimittel oder auch mit der Prüfung im Labor beschäftigt werden dürfen. Da alle betrachteten mAk darüber hinaus in die Muttermilch übergehen können und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, dürfen auch stillende Frauen nicht exponiert sein. Für Jugendliche, das heißt Personen zwischen 15 und 18 Jahren, gelten Beschäftigungsbeschränkungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, die akut oder chronisch Gesundheitsschädigungen verursachen können.

5 Literatur und Quellen

- /1/ Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung“. BArbBl. Heft 5/1998, S. 99-105
- /2/ Halsen G; Krämer I: Umgang mit Zytostatika: Gefährdungsbeurteilung- kein Problem?! Krankenhauspharmazie, 25/2, Februar 2004, S. 43-52
- /3/ Gefahrstoffrechtliche Kennzeichnung von antineoplastisch wirksamen Arzneistoffen (ATC-Code L01 und L02) mit Erläuterung, BGW, Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, www.bgw-online.de
- /4/ Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung - GefStoffV). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2007 Teil I Nr. 52, 25. Oktober 2007
- /5/ Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe vom 27. Juni 1967 (EG-Amtsblatt Nr. L 196 S. 1, einschließlich 29. Anpassung), Anhang I und VI „Allgemeine Anforderungen für die Einstufung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen
- /6/ Richtlinie 89/391/EWG des Rates über die Durchführung von Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Arbeitnehmer bei der Arbeit vom 12. Juni 1989 (ABl. EG Nr. L 183, S. 1), zuletzt geändert durch Richtlinie 2007/30/EG vom 20.06.2007 (ABl. EU Nr. L 165, S. 21), in Kraft getreten am 28.06.2007
- /7/ The European Agency for Evaluation of Medicinal Products: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. ICH Topic S 6, Step 4, Consensus guideline, 16.July 1997, CPMP/ICH/302/95, www.eudra.org/emea.html
- /8/ Persönliche Mitteilung von Dr. Steffen Gross vom 25.3.2008, Laboratory Head and Scientific Assessor (Quality, Preclinic), Section Monoclonal and Polyclonal Antibodies, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen
- /9/ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Beratungsstellen; ROTE LISTE(R) 2008, Herausgeber: Rote Liste(R) Service GmbH, www.rote-liste.de
- /10/ Pregnancy categories for prescription drugs. FDA Drug Bulletin 1982; 12:24-25
- /11/ Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 400 “Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen“. GMBI Nr.11/12, S. 211-223 (13.3.2008)

- /12/ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165, September 2004. www.cdc.gov/niosh (NIOSH Docket 105)
- /13/ American Society of Health-System Pharmacists (ASHP): Technical Assistance Bulletin on Handling Hazardous Drugs, 1990
- /14/ Naumann BD; Sargent EV: Setting occupational exposure limits for pharmaceuticals. *Occup Med: State of the Art Rev* (1997), 12(1):67–80
- /15/ Sargent EV; Kirk GD: Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *Am Ind Hyg Assoc J.* (1988), 49(6):309–313
- /16/ Sargent EV; Naumann BD; Dolan DG; Faria EC; Schulman L: The importance of human data in the establishment of occupational exposure limits. *Hum Ecol Risk Assess* (2002), 8(4):805–822
- /17/ National Institute for Occupational Safety and Health: Transcript of the NIOSH Public Meeting on Hazardous Drugs List Update. Washington, D.C. Tuesday, August 28, 2007 sowie Eingaben hierzu. www.cdc.gov/niosh (NIOSH Docket 105)
- /18/ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of new FDA drugs and warnings fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006, www.cdc.gov/niosh (NIOSH Docket 105)
- /19/ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). List of new FDA drugs and warnings not fitting NIOSH criteria for hazardous drugs 2006, www.cdc.gov/niosh (NIOSH Docket 105)
- /20/ Blink RC: Concepts of Occupational Exposure to Monoclonal Antibody. *WorkCare*, 2007. Inc. September 9
- /21/ Arbeitsplatzatmosphäre; Festlegung der Teilchengrößenverteilung zur Messung luftgetragener Partikel; Deutsche Fassung EN 481:1993
- /22/ Kim ST: Low Inhalation Bioavailability of mABs, 2007
- /23/ NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. Guidance on handling of monoclonal antibody (MAB) products. *Hospital Pharmacist* July/August 2005, Vol 12, S. 250
- /24/ Persönliche Mitteilung von Laure-Zoé Kaestli (Projektleiter), Pharmacie Centrale HUG, Genf, vom 22.6.2007
- /25/ Stellungnahme von Priv.Doiz.Dr. Götz A. Westphal zur Sitzung des Arbeitskreises TRGS 525 am 29.8.2007, Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Arbeits-, Sozial-, Rechts-, Umweltmedizin und Dermatologie, Abteilung für Arbeits- und Sozialmedizin, 20.8.2007
- /26/ Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN 12980, Laboreinrichtungen-Sicherheitswerkbänke für Zytostatika und hochwirksame Substanzen, Beuth Verlag GmbH, Berlin 2004

- /27/ Vortrag von Dr. Georg Jacobs (Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen, BNHO) anlässlich der Sitzung des Arbeitskreises TRGS 525 am 29.8.2007, Praxis für Hämatologie und Onkologie, Am Ludwigsberg 78, 66113 Saarbrücken
- /28/ Stellungnahme von Dr. Eberhard Nies, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (BGIA), Fachbereich 1 - Informationstechnik, Risikomanagement, Referat Toxikologie der Arbeitsstoffe, Alte Heerstraße 111, 53757 Sankt Augustin
- /29/ Wikstrom ME; Stumbles PA.: Mouse respiratory tract dendritic cell subsets and the immunological fate of inhaled antigens. *Immunology and Cell Biology* (2007) 85, S. 182–188
- /30/ Brain JD: Inhalation, Deposition, and Fate of Insulin and Other Therapeutic Proteins. *Diabetes Technology & Therapeutics*. June 1, 2007, 9 (S1): S-4-15
- /31/ Schreiben von Fa. Schering, Dr. Sartorius vom 5.5.2006 und Dr. Büchner vom 23.1.2008
- /32/ Schreiben von Fa. Roche Pharma, Dr. Schaub vom 26.3.2008 sowie persönliche Mitteilung am 9.7.2008
- /33/ Schreiben von Fa. Roche Pharma, Dr. Schaub vom 20.11.2007, Dr. Tythof 14.2.2008
- /34/ Persönliche Mitteilung von Stephen Langford vom 25.3.2008, Principal Pharmacist (Technical Services, UHB MEDICINES), England
- /35/ Persönliche Mitteilung von Dr. med. Siegbert Walter vom 25.3.2008, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Referent Versorgung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
- /36/ Persönliche Mitteilung von Priv.-Doz. Dr.med.habil. Susanne Völter-Mahlknecht vom 25.3.2008, Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- /37/ Saltzman WM; Sherwood JK; Adams DR; Castle P; Haller P: Long-term Vaginal Antibody Delivery: Delivery Systems and Biodistribution. *Biotechnol Bioeng*. 2000 Feb 5;67(3):253-64. Erratum in: *Biotechnol Bioeng* 2001 Nov 20;75(4), S. 494
- /38/ Bundesapothekerkammer: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potenzial. Leitlinie zur Qualitätssicherung, 2006, <http://www.abda.de/1682.html>
- /39/ Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.: ADKA-Leitlinie. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. *Krankenhauspharmazie* 24 (6), 2003, S. 195-201
- /40/ National Patient Safety Agency (NPSA): Risk assessment tool for injectable medicines, March 2007. www.npsa.nhs.uk/health/alerts

- /41/ Yoshida J; Kosaka H; Tomioka K; Kumagai S: Genotoxic Risks to Nurses from Contamination of the Work Environment with Antineoplastic drugs in Japan. *Journal of Occupational Health* 2006; 48, S. 517-522
- /42/ Langford S; Fradgley S; Evans M; Blanks C: Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hospital Pharmacist* 15, S. 60-64 (2008)
- /43/ Barth J: Proteinogene Arzneimittel in der Onkologie. *PZ Prisma*, 13. Jahrgang 2006, Nr.4, S. 201-207
- /44/ National Patient Safety Agency (NPSA): Patient safety alert, 28 march 2007. www.npsa.nhs.uk/health/alerts
- /45/ Robinson AA.; Watson WJ; Leslie KK: Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncology*; 2007, Vol 8 (8); S. 738-743
- /46/ Foulkes R: Preclinical safety evaluation of monoclonal antibodies. *Toxicology* 174 (2002), S. 21-26
- /47/ Brennan FR; Shaw L.; Wing MG; Robinson C: Preclinical Safety Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. *Molecular Biotechnology* 2004, Vol 27, S.59-74
- /48/ Bhogal N: Testing new pharmaceuticals after the 2006 UK drug trial tragedy. *EJHP Practice* Vol 13, 2007/2, S. 22-24
- /49/ Pant S; Landon MB; Blumenfeld M; Farrar W; Shapiro CL: Treatment of Breast Cancer With Trastuzumab During Pregnancy, *Journal of Clinical Oncology*. 2008, Vol 26 (9); S. 1567-9
- /50/ Yang XD et al.: *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;38:17-23
- /51/ Nebulization of Monoclonal Antibodies for Treating Pulmonary Diseases (2006). WO/2006/122257. European Patent EP1881993. www.wipo.int
- /52/ Muhsin M; Graham J; Kirkpatrick P: Bevacizumab. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004, Vol.3, S. 995-996.
- /53/ Kumar N; Sebastian R; Harding S; Pearce I: Bevacizumab: a word of caution. I. *Can J Ophthalmol* 2007; 42, S. 760-761
- /54/ DIA's 19th Annual EuroMeeting, Wien 2007. Vortrag vom 27.3.2007: Nongenotoxic Carcinogens: Is There a Need for a Mechanistic Update? Beatriz Silva-Lima, Professor, Pharmacology/Chair, SWPO, INFARMED, Portugal
- /55/ Schreiben von Fa. Merck-Pharma, Dr. Kiessling, vom 30.10.2007
- /56/ Keefe DL: Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Cancer* 2002; Vol. 95; S. 1592-600
- /57/ Watson WJ: Herceptin (Trastuzumab) Therapy During Pregnancy: Association with reversible anhydramnios, *The American College of obstetricians and gynecologists*, Vol. 105, No.3, März 2005, S. 642f

- /58/ Loibl S; von Minckwitz G; Kaufmann M: Mammakarzinom in der Schwangerschaft, Posterpräsentation, 55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hamburg 2004
- /59/ Shrim A.; Garcia-Bournissen F; Maxwell C; Farine D; Koren G: Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy – Case report and updated literatur review. *Reproductive Toxicology* 23 (2007) S.611-613
- /60/ Shrim A; Garcia-Bournissen F; Maxwell C; Farine D; Koren G: Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Motherrisk Update. Canadian Family Physician* Vol. 54, January 2008, S. 31-32
- /61/ Fanale MA; Uyei AR; Theriault RL; Adam K; Thompson RA: Treatment of Metastatic Breast Cancer with Trastuzumab and Vinorelbine During Pregnancy. *Clinical Breast Cancer*, Vol.6, No.4, 2005, S. 354-356.
- /62/ Waterston AM; Graham J: Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *Journal of clinical oncology*; 2006, Vol 24 (2); S.321-2
- /63/ Sekar R; Stone PR: Trastuzumab Use for Metastatic Breast Cancer in Pregnancy, *Obstetrics & Gynecology* Vol.110, No.2, Part 2, August 2007, S.507-510
- /64/ Bader AA; Schlembach D; Tamussino KF; Pristauz G; Petru E: Anhydramnios associated with the administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncology* 2007; Vol.8; S. 79-81
- /65/ Witzel D; Müller V; Harps E; Janicke F; deWit M: Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome (letter to the editor). *Annals of Oncology*, 15.12.2007
- /66/ Schreiben von Fa. Bayer Vital, Dr. Büchner, vom 21.2.2008
- /67/ Herold M; Schnohr S; Bittrich H: Efficacy and Safety of a Combined Rituximab Chemotherapie During Pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 2001, Vol 19 (14); S. 3439
- /68/ Kimby E; Sverrisdottir A; Elinder G: Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *European Journal of Haematology*. 2004; 72, S. 292-295
- /69/ Ojeda-Uribe M; Gilliot C; Jung G; Drenou B; Brunot A: Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *Journal of Perinatology* (2006) 26, S. 252-255
- /70/ Deutsche Übersetzung der Produktinformation (Packungsbeilage), Stand 01/2007. Gemtuzumab Ozogamicin, Wyeth Pharma GmbH
- /71/ Vortrag „Inhalative Exposition gegenüber Arzneistoffen, z.B. monoklonale Antikörper“ von Priv. Doz. Dr. Udo Eickmann anlässlich der Sitzung des Arbeitskreises TRGS 525 am 30.10.2008,

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege,
Fachbereich Gefahrstoffe und Toxikologie, Bonner Str. 337, 50968 Köln

/72/ Verordnung zum Schutze der Mütter am Arbeitsplatz (MuSchArbV) vom
15. April 1997, BGBl 1997, S. 782

/73/ Gesetz zum Schutz der arbeitenden Jugend
(Jugendarbeitsschutzgesetz - JArbSchG) vom 12. April 1976, BGBl. I S.
965, zuletzt geändert durch Artikel 230 der Verordnung vom 31. Oktober
2006, BGBl. I S. 2407

6 Anhang

**6.1 Tabelle: Bewertung der gefährlichen Eigenschaften von
monoklonalen Antikörpern des ATC-Code L01XC gemäß Kriterien
des Anhangs VI Richtlinie 67/548/EWG**

Folgende aus den Wirkungen bei der parenteralen Anwendung in therapeutischer Dosis abgeleiteten Einstufungen werden nach derzeitigem Kenntnisstand zugrunde gelegt, bis von den Herstellern oder aus der Literatur hiervon abweichende zuverlässige Daten vorliegen.

Arzneistoff INN Bezeichnung	CAS-Nr. ATC-Code	Einstufung	Kennzeichnung				Darreichungsform der Fertigarzneimittel
			Gefahrensymbole	R-Sätze aufgrund KMR-Eigenschaften der Kategorien 1 und/oder 2	R-Sätze aufgrund KMR-Eigenschaften der Kategorie 3	R-Sätze aufgrund weiterer gefährlicher Eigenschaften	
Bevacizumab	216974-75-3 L01XC07	R _E : 1 oder 2; R 61 R _F : 3; R 62 R 64	T	R 61	R 62	R 64	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cetuximab	205923-56-4 L01XC06	R _E : 1 oder 2; R 61 R 42 R 64	T	R 61		R 42 R 64	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Panitumumab	339177-26-3 L01XC08	R _E : 1 oder 2; R 61 R _F : 3; R 62 R 64	T	R 61	R 62	R 64	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Trastuzumab	180288-69-1 L01XC03	R _E : 1 oder 2; R 61 R 64	T	R 61		R 64	Trockensubstanz zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab	126775-97-1 L01XC04	R _E : 1 oder 2; R 61 R 64	T	R 61		R 64	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Rituximab	174722-31-7 L01XC02	R _E : 1 oder 2; R 61 R 42 R 64	T	R 61		R 42 R 64	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Gemtuzumab Ozogamicin	220578-59-6 L01XC05	M: 1 oder 2; R 46 R _E : 1 oder 2; R 61 R _F : 3; R 62 R 64	T	R 46 R 61	R 62	R 64	Trockensubstanz zur Herstellung einer Infusionslösung