

**Ableitung eines vorläufigen Geringfügigkeitsschwellenwertes  
für Pentoxifyllin (GFS Pentoxifyllin)**

**Autoren:  
Regine Gühr (HLUG)  
Dr. Gerd Rippen (Göttingen)**

**Wiesbaden, 15.08.2014**

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	3
2	Stoffdaten.....	4
2.1	Allgemeine Informationen .....	4
2.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften .....	5
2.3	Bioakkumulation.....	5
3	Einstufungen .....	5
4	Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für Pentoxifyllin .....	6
4.1	Datenrecherche für die Humantoxikologie.....	6
4.2	Datenrecherche für die Ökotoxikologie.....	7
4.3	Beurteilung der gesundheitlichen Wirkung von Pentoxifyllin auf den Menschen .....	7
4.3.1	Resorption und Metabolismus .....	7
4.3.2	Medizinische Anwendungsgebiete.....	8
4.3.2.1	Überblick .....	8
4.3.2.2	Hemmung der Blutgerinnung .....	9
4.3.2.3	Hemmung von Entzündungen .....	9
4.3.2.4	Behandlung von Fibrosen .....	10
4.3.2.5	Behandlung männlicher Unfruchtbarkeit.....	11
4.3.2.6	Wirkung als Radikalfänger .....	11
4.3.3	Toxische Wirkungen von Pentoxifyllin .....	11
4.3.3.1	Reproduktionstoxizität.....	12
4.3.3.2	Mutagenität .....	12
4.3.3.3	Krebs erzeugende oder Krebs hemmende Wirkung.....	13
4.3.3.4	Endokrine Wirkungen.....	14
4.4	Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes $GFS_{human}$ für Pentoxifyllin .....	15
4.5	Zusammenstellung ökotoxikologischer Daten zu Pentoxifyllin .....	16
4.5.1	Fische.....	16
4.5.2	Aquatische Invertebraten .....	16
4.5.3	Aquatische Pflanzen .....	16
4.5.4	Amphibien .....	16
4.5.5	Mikroorganismen.....	16
4.5.6	Terrestrische Pflanzen .....	16
4.5.7	Insekten.....	16
4.6	Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes $GFS_{aquat}$ für Pentoxifyllin .....	17
4.7	Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für Pentoxifyllin .....	17
4.8	Nachforderungen sowie Empfehlungen für ergänzende Prüfungen.....	17
5	Verwendete Literatur für Pentoxifyllin .....	18

## 1 Zusammenfassung

Pentoxifyllin (PTX) ist ein vielfach eingesetztes Arzneimittel; es wird in der Liste der Altstoffe geführt, die in der EU in Mengen von mehr als 1000 t/a hergestellt werden.

Die niedrigsten therapeutisch wirksamen Konzentrationen von PTX liegen bei 11 mg/(kgKG·d), beobachtete Nebenwirkungen sind ab 9 mg/(kgKG·d) über 60 bzw. 24 Wochen beschrieben; bei 80 mg/(kgKG·d) wurden starke toxische Wirkungen beobachtet.

Im Langzeit-Tierversuch lag der beobachtete Lowest observed adverse effect level (LOAEL) bei 450 mg/(kgKG·d). Reproduktionstoxische Wirkungen wurden im Tierversuch bei bis zu 50 mg/(kgKG·d) nicht beobachtet, allerdings gibt es Hinweise auf embryotoxische Wirkungen *in vitro*, und die chemisch verwandten Methylxanthine Coffein und Theobromin sind im Tierversuch reproduktionstoxisch [WHO 1991/97]. Mit verschiedenen Zelllinien und Endpunkten wurden genotoxische Wirkungen (Chromosomenaberrationen, Schwester-Chromatid-Austausche und Mikronuklei) beobachtet.

Auf der Basis eines chronischen Lowest observed effect level (LOEL) am Menschen von 9 mg/(kgKG·d) ergibt sich mit einem Extrapolationsfaktor von 1000 eine vorläufige tolerable Dosis von 9 µg/(kgKG·d). Umgerechnet auf eine 70 kg schwere Person und eine Trinkwasseraufnahme von 2 L/d entspricht dies einer Trinkwasserkonzentration von 300 µg/L. Die Aufnahme von Pentoxifyllin mit Nahrungs- und Genussmitteln ist zwar gering, der „unfreiwillige“ Expositionsbeitrag über das Trinkwasser sollte jedoch nicht mehr als 10 Prozent betragen. Daraus resultiert ein **Vorschlag für einen Geringfügigkeitsschwellenwert auf humantoxikologischer Basis GFS<sub>human</sub> (vorläufig) = 30 µg/L.**

Die toxischen Wirkungen von PTX auf Eizellen und Föten sowie auch die Reproduktionstoxizität von Coffein und Theobromin sollten Anlass sein, die Reproduktionstoxizität von PTX an Labortieren mit den inzwischen entwickelten Standardprotokollen und einer Exposition über die gesamte Zeit der Trächtigkeit erneut zu untersuchen.

**Die Datenlage zur Ökotoxizität von Pentoxifyllin ist so lückenhaft, dass nach TGD 2011 eine GFS<sub>aquat</sub> nicht abgeleitet werden kann.** Es fehlen alle Basisdaten; die akute Toxizität gegenüber Daphnien und Algen wurde bisher nicht gemessen, der in der Literatur berichtete LC<sub>50</sub>-Wert für den Zebrafisch ist nicht belegt. Ebenso nicht überprüfbar ist eine vorgeschlagene PNEC von 20 µg/L. Daher muss bis zu abschließenden Festlegung einer vorläufigen GFS die Erhebung des Basisdatensatzes gefordert werden.

**Zum jetzigen Zeitpunkt kann ausgesagt werden, dass die GFS bei ≤ 30 µg/L liegen wird.**

## 2 Stoffdaten

### 2.1 Allgemeine Informationen

#### Synonyme:

[Oxo-5-hexyl]-1-dimethyl-37-dioxo-2,6-tetrahydro-1,2,3,6-purin, 1-(5-Oxo-hexyl)-3,7-dimethylxanthin, 1-(5-Oxo-hexyl)theobromin, 3,7-Dihydro-3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-1H-purin-2,6-dion, 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthin

#### Abkürzung:

PTX

#### CA-Bezeichnung:

1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-

#### EINECS-Nummer:

229-374-5

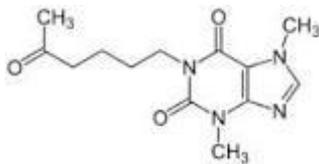
#### CAS-Nummer:

6493-05-6

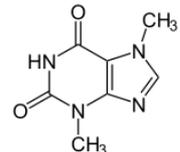
#### Summenformel:

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

#### Strukturformel:



zum Vergleich der Grundkörper  
Theobromin (3,7-Dimethylxanthin):



#### Molare Masse:

278,31 g/mol

#### Biologischer und abiotischer Abbau:

Manometrischer Respirationstest (20 mg/L): in 28 Tagen 12 % Transformation (biologischer Sauerstoffbedarf), d.h. nicht leicht biologisch abbaubar [Kümmerer et al. 2008].

Zahn-Wellens-Test (94 mg/L; OECD 302B): nach 5 Tagen Adaptation erfolgte in 25 weiteren Tagen vollständige Transformation (100 % Elimination des gelösten organischen Kohlenstoffs) [Kümmerer et al. 2008].

Batch-Reaktor mit Belebtschlamm: in 3 Tagen > 99 % Transformation von PTX (Primärabbau; stoffspezifische Analytik) [Möhle et al. 1999].

Aus Trinkwasser und Abwasser durch Ozonung gute Entfernbarkeit wahrscheinlich [Kümmerer et al. 2008].

Durch UV-Bestrahlung nur mäßig entfernbar [Kümmerer et al. 2008].

Aus Trinkwasser und Oberflächenwasser an Aktivkohle sehr gut adsorbierbar (> 95 % adsorbiert bei 10 mg/L Aktivkohle); aus Abwasser nicht vollständig adsorbierbar (66 % bei 10 mg/L Aktivkohle, > 90 % bei 20 mg/L) [Kümmerer et al. 2008].

Durch Nanofiltration mit zwei verschiedenen Membranen ca. 90 % Entfernung [Kümmerer et al. 2008].

Halbwertszeit ( $DT_{50}$ ): 15 Tage [Skark et al. 2011].

Hydrolyse: unter Umweltbedingungen nicht wahrscheinlich, da keine hydrolysierbaren Gruppen

## 2.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften

### Dissoziationskonstante ( $pK_a$ -Wert):

0,3, d.h. PTX ist unter Umweltbedingungen nicht dissoziiert

### Wasserlöslichkeit:

bei 25 °C: 77 g/L (löslich)

### Dampfdruck:

bei 25 °C:  $16 \cdot 10^{-9}$  Pa (berechnet)  
(nicht flüchtig)

### Henry-Koeffizient $H = c(\text{Luft})/c(\text{Wasser})$ :

bei 25 °C:  $H = 23 \cdot 10^{-15}$  Pa (berechnet)  
(nicht flüchtig aus Wasser)

geringe Adsorption, d.h. sehr hohe Mobilität im Boden  
aus Wasser sowie feuchten und trockenen Böden nicht flüchtig

## 2.3 Bioakkumulation

**Bioakkumulation** in aquatischen Organismen: gering

**Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser ( $\log P_{ow}$ ):** 0,29 (nicht akkumulierend)

## 3 Einstufungen

D (2013): Wassergefährdungsklasse nicht festgelegt [UBA 2013]

D (2013): Arbeitsplatzgrenzwert (MAK-Wert) nicht aufgestellt [DFG 2013]

EU (ca. 1999): PTX ist aufgeführt in der Liste der Altstoffe, die in Mengen von mehr als 1000 Tonnen jährlich in der Gemeinschaft hergestellt oder in sie eingeführt werden [IUCRID 2000].

PTX ist in keiner Prioritätenliste im Rahmen der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates vom 23. März 1993 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe enthalten [ESIS 2013].

PTX ist als HPV(High Production Volume)-Chemikalie aufgeführt [ESIS 2013].

Vorgeschlagene Predicted No-effect Concentration (PNEC) für Oberflächenwasser: 20 µg/L (mit Sicherheitsfaktor 5000<sup>1</sup>) [Hanisch et al. 2002, Bergmann et al. 2011]; nicht überprüfbar

## **4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für Pentoxifyllin**

### **4.1 Datenrecherche für die Humantoxikologie**

Zunächst wurde nach vorliegenden Bewertungen anerkannter Institutionen gesucht. Dazu wurden folgende Informationssysteme genutzt:

- TOXNET (“Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases”) der United States National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) mit den Unterdatenbanken
  - TOXLINE (Toxicology Literature Online) (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>)
  - Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)
  - Development and Reproductive Toxicology (DART)
  - Genetic Toxicology (GENETOX)
  
- DIMDI mit den Unterdatenbanken
  - MEDLINE
  - EMBASE
  - EMBSE Alert
  - BIOSYS
  - SciSearch
  - Dt. Ärzteblatt
  - gms
  - gms Meetings
  
- Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR) (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>)

Keinen Eintrag gab es in:

- IRIS (Integrated Risk Information System) der U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (<http://www.epa.gov/IRIS/index.html>)
- Hazardous Substances Databank (HSDB) Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR) (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>)
- Toxicological Profile Information Sheet, United States - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (U.S. ATSDR) (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>)

<sup>1</sup> Basis: LC<sub>50</sub>-Wert (96 h) Zebraabräbling 100 mg/L, Originalquelle nicht zugänglich (Sicherheitsdatenblatt Aventis 2000). Anmerkung: ein SF von 5000 ist nach TGD 2011 nicht mehr zulässig.

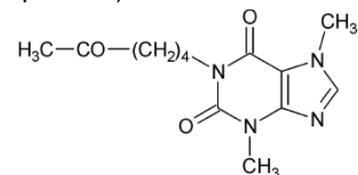
## 4.2 Datenrecherche für die Ökotoxikologie

Es wurden die folgenden elektronischen Quellen auf Einzelinformationen zur aquatischen und terrestrischen Toxizität von PTX durchsucht:

- ECOTOX (Ecotoxicology), U.S. EPA ([http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick\\_query.htm](http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick_query.htm))
- STN Easy der STN International, betrieben von Fachinformationszentrum Karlsruhe und Chemical Abstracts Service, Columbus, OH (<http://www.stninternational.de>) mit zahlreichen Unterdatenbanken, von denen nur die folgenden Ergebnisse lieferten:
  - CAplus (Toxicology focus) Datenbank
  - TOXCENTER Datenbank

Keinen Eintrag gab es in

- ETOX (Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele), Umweltbundesamt (<http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>)
- Hazardous Substances Databank (HSDB)
- SCORECARD Chemical Profile ([http://www.scorecard.org/chemical\\_profiles/](http://www.scorecard.org/chemical_profiles/))
- EFSA (European Food Safety Authority) (<http://www.efsa.europa.eu/>)



## 4.3 Beurteilung der gesundheitlichen Wirkung von Pentoxifyllin auf den Menschen

### 4.3.1 Resorption und Metabolismus

PTX wird vom menschlichen Körper nahezu vollständig resorbiert und in der Leber metabolisiert. Das Maximum im Plasma wird bereits innerhalb einer Stunde erreicht. Nur Spuren werden im Urin unverändert ausgeschieden, nur 4 % mit den Faeces [Trental 2013]. Als Metaboliten von PTX nach oraler Applikation wurden in Humanblut die folgenden Verbindungen identifiziert [Witter und Smith 1985]:

- 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin (Metabolit I)
- 5-(3,7-dimethyl-xanthin)-1-pentansäure (Metabolit IV)
- 4-(3,7-dimethyl-xanthin)-1-butansäure (Metabolit V).

Die Metabolisierung fand an der Oxo-5-hexyl-Seitenkette des PTX statt. Die Konzentrationen der Hauptmetaboliten I und V im Plasma liegen 5- bzw. 8-fach höher als die des unveränderten PTX; die Halbwertszeiten liegen bei 0,4-0,8 Stunden (PTX) bzw. 1,0-1,6 Stunden (Metaboliten). Eine Akkumulation bei wiederholter Einnahme wird nicht beobachtet [Trental 2013]. Der Hauptmetabolit I ist pharmakologisch genauso wirksam wie die Ausgangssubstanz [Bergmann 2007]. Da der Metabolismus von PTX nicht zum 3,7-Dimethylxanthin (Theobromin) führt, sind die physiologischen Wirkungen zwar ähnlich den nur methylsubstituierten Xanthinen (Coffein, Theobromin, Theophyllin), sie unterscheiden sich aber im Detail deutlich. Beispielsweise kann eine Coffein-Intoleranz bei Anwendung von PTX lebensbedrohende physiologische Reaktionen auslösen [Saunderson et al. 2013].

Fünf Frauen, die über mindestens 6 Wochen gestillt hatten, erhielten eine orale Einzeldosis von 400 mg PTX. Nach 2 Stunden betrug die mittlere Muttermilch-Konzentration von PTX und drei aktiven Metaboliten 420 µg/L, nach 4 Stunden 980 µg/L. Für einen voll gestillten Säugling wurde daraus eine maximale Tagesexposition von 147 µg/kg KG errechnet, entsprechend ca. 2 % der gewichtskorrigierten Dosis der Mutter.

Daraus wurde geschlossen, dass PTX nur wenig in die Muttermilch übergeht und in Säuglingen keine adversen Wirkungen hervorruft, insbesondere bei einem Alter von mehr als 2 Monaten [Witter und Smith 1985]. Gegenteilig dazu wird in Verbindung mit der therapeutischen Anwendung von PTX der Übergang von PTX und seiner Metaboliten in die Muttermilch festgestellt [open drug database 2013, Trental 2013, SANOFI 2012].

## 4.3.2 Medizinische Anwendungsgebiete

### 4.3.2.1 Überblick

PTX hemmt wie andere Methylxanthine die Phosphodiesterase. Es beeinflusst die Fließeigenschaften des Blutes, indem es die Erythrozyten- und Leukozyten-Flexibilität verbessert und die Blutplättchen-Aggregation hemmt. PTX moduliert zudem die Immunaktivität durch Stimulierung der Zytokin-Produktion und wirkt als Radikalfänger.

Die möglichen Anwendungsgebiete von PTX umfassen chronische arterielle Verschlusskrankheiten, unzureichende Gehirndurchblutung, Tinnitus, Überfunktion der Blutgerinnung, Autoimmun-Krankheiten wie endokrine Orbitopathie<sup>2</sup>, andrologische Störungen<sup>3</sup>, Entzündungen, Fibrose<sup>4</sup> und Schäden durch radikalische Reaktionen (Peroxidation).

PTX eignet sich auch als Arzneimittelwirkstoff bei Frühgeborenen zur Behandlung von Sepsis (Blutvergiftung), nekrotisierender Enterocolitis (Darmerkrankung) und chronischer Lungenerkrankung. Diese Krankheiten sind mit einer signifikanten Sterblichkeit und chronischen neurologischen Entwicklungsstörungen verbunden [Harris et al. 2010].

Die Behandlung alkoholbedingter Hepatitis mit PTX wird in der aktuellen Literatur (2013) kontrovers diskutiert, scheint jedoch keinen wesentlichen therapeutischen Nutzen zu haben [Parker et al. 2013].

Anders als die chemisch eng verwandten Arzneimittelwirkstoffe Coffein oder Theophyllin sowie Theobromin hat PTX in therapeutischen Dosen keine herzbeeinflussende oder bronchienerweiternde Wirkung [Harris et al. 2010].

Als weiteres Anwendungsgebiet wird PTX zur synergistischen Unterstützung von Zytostatika bei der Krebstherapie vorgeschlagen (s. Abschnitt 3.3.3.3).

---

<sup>2</sup> endokrine Orbitopathie: Erkrankung der Augenhöhle; organspezifische Autoimmunerkrankung, meist gemeinsam mit einer Schilddrüsenfehlfunktion

<sup>3</sup> Andrologie: Spezialgebiet der Medizin, das sich mit den Fortpflanzungsfunktionen des Mannes und deren Störungen befasst

<sup>4</sup> Fibrose: bezeichnet krankhafte Vermehrung des Bindegewebes in menschlichen und tierischen Geweben und Organen; Hauptbestandteil Kollagenfasern. Dabei wird das Gewebe des betroffenen Organes verhärtet und es entstehen narbige Veränderungen.

#### 4.3.2.2 Hemmung der Blutgerinnung

PTX verringert die Blut-Viskosität, indem es die Aggregation der Blutplättchen hemmt. Es verbessert die Mikrozirkulation und die Gewebedurchblutung. Im Einzelnen werden die pharmakologischen Eigenschaften erklärt durch:

- Hemmung der Phosphodiesterase mit konsekutivem Anstieg von intrazellulärem cAMP<sup>5</sup> und ATP<sup>6</sup> sowie Hemmung der Erythrozytenaggregation
  - Hemmung der Thrombozytenaggregation
  - Senkung eines pathologisch erhöhten Plasma-Fibrinogen<sup>7</sup>-Spiegels
  - Hemmung der Leukozytenaktivierung
- [open drug database 2013]

PTX zeigt eine therapeutische Wirkung auf die periphere arterielle Durchblutung, unter anderem bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit<sup>8</sup> [Accetto 1982]. Allerdings wird diese Wirkung in einem Review von Stevens et al. (2012) mit Auswertung von 26 Arbeiten stark relativiert: Im Vergleich zu Placebos wurde nur eine 9- bis 11-prozentige Besserung der Beschwerden festgestellt.

Als Folge der besseren Durchblutung werden die peripheren Gewebe stärker mit Sauerstoff versorgt [Trental 2013]. PTX verstärkt die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel.

Die Dosierung ist z.B. in der open drug database (2013) mit täglich 2 x 600 mg entsprechend **17 mg/(kgKG-d)**<sup>9</sup> angegeben, in [Trental 2013] mit 3 x 400 mg entsprechend ebenfalls **17 mg/(kgKG-d)**, bei Nebenwirkungen 2 x 400 mg entsprechend **11 mg/(kgKG-d)**.

Die Wirkung von PTX auf die Durchblutung des Gehirns wird von Hartmann (1980) referiert.

Wegen seiner Hemmwirkung auf die Thrombozyten (Blutplättchen) und den Plasma-Fibrinogen-Spiegel ist PTX bei Erwachsenen mit vorangegangener Gehirnblutung kontraindiziert [Harris et al. 2010].

Paradowski und Zeman (1995) betonen den klinischen Einsatz von PTX seit ca. 1972 ohne wesentliche Nebenwirkungen. In kritisch erkrankten Neugeborenen werden nach PTX-Behandlung keine signifikanten adversen Wirkungen berichtet [Harris et al. 2010].

#### 4.3.2.3 Hemmung von Entzündungen

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von PFX beruhen auf der Hemmung der Erythrozyten-Phosphodiesterase. Auch die anderen Methylxanthine Coffein, Theobromin und Theophyllin sind Phosphodiesterase-Hemmer [WIKIPEDIA 2013].

Durch die Hemmung der Blutgerinnung verringert PTX die Auswirkungen eines septischen Schocks<sup>10</sup> und damit auch die dadurch verursachte Sterblichkeit [Arrieta et al. 1999].

<sup>5</sup> cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat. Der Abbau von cAMP zu AMP (Adenosinmonophosphat) wird durch das Enzym Phosphodiesterase katalysiert.

<sup>6</sup> ATP: Adenosintriphosphat

<sup>7</sup> Fibrinogen: „Gerinnungsfaktor I“

<sup>8</sup> Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (sog. „Schaufensterkrankheit“) entsteht durch Einengung oder Verschluss der die Extremitäten versorgenden Arterien oder seltener der Hauptschlagader (Aorta). Hauptursache ist die Arteriosklerose.

<sup>9</sup> Hier und im Folgenden werden Dosierungen jeweils auf ein Körpergewicht von 70 kg bezogen

<sup>10</sup> überschießende systemische Entzündungsreaktion mit schwerem Kreislaufversagen, oft mit Todesfolge

In Makroangiopathie<sup>11</sup>-Patienten mit chronischer PTX-Behandlung wurde durch PTX die natürliche Killerzellen<sup>12</sup>-Aktivität erheblich unterdrückt. Auch hier werden die Hemmung der Apoptose und der TNF-Produktion als Wirkmechanismus angenommen [Nagy et al. 1999]. TNF (Tumornekrosefaktor) ist ein multifunktionaler Signalstoff (Zytokin) des Immunsystems, welcher bei lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist.

PTX wird ebenfalls vorgeschlagen zur Therapie von Mekoniumaspiration<sup>13</sup> und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie<sup>14</sup> bei Neugeborenen. Als möglicher Mechanismus wird auch hier die entzündungshemmende Wirkung des PTX angeführt [Harris et al. 2010].

PTX mit **10 mg/(kgKG-d)** über 2 Wochen verringerte in Ratten nach induziertem akutem Herzinfarkt mehrere Verhaltensparameter; dies wird auf eine Verringerung der Apoptose<sup>15</sup> im Gehirn zurückgeführt, die nach Herzinfarkt Depressivität bewirken kann. Die Wirkung von PTX wird u.a. auf die Hemmung von Phosphodiesterasen mit der damit verbundenen Erhöhung intrazellulärer cAMP-Spiegel und Unterdrückung proentzündlicher Zytokine<sup>16</sup> zurück geführt [Paradowski und Zeman 1995; Bah et al. 2011].

In der Haut von Mäusen hemmte PTX eine chemisch induzierte Entzündung und die Bildung proentzündlicher Zytokine, damit verbunden auch das Wachstum von Papillomen<sup>17</sup> (s. auch Abschnitt 4.3.3) [Robertson et al. 1996].

Eine andere Anwendung von PTX wurde an Ratten zur Verhinderung eines Kompartmentsyndroms<sup>18</sup> in den Hinterwurzelganglien des Rückens nach Transplantation von *Nucleus pulposus* (Gallertkern-Masse) mit Erfolg geprüft [Yabuki et al. 2001].

#### 4.3.2.4 Behandlung von Fibrosen

Von besonderer Bedeutung ist die vorbeugende Behandlung und die Therapie von Strahlenschäden (Fibrosen) nach Radiotherapie von Tumoren oder nach Unfällen mit PTX + Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) [Chiao und Lee 2005]. Eine Reihe von Publikationen ist dazu erschienen [Gottlöber et al. 1996; Lefaix et al. 1999; Delanian 1998; Delanian et al. 1999; Delanian und Lefaix 2002; Delanian et al. 2003; Delanian et al. 2005; Misirlioglu et al. 2007; Jacobson et al. 2013]. Die oral verabreichte PTX-Dosis wurde gut vertragen [Chiao und Lee 2005]; sie lag meist **zwischen 10 und 20 mg/(kgKG-d)**.

Epidurale Fibrose<sup>19</sup> ist der Hauptgrund für Schmerzen, die sich auch nach einer Bandscheiben- oder Wirbelsäulenoperation nicht bessern ("Failed-back-surgery-Syndrom", Postdiskektomie-Syndrom). In einer Fallstudie erhielt eine Person über 3 ½ Jahre eine Kombination aus PTX (800 mg/d, geschätzt **11 mg/(kgKG-d)**) und Vitamin E (670 mg/d). Die Dosis wurde gut vertragen, die Vernarbung ging auf die Hälfte der ursprünglichen Fläche zurück und der Patient war schmerzfrei [Georges et al. 2004].

<sup>11</sup> Makroangiopathie: Veränderungen an den großen Blutgefäßen wie Arteriosklerose. Durch arteriosklerotische Ablagerungen verhärtet sich die Blutgefäße, nehmen an Umfang zu und verlieren die natürliche Elastizität. Durch Verengung der Gefäße steigt das Risiko für akute Durchblutungsstörungen einschließlich eines Schlaganfalls, eines Herzinfarktes oder einer arteriellen Verschlusskrankheit in den Beinen

<sup>12</sup> natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den Lymphozyten (Untergruppe der weißen Blutzellen oder Leukozyten). Sie sind in der Lage, abnormale Zellen wie Tumorzellen und virusinfizierte Zellen zu erkennen und abzutöten. NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem.

<sup>13</sup> Mekoniumaspiration: Eindringen von Mekonium in die Lungen des Neugeborenen vor oder unter der Geburt und die damit verbundene Folgesymptomatik (Mekonium: Darminhalt des Fötus)

<sup>14</sup> hypoxisch ischämische Enzephalopathie: nichtentzündliche Erkrankung oder Schädigung des Gehirns in Folge verminderter Durchblutung und daraus resultierendem herabgesetztem Sauerstoffgehalt

<sup>15</sup> Apoptose: programmierter Zelltod einzelner Zellen

<sup>16</sup> Zytokine: Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren

<sup>17</sup> Papillom: gutartiger Tumor, der von den obersten Haut- oder Schleimhautschichten eines Organismus ausgeht

<sup>18</sup> erhöhter Gewebedruck

<sup>19</sup> Epidurale Fibrose: Narbenverwachsungen nach Rückenoperationen

#### 4.3.2.5 Behandlung männlicher Unfruchtbarkeit

Bei männlicher Unfruchtbarkeit erhöhte sich die Zahl erfolgreicher Befruchtungen signifikant nach Behandlung der Spermien mit PTX. Keines der Nachkommen zeigte Hinweise auf angeborene Missbildungen [Rizk et al. 1995]. *In-vitro*-Befruchtungen nach vorausgegangener vergeblicher Befruchtung hatten nach [Tournaye et al. 1993, 1994] keinen Erfolg; Fountain et al. (1995) beobachteten aber an 69 Paaren mit männlicher Unfruchtbarkeit gerade in diesem Fall eine erhöhte Rate erfolgreicher Befruchtungen.

In einer Doppelblind-Studie an 2 x 127 Männern mit idiopathischer<sup>20</sup> Unfruchtbarkeit bewirkte PTX (täglich 2x400 mg (umgerechnet **ca. 11 mg/(kgKG-d)**) eine signifikante Verbesserung mehrerer Samenparameter (Konzentration, Motilität, Anzahl der Spermien mit normaler Morphologie), eine Erhöhung der Spiegel reproduktiver Hormone und eine Erhöhung der seminalen Plasma-Antioxidans-Kapazität [Safarinejad 2011].

Eine ausführliche Diskussion der Wirkungsmechanismen von PTX auf menschliche Spermien zur Verringerung von Unfruchtbarkeit findet sich in der Dissertation von Biber (2004), unter anderem die Verringerung reaktiver Sauerstoffradikale in Ejakulaten mit pathologischen Charakteristika durch PTX (s. Abschnitt 3.3.2.6). Auch wurde eine protektive Wirkung auf die Vitalitätsparameter festgestellt.

Die Motilität (Bewegungsfähigkeit) von Spermien und insbesondere die Reaktion der Akrosome<sup>21</sup> wird durch PTX *in vitro* und nach oraler Therapie signifikant verbessert [Shen et al. 1991; Tesarik et al. 1992; Yovich 1993; Moein et al. 2005; Esteves et al. 2007]. Als wirksame Dosis geben Moein et al. 2 x 400 mg/d (umgerechnet **ca. 11 mg/(kgKG-d)**) an.

Pang et al. (1993) beobachteten dagegen keine PTX-induzierte Motilitätserhöhung, wohl aber eine Hyperaktivierung normaler Spermien; Faka et al. (1994) fanden bei 14 Männern nach oraler PTX-Gabe überhaupt keine Verbesserung der Motilität, der Spermiedichte oder der Befruchtungsrate. Nach Dimitriadou et al. (1995) erhöhte sich zwar die Motilität, jedoch ohne Einfluss auf die Befruchtungsrate.

#### 4.3.2.6 Wirkung als Radikalfänger

Bei Human-Ejakulaten mit pathologischen Charakteristika (s. Abschnitt 3.3.2.5) wurde eine übermäßige Erhöhung hochreaktiver Sauerstoffradikale gefunden; diese werden durch Zugabe von PTX als Peroxidationshemmer (Radikalfänger) verringert [Biber 2004].

In Ratten verringerte die vorherige Gabe von PTX eine Lipid-Peroxidation der Magenschleimhäute durch das Schmerzmittel Indomethacin [Sallingová und Kohút 1994].

#### 4.3.3 Toxische Wirkungen von Pentoxifyllin

Die akut tödliche Dosis für Ratten ist mit LD<sub>50</sub> = 1170 mg/kg KG angegeben, für die Maus mit LD<sub>50</sub> = 1230 mg/kg KG [IUCLID 2000]. Beim Menschen führte eine akute Dosis von 80 mg/kg KG zu Schwindel, Erbrechen, Blutdruckabfall, Tachykardie<sup>22</sup>, Fieber, Krämpfen und Arrhythmie [Hanisch et al. 2002].

<sup>20</sup> idiopathisch: ohne fassbare Ursache

<sup>21</sup> Akrosom: Kopfkappe des Spermiums

<sup>22</sup> schneller Herzschlag, > 100 Schläge/Minute

Nebenwirkungen des Arzneimittelwirkstoffs PTX bei Verabreichung von täglich (2-3)x400 mg in Retardtabletten bzw. 3x(200-400) in Kapseln, d.h. 600-1200 mg/d (**9-17 mg/(kgKG-d)**) über 60 Wochen (Tabletten) bzw. 24 Wochen (Kapseln) sind in [Trental 2013] detailliert aufgelistet. Eine mittlere bis schwere toxische Wirkung wird für eine PTX-Dosis von **80 mg/(kgKG-d)** beschrieben (s.oben). Im Folgenden werden gezielte Untersuchungen zu toxischen Wirkungen von PTX dargestellt.

#### 4.3.3.1 Reproduktionstoxizität

In Ratten und Kaninchen gab es nach Herstellerangaben [open drug database 2013; Trental 2013] bei **576 bzw. 264 mg/(kgKG-d)** keine Anhaltspunkte für teratogene Schäden, Embryotoxizität oder Beeinflussung der Fertilität. SANOFI (2012) berichtet über reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hunden; auch danach „ergaben sich keine Anhaltspunkte für teratogene Schäden, Embryotoxizität oder Beeinflussung der Fertilität. In sehr hohen Dosen wurde eine erhöhte Resorptionsrate beobachtet“. Die Angaben der Hersteller sind nicht nachprüfbar, Originalarbeiten sind nicht zitiert.

Von Sugisaki et al. wurden wesentlich niedrigere Dosen appliziert: Trächtigen Kaninchen wurden vom 6. bis zum 18. Tag **6, 12 oder 25 mg/(kgKG-d)** intravenös appliziert. Es wurden keine fötalen Wirkungen beobachtet [Sugisaki et al. 1981a; Shepard und Lemire 2004].

An Mäusen wurden vor der Paarung und während der ersten 7 Tage oder vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit intravenöse Dosen von **12,5, 25 oder 50 mg/(kgKG-d)** geprüft; es gab keine Veränderungen der Fruchtbarkeit oder in den Föten [Sugisaki et al. 1981b; Shepard und Lemire 2004].

In einer Mehrgenerationenstudie an trächtigen Mäusen wurde den Weibchen PTX in drei verschiedenen Phasen oral appliziert: Tag 0 bis Tag 7, Tag 7 bis Tag 12 und Tag 12 bis Tag 20 (perinatal). Die PTX-Dosierungen betragen **50, 150 und 450 mg/(kgKG-d)**. Nach verzögerter embryonaler Knochenbildung in den beiden höheren Dosierungen wurde 21 Tage nach der Geburt eine normale Knochenbildung beobachtet. Es gab keine Unterschiede in der Entwicklung der ersten und zweiten Generation. Reproduktive Wirkungen wurden somit nicht beobachtet [Miyamoto et al. 1976].

Da PTX u.a. zur Behandlung von Spermien bei männlicher Unfruchtbarkeit eingesetzt wird, prüften Scott und Smith (1995) die direkte toxische Wirkung von PTX (und auch Coffein) auf Eizellen und Frühembryos von Mäusen *in vitro*. Beide Substanzen waren schon bei der niedrigsten Dosis (45 mg/L) embryotoxisch und hemmten dosis- und expositionszeitabhängig die embryonale Entwicklung.

Nach Kümmerer et al. (2011) ist PTX „in Tierstudien nicht teratogen, aber embryotoxisch“. Dies steht im Gegensatz zu den Herstellerangaben.

##### Anmerkung der Autoren:

Die toxischen Wirkungen auf Eizellen und Föten sowie auch die Reproduktionstoxizität der chemisch verwandten Methylxanthine Coffein und Theobromin in zahlreichen Tierversuchen [WHO 1991/97] sollten Anlass sein, die Reproduktionstoxizität von PTX an Labortieren mit den inzwischen entwickelten Standardprotokollen und Exposition über die gesamte Zeit der Trächtigkeit erneut zu untersuchen.

#### 4.3.3.2 Mutagenität

Im Ames-Test mit verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* und im Test auf unprogrammierte DNA-Synthese mit kultivierten Humanzellen zeigte PTX ohne und mit metabolische/r Aktivierung nach

Angaben der Hersteller „keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung“ [Trental 2013; SANOFI 2012].

In V-79-Zellen des Chinesischen Hamsters und in Human-EUE-Zellen induzierte PTX jedoch *in vitro* ohne und mit metabolische/r Aktivierung (S9) Chromosomenaberrationen. Eine längere Inkubationszeit (18 h) oder kurze Zeit mit höherer Konzentration bewirkte Zytotoxizität. Im HGPRT-Locus der V-79-Zellen wurden keine Mutationen beobachtet. Embryozellen des Syrischen Hamsters zeigten keine morphologischen Transformationen. Die Autorinnen führten die Zytotoxizität und die Induktion von Chromosomenaberrationen auf die Hemmung der zellulären DNA-Replikation zurück [Slameňová et al. 1994].

In einer weiteren *in-vitro*-Untersuchung mit V-79-Hamsterzellen und peripheren Humanblut-Lymphozyten induzierte PTX in verschiedenen Konzentrationen (2-2000 µg/ml) dosisabhängig Chromosomen-Aberrationen, Schwester-Chromatid-Austausche und Mikronuklei. Alle Endpunkte waren in den Human-Lymphozyten bei niedrigeren Konzentrationen als in den V-79-Zellen statistisch signifikant [Bozsakyová et al. 2001].

Kümmerer et al. (2011) verweisen auch auf „zahlreiche Berichte über antimutagene Wirkungen von Pentoxifyllin und anderen Methylxanthinen“. So wurde beispielsweise von Wozniwodzka et al. (2011) belegt, dass PTX (wie auch die anderen Methylxanthine Coffein und Theophyllin) die mutagene Wirkung Krebs erzeugender heterocyclischer aromatischer Amine hemmt.

In Anbetracht der beobachteten genotoxischen Wirkungen mit verschiedenen Zelllinien und Endpunkten muss dennoch die Aussage der Hersteller „keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung“ in Frage gestellt werden.

#### 4.3.3.3 Krebs erzeugende oder Krebs hemmende Wirkung

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial an Mäusen und Ratten mit einer hohen Dosis von jeweils bis zu **450 mg/(kgKG-d)** über 18 Monate bzw. 18 Monate + 6 Monate Nachbeobachtung verliefen negativ [Brambilla et al. 2012; Trental 2013]. Allerdings wurde in den weiblichen Ratten der höchsten Dosierung ein signifikanter Anstieg von gutartigen Fibroadenomen<sup>23</sup> beobachtet [Trental 2013].

Eine möglicherweise zur Krebsbekämpfung nutzbare Wirkung von Pentoxifyllin liegt darin, dass Methylxanthine die Wirkung alkylierender Agenzien verstärken. Krebszellen unterscheiden sich von normalen Körperzellen: Sie teilen sich häufiger, haben einen lebhafteren Stoffwechsel und wachsen schneller. Deshalb sind sie auch anfälliger gegen auftretende DNA-Schäden. Diese Eigenschaft macht man sich in der Chemotherapie durch den Einsatz zellschädigender Medikamente (Zytostatika) zu Nutze, die Krebszellen stärker schädigen als normale Zellen. Methylxanthine, zu denen auch PTX gehört, können die Reparaturmechanismen in den Krebszellen hemmen und so synergistisch zu alkylierenden Agenzien die Schädigung der Krebszellen verstärken. Dazu ist zum einen eine schwach zytotoxische (zell- und gewebeschädigende) Wirkung der Methylxanthine nötig, zum anderen ein ausreichend langer Verbleib zur Verhinderung der Zellreparatur. *In vitro und in vivo* (mit Xenographen, Xenotransplantaten) wurde die PTX-induzierte Verstärkung der Krebszellen-Schädigung (Zell-Sensibilisierung; T24-Human-Blasentumorzellen) in Folge einer Exposition gegenüber den Zytostatika Thiotepe und Stickstoff-Lost von Fingert et al. (1986, 1988) getestet. Erforderlich war eine PTX-Konzentration von ca. 110-280 µg/ml bei einer Expositionsdauer von 16-24 Stunden (erster Zellzyklus). Dies führte zu einer bis zu zehnfach höheren Sterblichkeit der Tumorzellen in Folge von Chromosomenaberrationen. Normale Zellen wurden nicht geschädigt.

<sup>23</sup> Fibroadenome: häufige gutartige tumorartige Neubildungen der Brustdrüse

In Brustkrebszellen entwickelte PTX Anti-Metastasen-Aktivität durch Einwirkung auf mehrere Schlüsselprozesse [Goel und Gude 2013, 2014a]; die Wirkung des Zytostatikums Doxorubicin wird durch PTX synergistisch verstärkt [Goel und Gude 2014b]. Auch das Wachstum von Melanomen und die Angiogenese wird von PTX gehemmt [Kamran und Gude 2012, 2013].

Das Zytostatikum Fludarabin bewirkt durch Hemmung wichtiger Enzyme eine Verringerung der DNA-Synthese in Krebszellen, insbesondere bei Leukämie. Diese Wirkung wird durch PTX verstärkt, welches die DNA-Reparatur in den Krebszellen hemmt. Dies konnte an B-Lymphozyten maligner Lymphome und an Leukämie-T-Zellen gezeigt werden [Alas et al. 2000].

PTX hemmt die Sekretion einiger Entzündungs-Zytokine<sup>24</sup> und die Zytotoxizität von Lymphozyten über den Perforin<sup>25</sup>-abhängigen Mechanismus: PTX verringerte in Darmkrebs-Zellen von Mäusen die Splenozyten<sup>26</sup>-Zytotoxizität und reduzierte die Leukozyten-Infiltration in das periphere Tumorgewebe [Lazarczyk et al. 2002, 2003].

Auch eine Strahlentherapie von Tumoren wird durch PTX unterstützt: Das Wachstum von Photonen-bestrahlten V-79-Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters und von Human-HeLa-Zellen wird durch PTX signifikant reduziert. *In vivo* wurde das Tumorstadium in Mäusen durch Einmalinjektion von 50 mg/kg KG deutlich stimuliert, in Kombination mit Bestrahlung jedoch um 30 bis 70 % reduziert. Es wird angenommen, dass PTX eine intrinsische Wirkung auf das Zellerholungsvermögen hat und in Tumoren die Blutzufuhr und Sauerstoffversorgung verbessert [Vernimmen et al. 1994].

Da PTX vorrangig bei Krankheiten älterer Patienten eingesetzt wird, für die allgemein ein höheres Risiko für das Auftreten von Tumoren besteht, befürchten die Autoren, dass die PTX-induzierte Hemmung der zytotoxischen Aktivität die körpereigene Krebs-Abwehr des Immunsystems schwächt und dadurch die Neoplasmen-Bildung in diesen Patienten beschleunigt; sie empfehlen die Überprüfung der Sicherheit von PTX-Applikationen an älteren Patienten oder Patienten mit schon diagnostiziertem Krebs [Lazarczyk et al. 2002, 2003].

An Mäusen mit Darmkrebszellen wurde gezeigt, dass PTX die Entwicklung metastatischer Tumoren in der Leber und in der Lunge fördert. Mit humanen Melanomzellen wurde diese Wirkung nicht beobachtet [Grzela et al. 2003; Lazarczyk et al. 2004].

Auch in der Haut von Mäusen hemmte PTX die Bildung pro-entzündlicher Zytokine und bei Injektion von 50 µg/g über 8 Wochen signifikant das Wachstum von Papillomen<sup>27</sup> [Robertson et al. 1996].

#### 4.3.3.4 Endokrine Wirkungen

Zu adversen endokrinen Wirkungen von PTX gibt es keine Hinweise.

---

<sup>24</sup> Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren

<sup>25</sup> Perforin wird in die Membran z.B. einer virusinfizierten Zelle eingebaut und führt zum Absterben der Zelle

<sup>26</sup> Splenozyten = Monozyten: Form der weißen Blutzellen, die größten Zellen des normalen Blutes

<sup>27</sup> Papillom: gutartiger Tumor, der von den obersten Haut- oder Schleimhautschichten eines Organismus ausgeht

#### 4.4 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes $GFS_{\text{human}}$ für Pentoxifyllin

Wie aus den vorangegangenen Abschnitten ersichtlich, liegen die niedrigsten therapeutisch wirksamen Konzentrationen von PTX beim Menschen bei 11 mg/(kgKG·d); bei 9-17 mg/(kgKG·d) über 60 bzw. 24 Wochen wurden Nebenwirkungen beobachtet. Für 80 mg/(kgKG·d) werden starke toxische Wirkungen beschrieben (s. Abschnitt 3.3.3).

Im Langzeit-Tierversuch lag der beobachtete Lowest observed adverse effect level (LOAEL) bei 450 mg/(kgKG·d). Reproduktionstoxische Wirkungen wurden im Tierversuch bei bis zu 50 mg/(kgKG·d) nicht beobachtet, allerdings gibt es Hinweise auf embryotoxische Wirkungen *in vitro*, und andere chemische verwandte Methylxanthine sind im Tierversuch reproduktionstoxisch.

Aus diesen Ergebnissen soll als chronischer Lowest observed effect level (LOEL) am Menschen bei chronischer Applikation der Wert 9 mg/(kgKG·d) übernommen werden.

Mit einem Extrapolationsfaktor von 1000 (10 für die Übertragung vom LOEL auf den NOEL, 10 zur Berücksichtigung empfindlicher Personengruppen und 10 wegen des Fehlens valider Studien zur Reproduktionstoxizität) ergibt sich eine vorläufige tolerable tägliche Dosis von 9 µg/(kgKG·d).<sup>28</sup> Umgerechnet auf eine 70 kg schwere Person und eine Trinkwasseraufnahme von 2 L/d entspricht dies einer Trinkwasserkonzentration von 300 µg/L. Die Aufnahme von Pentoxifyllin mit Nahrungs- und Genussmitteln ist zwar gering, der „unfreiwillige“ Expositionsbeitrag über das Trinkwasser sollte jedoch nicht mehr als 10 Prozent betragen. Daraus resultiert ein Vorschlag für einen Geringfügigkeitsschwellenwert von

$$GFS_{\text{human}} \text{ (vorläufig)} = 30 \mu\text{g/L.}$$

---

<sup>28</sup> Zum Vergleich: Von Price et al. (2012) wird für PTX nach dem TTC-Konzept („thresholds of toxicological concern“) ein „Reference Values (RV) for human health“ von 1,5 µg/(kg KG · d) angegeben.

## **4.5 Zusammenstellung ökotoxikologischer Daten zu Pentoxifyllin**

### **4.5.1 Fische**

Zebrabärbling (*Danio rerio*):

LC<sub>50</sub> (96 h) = 100-220 mg/L [Hanisch et al. 2002];

LC<sub>100</sub> (96 h) = 220 mg/L [Hanisch et al. 2002]

### **4.5.2 Aquatische Invertebraten**

Keine Tests vorhanden

### **4.5.3 Aquatische Pflanzen**

Keine Tests vorhanden

### **4.5.4 Amphibien**

Keine Tests vorhanden

### **4.5.5 Mikroorganismen**

Belebtschlamm (OECD 209):

EC<sub>10</sub> > 1000 mg/L [Hanisch et al. 2002];

EC<sub>50</sub> > 1000 mg/L [Hanisch et al. 2002]

### **4.5.6 Terrestrische Pflanzen**

Keine Tests vorhanden

### **4.5.7 Insekten**

In Termiten (Rhinotermitidae) zeigte PTX, appliziert in Filterpapier als Nahrung bei 100-2100 mg/kg, eine konzentrationsabhängige verzögerte Toxizität (50 % Mortalität nach 32 Tagen) [Hiusen und Kamble-Shripat 2013].

#### 4.6 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes $GFS_{\text{aquat}}$ für Pentoxifyllin

Von Hanisch et al. (2002) wurde auf Basis der  $LC_{50}$  (96 h) für den Zebraäbrbling (100 mg/L) eine Predicted No-effect Concentration (PNEC) für Oberflächenwasser von 20 µg/L vorgeschlagen. Der hierbei angesetzte Sicherheitsfaktor 5000 liegt über dem nach [TGD 2011] zulässigen Höchstwert von 1000. Die zu Grunde gelegte Quelle (Aventis Pharma: Sicherheitsdatenblatt Pentoxifyllin, 2000) ist im Internet nicht mehr auffindbar.

Die Datenlage zur Ökotoxizität ist so lückenhaft, dass es nach TGD 2011 nicht möglich ist eine  $GFS_{\text{aquat}}$  abzuleiten. Dafür wäre das Vorliegen des vollständigen Basisdatensatzes zu den drei Trophiestufen Fische, Invertebraten und Algen Voraussetzung. Um den Basisdatensatz und einen darüber resultierenden Sicherheitsfaktor (SF) von 1000 ansetzen zu können, müssen sowohl die  $EC_{50}$  für Algen als auch die  $L(E)C_{50}$  für Wirbellose (u.a. Daphnien) erhoben werden (siehe Kap.3.8).

Der von Hanisch et al (2002) gemachte Vorschlag für eine Predicted No-effect Concentration (PNEC) für Oberflächenwasser liegt bei 20 µg/L. Der dabei angesetzte Sicherheitsfaktor 5000 liegt über dem nach TGD 2011 zulässigen Höchstwert von 1000.

#### 4.7 Ableitung eines Geringfügigkeitsschwellenwertes für Pentoxifyllin

Bei der Festlegung des vorläufigen  $GFS$ -Wertes für PTX wird die zu erhebende  $GFS_{\text{aquat}}$  mit der abgeleiteten  $GFS_{\text{human}}$  von 30 µg/L verglichen und der niedrigere Wert als  $GFS$  festgelegt.

Bis zur abschließenden Festlegung einer vorläufigen  $GFS$  muss die Erhebung des Basisdatensatzes (s. Abschnitt 3.8) gefordert werden.

**Zum jetzigen Zeitpunkt kann ausgesagt werden, dass die  $GFS$  bei  $\leq 30$  µg/L liegen wird.**

#### 4.8 Nachforderungen sowie Empfehlungen für ergänzende Prüfungen

Die folgenden Prüfungen auf ökotoxische Wirkungen von PTX fehlen:

- [akute Fischtoxizität (96 h) oder akute Toxizität an Fischembryos (96 h) (OECD Prüfrichtlinie 203 oder 235)]
- akute Daphnien-Toxizität (48 h) (OECD Prüfrichtlinie 202)
- Algentoxizität (72 h) (OECD-Prüfrichtlinie 201)

Sie sind als Mindestvoraussetzung erforderlich zur Ableitung einer  $GFS_{\text{aquat}}$ .

Zur Erfassung der Wirkungsschwelle für die Reproduktionstoxizität von Pentoxifyllin sollte – auch im Interesse der Verwendung als Arzneimittel – eine entsprechende Prüfung erfolgen gemäß

- OECD-Prüfrichtlinie 414 (Pränatale Entwicklungstoxizität) oder
- OECD-Prüfrichtlinie 415 (Reproduktionstoxizität während einer Generation)
- OECD-Prüfrichtlinie 416 (Zweigenerationenstudie zur Prüfung auf Reproduktionstoxizität)

## **5 Verwendete Literatur für Pentoxifyllin**

- Accetto, B. (1982): Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: Results of double-blind study versus vasodilator-nylidrin. *Am. Heart J.* 103 (5): 864-869
- Alas, S.; Bonavida, B.; Emmanouilides, C. (1999): Potentiation of Fludarabine Cytotoxicity on Non-Hodgkin's Lymphoma by Pentoxifylline and Rituximab. *Anticancer Res.* 20 (5A): 2961-2966
- Arrieta, O.; Ortiz-Reyes, A.; Rembao, D.; Calvillo, M.; Rivera, E.; Sotelo, J. (1999): Protective Effect of Pentoxifylline Plus Thalidomide Against Septic Shock in Mice. *Intern. J. Exper. Pathol.* 80: 11-16
- Bah, T.M.; S.; Rousseau, G.; Godbout, R. (2011): Pretreatment with pentoxifylline has antidepressant-like effects in a rat model of acute myocardial infarction. *Behavioural Pharmacol.* 22 (8): 779-784
- Bergmann, A. (2007): Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt. Literaturstudie. Fachbericht 2. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen. Recklinghausen: 2007
- Bergmann, A.; Fohrmann, R.; Weber, F.-A. (2011): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Bericht im Auftrag des Umweltbundesamtes. Umweltbundesamt (Hrsg.). UBA-Texte 66/2011. Dessau-Roßlau. <http://www.uba.de/uba-info-medien/4188.html>
- Biber, F.S. (2004): Stimulation kryokonservierter Spermatozoen mit Pentoxifyllin. Dissertation. Gießen
- Bozsakyová, E.; Chalupa, I.; Šebová, L.; Slameňová, D. (2001): Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei induced by pentoxifylline in *in vitro* cultivated Chinese hamster cells (V79) and human blood lymphocytes. *Mutat. Res.* 497 (1-2): 63-70
- Brambilla, G.; Mattioli, F.; Robbiano, L.; Martelli, A. (2012): Update of Carcinogenicity Studies in Animals and Humans of 535 marketed pharmaceuticals. *Mutat. Res.* 750 (1): 1-51
- Chiao, T.B.; Lee, A.J. (2005): Role of pentoxifylline and vitamin E in attenuation of radiation-induced fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 39 (3): 516-522
- Lefaix, J.L.; Delanian, S.; Vozenin, M.C.; Leplat, J.J.; Tricaud, Y.; Martin, M. (1999): Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: An experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43 (4): 839-847
- Delanian, S. (1998): Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br. J. Radiol.* 71 (848): 892-894
- Delanian, S.; Balla-Mekias, S.; Lefaix, J.L. (1999): Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J. Clin. Oncol.* 17 (10): 3283-3290
- Delanian, S.; Porcher, R.; Balla-Mekias, S.; Lefaix, J.L. (2003): Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 21 (13): 2545-2550
- Delanian, S.; Porcher, R.; Rudant, J.; Lefaix, J.L. (2005): Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 23 (34): 8570-8579
- DFG (2013): Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 49. MAK- und BAT-Werte-Liste 2013. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim: Wiley-VCH 2013
- ESIS (2013): Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection (CP): ESIS: European chemical Substances Information System. <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>. Stand Dezember 2013

- Esteves, S.C.; Spaine, D.M.; Cedenho, A.P. (2007): Effects of pentoxifylline treatment before freezing on motility, viability and acrosome status of poor quality human spermatozoa cryopreserved by the liquid nitrogen vapor method. *Brazil. J. Med. Biol. Res.* 40: 985-992
- Faka, B.; Api, M.; Fiçicioğlu, C.; Gürbüz, A.; Oral, O. (1994): Pentoxifylline in male-factor infertility: Its therapeutic efficacy after oral administration. *Acta Eur. Fertil.* 25 (6): 351-353
- Fingert, H.J.; Chang, J.D.; Pardee, A.B. (1986): Cytotoxic, cell cycle, and chromosomal effects of methylxanthines in human tumor cells treated with alkylating agents. *Cancer Res.* 46 (5): 2463-2467
- Fingert, H.J.; Pu, A.T.; Chen, Z.Y.; Googe, P.B.; Alley, M.C.; Pardee, A.B. (1988): *In vivo* and *in vitro* enhanced antitumor effects by pentoxifylline in human cancer cells treated with thiotepa. *Cancer Res.* 48 (15): 4375-4381
- Fountain, S.; Rizk, B.; Avery, S.; Palmer, C.; Blayney, M.; Macnamee, M.; Mills, C.; Brinsden, P. (1995): An evaluation of the effect of pentoxifylline on sperm function and treatment outcome of male-factor infertility: A preliminary study. *J Assist. Reprod. Genet.* 12 (10): 704-709
- Georges, C.; Lefaix, J.L.; Delanian, S. (2004): Case report: resolution of symptomatic epidural fibrosis following treatment with combined pentoxifylline-tocopherol. *Br. J. Radiol.* 77 (922): 885-887
- Goel, P.N.; Gude, R.P. (2013): Curbing the focal adhesion kinase and its associated signaling events by pentoxifylline in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* 714 (1-3): 432-441
- Goel, P.N.; Gude, R.P. (2014a): Pentoxifylline regulates the cellular adhesion and its allied receptors to extracellular matrix components in breast cancer cells. *Biomed. Pharmacother.* 68 (1): 93-99
- Goel, P.N.; Gude, R.P. (2014b): Delineating the anti-metastatic potential of pentoxifylline in combination with liposomal doxorubicin against breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 68 (2): 191-200
- Grzela, T.; Lazarczyk, M.; Niderla, J.; Golab, J.; Lazarczyk, M.A.; Skopinski, P. (2003): Pentoxifylline promotes development of murine colon adenocarcinoma-derived metastatic tumors in liver. *Oncol. Rep.* 10 (6): 1805-1809
- Hanisch, B.; Abbas, B.; Kratz, W.: Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte Band Nr. 39. Landesumweltamt Brandenburg: Potsdam und Frankfurt (Oder): 2002
- Harris, E.; Schulzke, S.M.; Patole, S.K. (2010): Pentoxifylline in Preterm Neonates: A Systematic Review. *Paediatr. Drugs* 12(5): 301-311
- Hartmann, A. (1980): Die Wirkung von Pentoxifyllin auf die regionale Gehirndurchblutung und das regionale Hirnblutvolumen bei chronischen cerebralen Durchblutungsstörungen. In: Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Vol. 1, S. 689-698
- Husen, T.J.; Kamble-Shripat, T. (2013): Delayed toxicity of two chitinolytic enzyme inhibitors (psammaplin a and pentoxifylline) against eastern subterranean termites (Isoptera: Rhinotermitidae). *J. Econ. Entomol.* 106 (4): 1788-1793
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID): List of the 2617 EU High Production Volume Chemicals. Stand 09/2000. Office for Official Publications of the European Communities, L-2985 Luxembourg. Catalog No. LB-NA-19-559-EN-Z; ISBN 92-828-8647-7
- IUCLID 2000: European Commission, European Chemicals Bureau: IUCLID Data Sheet CAS-No. 6493-05-6, EINECS-No. 229-374-5, EINECS-Name Pentoxifylline. 2000
- Jacobson, G.; Bhatia, S.; Smith, B.J.; Button, A.M.; Bodeker, K.; Buatti, J. (2013): Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85 (3): 604-608

- Kamran, M.Z.; Gude, R.P. (2012): Preclinical evaluation of the antimetastatic efficacy of Pentoxifylline on A375 human melanoma cell line. *Biomed. Pharmacother.* 66 (8): 617-626
- Kamran, M.Z.; Gude, R.P. (2013): Pentoxifylline inhibits melanoma tumor growth and angiogenesis by targeting STAT3 signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* 67 (5): 399-405
- Kümmerer, K.; Längin, A.; Bergheim, M.; Günther, A.; Hädrich, C.; Trautwein, C.; Brauch, H.-J.; Baus, C.; Ehmann, M.; Graf, C.; Sacher, F.; Sona, M.; Thoma, A. (2008): Arzneimittel in der aquatischen Umwelt – Identifizierung und Bewertung von Quellen und Maßnahmen zur Reduzierung der Einträge für den Schutz des Trinkwassers am Beispiel der Region Freiburg. Bericht des Universitätsklinikums Freiburg und des Technologiezentrums Wasser (TZW) Karlsruhe
- Kümmerer, K.; Schuster, A.; Längin, A.; Happel, O.; Thoma, A.; Schneider, K.; Hassauer, M.; Gartiser, S.; Hafner, C. (2011): Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf. Bericht Im Auftrag des Umweltbundesamtes. Dessau-Roßlau: 2011. <http://www.uba.de/uba-info-medien/4149.html>
- Lazarczyk, M.; Grzela, T.; Korczak-Kowalska, G.; Niderla, J.; Oldak, M.; Jozwiak, J.; Skopinski, P. (2002): Pentoxifylline Inhibits Perforin-Dependent Natural Cytotoxicity *in vitro*. *Oncol. Rep.* 9 (2): 423-426
- Lazarczyk, M.; Grzela, T.; Niderla, J.; Golab, J.; Korczak-Kowalska, G.; Oldak, M.; Skopinski, P. (2003): Pentoxifylline Inhibits Leukocyte Infiltration and Splenocyte Cytotoxicity Against Murine Colon Adenocarcinoma. *Oncol. Rep.* 10 (4): 839-843.
- Lazarczyk, M.; Grzela, T.; Niderla, J.; Lazarczyk, M.A.; Milewski, L.; Dziunycz, P.; Skopinski, P.; Golab, J. (2004): Differential Influence of Pentoxifylline on Murine Colon Adenocarcinoma- and Melanoma-Derived Metastatic Tumor Development in Lungs. *Oncol. Rep.* 11 (5): 1121-1125
- Misirlioglu, C.H.; Demirkasimoglu, T.; Kucukplakci, B.; Sanri, E.; Altundag, K. (2007): Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med. Oncol.* 24 (3): 308-311
- Miyamoto, M.; Ohtsu, M.; Sugisaki, T.; Takayama, K.; Sakaguchi, T. (1976): Effect of 1-(5-oxohexyl)-theobromine (BL 191) on reproduction in mice. *Oyo Yakuri* 11 (1): 95-107
- Möhle, E.; Kempter, C.; Kern, A.; Metzger, J. W. (1999): Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 27 (6): 430-436
- Moein, M.R.; Khalili, M.A.; Davoudi, A. (2005): The effect of oral administration of Pentoxifylline on sperm motility of asthenozoospermic ejaculates from men with or without testicular varicoceles. *Iran. J. Reprod. Med.* 3 (1): 25-29
- Nagy, Z.; Sipka, R.; Ocsovszki, I.; Balogh, A.; Mándi, Y. (1999): Suppressive effect of pentoxifylline on natural killer cell activity; experimental and clinical studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 359 (3): 228-234
- open drug database (de.oddb.org), peer reviewed: Pentoxifyllin AbZ 600 mg Retardtabletten. Vollständige Fachinformation. <http://de.oddb.org/de/drugs/fachinfo/uid/257926>. Stand Dezember 2013
- Pang, S.C.; Chan, P.J.; Lu, A. (1993): Effects of pentoxifylline on sperm motility and hyperactivation in normozoospermic and normokinetic semen. *Fertil. Steril.* 60 (2): 336-343
- Paradowski, P.T.; Zeman, K. (1995): Pentoxifylline (in Polnisch). *Postepy Hig. Med. Dosw.* 49 (2): 201-220
- Parker, R.; Armstrong, M. J.; Corbett, C.; Rowe, I. A.; Houlihan, D. D. (2013): Systematic Review: Pentoxifylline for the Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 37 (9): 845-854
- Price, P.; Han, X.; Junghans, M.; Kunz, P.; Watts, C.; Leverett, D. (2012): An application of a decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances to the assessment of human and ecological

effects from combined exposures to chemicals observed in surface waters and waste water effluents. Hier: Appendix 1. Human Health and Ecological Reference Values Used in this Study. Environmental Sciences Europe 24: 34. [www.enveurope.com/content/24/1/34](http://www.enveurope.com/content/24/1/34)

Rizk, B.; Fountain, S.; Avery, S.; Palmer, C.; Blayney, M.; Macnamee, M.; Mills, C.; Brinsden, P. (1995): Successful use of pentoxifylline in male-factor infertility and previous failure of in vitro fertilization: a prospective randomized study. *J Assist. Reprod. Genet.* 12 (10): 710-714

Robertson, F.M.; Ross, M.S.; Tober, K.L.; Long, B.W.; Oberyszyn, T.M. (1996): Inhibition of pro-inflammatory cytokine gene expression and papilloma growth during murine multistage carcinogenesis by pentoxifylline. *Carcinogenesis* 17 (8): 1719-1728

Safarinejad, M.R. (2011): Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Int. Urol. Nephrol.* 43 (2): 315-328

Sallingová, Z.; Kohút, A. (1994): Pentoxifylline-Associated Reduction of Indomethacin-Induced Rat Gastric Mucosal Injury is Supported by Decreased Lipid Peroxidation. *Physiol. Res.* 43 (2): 95-99

SANOFI 2012: SANOFI: Trental 400 mg. Fachinformation. Juli 2012. [mein.sanofi.de/index](http://mein.sanofi.de/index)

Scott, L.; Smith, S. (1995): Human sperm motility-enhancing agents have detrimental effects on mouse oocytes and embryos. *Fertil Steril.* 63 (1): 166-175

Shen, M.R.; Chiang, P.H.; Yang, R.C.; Hong, C.Y.; Chen, S.S. (1991): Pentoxifylline stimulates human sperm motility both in vitro and after oral therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 31 (6): 711-714

Shepard, T.H.; Lemire, R.J. (2004): *Catalog of Teratogenic Agents*. JHU Press. Seite 318

Skark, C.; Kuhlmann, B.; Zullei-Seibert, N. (2011): Verfeinerung und Validierung des Screenings nach trinkwasserrelevanten Chemikalien im Geltungsbereich der REACH-Verordnung. Bericht des Instituts für Wasserforschung GmbH im Auftrag des Umweltbundesamtes. Schwerte: 2011

Slameňová, D.; Dušinská, M.; Gábelová, A.; Horváthová, E.; Oravec, C.; Chalupa, I.; Szabová, E. (1994): Assessment of Toxicity, Clastogenicity, Mutagenicity and Transforming Activity of Pentoxifylline in Mammalian-Cells Cultured in-vitro. *Mutat. Res.* 322 (4): 275-285

Stevens, J.W.; Simpson, E.; Harnan, S.; Squires, H.; Meng, Y.; Thomas, S.; Michaels, J.; Stansby, G. (2012): Systematic Review of the Efficacy of Cilostazol, Naftidrofuryl Oxalate and Pentoxifylline for the Treatment of Intermittent Claudication. *Br. J. Surg.* 99 (12): 1630-1638

Sugisaki, T.; Hayashi, S.; Miyamoto, M. (1981a): Teratological study of pentoxifylline in rabbits by the intravenous route (1981a). *Oyo Yakuri* 22: 451-458

Sugisaki, T.; Kitatani, T.; Seshimoto, M.; Takagi, S.; Hayashi, S.; Miyamoto, M. (1981b): Reproductive Studies of Pentoxifylline: Intravenous Administration in Mice. *Kiso to Rinsho* 15: 1895-1916

Tesarik, J.; Mendoza, C.; Carreras, A. (1992): Effects of phosphodiesterase inhibitors caffeine and pentoxifylline on spontaneous and stimulus-induced acrosome reactions in human sperm. *Fertil. Steril.* 58 (6): 1185-1190

TGD-EQS (2011): Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards. Guidance Document No. 27. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC) Technical Report-2011-55, S. 1-203

Tournaye, H.; Janssens, R.; Camus, M.; Staessen, C.; Devroey, P.; van Steirteghem, A. (1993): Pentoxifylline is not useful in enhancing sperm function in cases with previous in vitro fertilization failure. *Fertil. Steril.* 59 (1): 210-215

Tournaye, H.; Janssens, R.; Verheyen, G.; Devroey, P.; van Steirteghem, A. (1994): In vitro fertilization in couples with previous fertilization failure using sperm incubated with pentoxifylline and 2-deoxyadenosine. *Fertil. Steril.* 62 (3): 574-579

Trental 2013: Sanofi-Aventis U.S. LLC: TRENTAL (pentoxifylline) tablet, film coated, extended release. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=7977516c-15bf-4fa5-8772-59c6efbe3dc5>

UBA (2013): Umweltbundesamt Berlin: Rigoletto. Katalog wassergefährdender Stoffe. <http://webriigoletto.uba.de/rigoletto/public/search.do>. Stand Dezember 2013

Vernimmen, F.; Verheye-Dua, F.; du Toit, H.; Böhm, L. (1994): Effect of Pentoxifylline on Radiation Damage and Tumor Growth. *Strahlenther. Onkol.* 170 (10): 595-601

WHO (1991/97): World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC): Theobromine. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 51 (1991). Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal. S. 421-441. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol51/mono51.pdf>. Summary of Data Reported and Evaluation. Letzte Aktualisierung 1997.

WIKIPEDIA, Die freie Enzyklopädie: Phosphodiesterase -Hemmer. <http://de.wikipedia.org/wiki/Phosphodiesterase-Hemmer>. Stand Dezember 2013

Witter, F.R.; Smith, R.V. (1985): The excretion of pentoxifylline and its metabolites into human breast milk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151: 1094-1097

Woziwodzka, A.; Gwizdek-Wiśniewska, A.; Piosik, J. (2011): Caffeine, pentoxifylline and theophylline form stacking complexes with IQ-type heterocyclic aromatic amines. *Bioorg. Chem.* 39 (1): 10-17

Yabuki, S.; Onda, A.; Kikuchi, S.; Myers, R.R. (2001): Prevention of compartment syndrome in dorsal root ganglia caused by exposure to nucleus pulposus. *Spine* 26 (8): 870-875

Yovich, J.L. (1993): Pentoxifylline: Actions and Applications in Assisted Reproduction. *Hum. Reprod.* 8 (11): 1786-1791