

Steroidhormone

Unter dem Begriff Steroidhormone werden Gruppen von Substanzen zusammengefasst, die anhand ihrer physiologischen (Haupt-) Wirkung bei Wirbeltieren und insbesondere beim Menschen als Estrogene, Gestagene, Androgene und deren jeweilige Antagonisten sowie als Anabolika und Glucocorticoide bezeichnet werden. Diese biologischen Wirkungen werden in den Zielgeweben eines Organismus (hauptsächlich) über die Bindung an intrazelluläre Proteine, die sog. Steroidhormonrezeptoren, vermittelt. Das gemeinsame strukturelle Bauprinzip all dieser Substanzen ist das Vorhandensein eines steroidalen Grundskeletts, welches als Gonan bzw. Steran bezeichnet wird und aus vier kondensierten Ringen besteht. Durch eine Vielzahl chemischer Varianten dieses steroidalen Grundgerüsts, etwa durch Anfügen von Substituenten und Einfügen von Doppelbindungen, leiten sich die natürlichen und synthetischen Vertreter der o.g. Wirkstoffklassen her.

Bei der Bewertung des reproduktionstoxischen, mutagenen und tumorigenen Potentials eines Steroidhormons ist zu unterscheiden zwischen den möglichen Auswirkungen der physiologischen Effekte auf den Organismus einerseits (klassentypisches Potential) und einem etwaigen spezifischen, nicht mit dem hormonellen Mechanismus zusammenhängenden Potential, reproduktionstoxische, mutagene und/oder tumorigene Wirkungen auszuüben (individuelles Potential). Die jeweiligen Gemeinsamkeiten hinsichtlich physiologischer Wirkungen legen eine nach Wirkstoffgruppen zusammenfassende Betrachtung der Steroidhormone nahe. Diese Gruppeneinteilung bedarf einer erklärenden Vorbemerkung; zu therapeutischen Zwecken eingesetzte Hormone mit Steroidstrukturen haben selten nur eine Wirkungsqualität (z. B. androgen, estrogen, gestagen etc.). Sie verfügen in der Regel über eine besonders ausgeprägte, den Stoff charakterisierende Hauptwirkung und zeigen daneben schwächer ausgeprägte, inhärente weitere Wirkungen. Bei Vor- und Zwischenstufen sind die endokrinen Wirkungen oft nur schwach ausgeprägt. Diese unterschiedlichen Ausprägungen der spezifischen endokrinen Wirkungen sind sowohl bei der folgenden Gruppeneinteilung als auch bei der Zuordnung der einzelnen Stoffe berücksichtigt worden. Für die quantitative Risikoabschätzung im Rahmen der Arbeitsplatzsicherheit ist jedoch eine individuelle Bewertung der Einzelsubstanzen unumgänglich.

Eine zusammenfassende Tabelle mit den vorgeschlagenen Einstufungen für die einzelnen Substanzklassen sowie eine Liste der eingestufteten Stoffe, geordnet nach Wirkstoffgruppen, finden sich als Anlagen 1 und 2.

Androgene Steroide und Anabolika (Gruppen 1 und 2)

Die androgenen Steroide und Anabolika werden aufgrund von Übereinstimmungen in ihrem Wirkungsprofil (s.u.) der gleichen Einstufung zugeführt und deshalb auch gemeinsam abgehandelt.

Hohe Dosen von androgenen Substanzen führen im Tierexperiment und beim Menschen über eine verminderte Ausschüttung von Gonadotropin zu einer Einschränkung der Hodenfunktion. Bei wiederholter und starker Belastung über längere Zeiträume ist mit einer reversiblen Verminderung oder Unterbrechung der Spermatogenese und in der Folge einer Abnahme der Hodengröße zu rechnen [1].

In Embryotoxizitätsstudien sind nach Behandlung während der sensiblen Phase der Differenzierung fetaler Geschlechtsorgane mit Androgenen Maskulinisierungserscheinungen bei weiblichen Feten aufgetreten. Falls Frauen während der entsprechenden Phase der Schwangerschaft mit solchen Wirkstoffen belastet werden, muss mit dem Risiko einer Vermännlichung weiblicher Nachkommen gerechnet werden. Außerdem zeigen Androgene im Tierversuch eine embryonale, schwangerschaftsunterbrechende Wirkung [2]. Gleichartige Wirkungen sind vom Menschen allerdings nicht bekannt.

Die anabolen Hormone zeigen eine gewisse, beim Menschen nachgewiesene androgene Aktivität, weshalb grundsätzlich gleichartige Wirkungen wie bei den Androgenen zu erwarten sind. Nach missbräuchlicher Anwendung durch Sportler wurde über eine Abnahme der Spermienzahl und Hodengröße bzw. über Menstruationsstörungen berichtet [3]. Daher werden Anabolika in Bezug auf reproduktionstoxische Eigenschaften wie Androgene eingestuft, obwohl Unterschiede hinsichtlich der Wirkungsstärke zu erwarten sind.

Zur Frage der Mutagenität von Androgenen bzw. Anabolika liegen nach derzeitiger Kenntnis nur wenig experimentelle Daten vor. Das natürliche Hormon Testosteron wirkte an Bakterien (*Salmonella typhimurium*) nicht mutagen [4] und induzierte bei der Maus in vivo weder Mikrokerne [5] noch Abnormalitäten der Spermienmorphologie [6].

Für Testosteronpropionat wurden im Tiermodell nach subkutaner Implantation tumorogene Effekte auf den Uterus der Maus sowie die Prostata der Ratte beschrieben [7]. Beim Menschen ist davon auszugehen, dass Androgene das Wachstum vorhandener Prostatatumore fördern können. Außerdem wird aufgrund von Einzelfallbeschreibungen vermutet, dass die längerfristige Einnahme hochdosierter Androgene und Anabolika an der Entstehung von Lebertumoren beteiligt sein kann. Diese Fälle betrafen vor allem (hier nicht zur Einstufung anstehende) 17α -alkylierte Derivate, die auch durch eine erhöhte Inzidenz an Lebertoxizität beim Menschen auffielen [8]. Dagegen ergab der langjährige klinische Einsatz von Injektionspräparaten mit Testosteronpropionat und -enanthat (Testoviron[®]) bisher keine Anhaltspunkte für eine tumorogene Wirkung beim Menschen [9].

Eine tumorfördernde Wirkung der hier eingestuften Androgene und Anabolika beim Menschen ist demnach allenfalls bei chronischer Stimulation sensitiver endokriner Zielorgane durch kontinuierliche hohe Substanzaufnahme anzunehmen.

Einstufung: C: 3, M: -, R_F: 1, R_E: 2

Schwach androgene Steroide (Gruppe 3)

Da die betreffenden Substanzen (Prasteronenantat und Androstadiendion) im Tierexperiment nur schwach androgen wirksam sind oder eine androgene Wirkung nur vermutet wird, wird sowohl hinsichtlich der Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit als auch der fruchtschädigenden Wirkung die Kategorie 3 für angemessen gehalten.

Prasteron ist ein schwaches Androgen, das als Zwischenstufe der Sexualhormon-Biosynthese natürlich vorkommt. Seine Wirkung ist ca. 20-fach schwächer als die von Testosteron. Nach versehentlicher Verabreichung des Präparates Gynodian[®]-Depot (enthält Prasteronenantat als Wirkstoff) während der Schwangerschaft haben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben [10]. Weiterhin erscheint das Wirkungsprofil von Androstadiendion, für das eine androgene Wirkung vermutet wird, noch nicht ausreichend geklärt für eine definitive Einstufung, so dass es derselben Kategorie zugeordnet wird.

Die tumorfördernde Wirkung von Androgenen ist nicht direkt an deren pharmakologische Aktivität gekoppelt, sondern erfordert die chronische Stimulation der Proliferation im Zielorgan (z.B. der Prostata). Es gibt z.Z. keinen Anhalt dafür, dass die Wirksamkeit der o.g. Substanzen hierfür ausreicht. Die vorliegenden Hinweise auf eine schwach androgene Wirkung allein werden daher nicht für ausreichend gehalten, um ein für eine Einstufung ausreichendes Verdachtsmoment für eine karzinogene Wirkung zu begründen.

Einstufung: C: -, M: -, R_F: 3, R_E: 3

Glucocorticoide (Gruppe 5)

Bei ausreichend hoher Exposition können mit Glukokortikoiden in geeigneten Testsystemen im Tierexperiment embryoletale (wie erhöhte Resorptionsraten beim Kaninchen [2, 11] und/oder teratogene Effekte (als sensibelster Indikator teratogener Effekte von Glukokortikoiden gilt die Induktion von Gaumenspalten bei der Maus [2, 11]) induziert werden. Epidemiologische Studien beim Menschen haben bisher keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen durch systemische Glukokortikoid-Therapie ergeben [12, 13]. Eine bestehende Schwangerschaft wird deshalb (z. B. bei Asthma-Patientinnen) nicht als Kontraindikation für den Einsatz von Glukokortikoiden angesehen [12, 14, 15]. Nach systemischer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden wie Prednison und Beclomethosonpropionat bei schwerem Asthma und anderen chronischen Erkrankungen sind jedoch verminderte Geburtsgewichte (\leq 2500 g) und Plazentagewichte beschrieben, die als Ausdruck einer reversiblen fötotoxischen Wirkung zu betrachten sind [13, 16]. Dies begründet die Zuordnung zur Kategorie 1 entwicklungsschädigend. Bei längerfristiger Belastung mit Glukokortikoiden kann die Fruchtbarkeit durch negativen Einfluss auf die hypophysär-gonadale Achse beeinträchtigt werden [17, 18].

Die vorliegenden Erkenntnisse zur Mutagenität von Glucocorticoiden sind nicht konsistent. Prednison zeigte an Bakterien (*Salmonella typhimurium*) keine mutagene Wirkung und induzierte am Knochenmark der Ratte in vivo keine Chromosomenaberrationen [19, 20]. Zum natürlichen Glucocorticoid Hydrocortison und dem synthetischen Wirkstoff Dexamethason liegen Publikationen einer Arbeitsgruppe vor, die beiden Substanzen ein klastogenes Potential sowohl an Humanlymphozyten in vitro als auch im Mikrokerntest an der Maus in vivo zuschreiben, während die Ergebnisse im Ames-Test negativ waren [21, 22]. Nach unpublizierten Untersuchungen der Schering AG (unter GLP-Bedingungen durchgeführt) wurde das positive Ergebnis für Hydrocortison im Humanlymphozytentest bestätigt, wohingegen das Resultat des Mikrokerntests an der Maus negativ war. Andererseits zeigte der Ames-Test für diese Substanz im Ansatz ohne metabolische Aktivierung ein schwach positives Resultat. Aufgrund dieser Resultate mit Hydrocortison als einem körpereigenen Hormon scheint die Relevanz ähnlicher Ergebnisse mit synthetischen Glucocorticoiden im Hinblick auf die Beurteilung eines mutagenen Potentials beim Menschen eher zweifelhaft zu sein.

Zur Tumorigenität von Glucocorticoiden in Langzeittierexperimenten an Ratten und Mäusen liegen Publikationen mit unterschiedlichen und z.T. widersprüchlichen Resultaten vor. So wurde z.B. in einer Studie nach Gabe von Prednisolon ein Anstieg der Lebertumorrate bei männlichen Ratten gesehen [23], während in anderen Studien mit der gleichen Substanz an weiblichen Ratten [24] oder mit Prednison (einer Vorstufe des aktiven Prednisolons) an männlichen und weiblichen Mäusen [25] kein fördernder Einfluss auf das Tumorgeschehen beobachtet wurde. Die Ergebnisse der Mäusestudie deuteten sogar eher ein tumorhemmendes Potential der Substanz (insbesondere auch auf die Leber) an.

Die Resultate der Mutagenitätsprüfungen sowie die Ergebnisse aus den vorliegenden Tumorigenitätsstudien am Tier liefern keine hinreichenden Anhaltspunkte für die Annahme eines relevanten tumorigenen Potentials für Glucocorticoide beim Menschen. Voraussetzung für diese Einschätzung ist jedoch, dass der Gesundheitszustand des Menschen insgesamt nicht durch eine unkontrolliert exzessive Wirkstoffaufnahme und eine dadurch bewirkte Immunsuppression stark geschädigt wird.

Einstufung: C: -, M: -, R_F: 3, R_E: 1

Estrogene Steroide (Gruppe 6)

Estrogene regulieren zusammen mit Gestagenen nahezu alle Vorgänge der Reproduktion bei der Frau. Je nach Zyklusphase und Hormonstatus können sie neben den peripheren Wirkungen am endokrin gesteuerten Erfolgsorgan eine negative oder eine positive Rückkopplungswirkung auf die Gonadotropin-Sekretion ausüben (siehe Wirkungsmechanismus von hormonellen Kontrazeptiva). Daher kann die Belastung von Frauen mit estrogenen Substanzen zu Ovulations- und Zyklusstörungen oder Implantationshemmung führen. Aufgrund der Hemmung der Testosteron-Produktion ist bei exponierten Männern neben einer Gynäkomastie mit einer Spermienogenesehemmung zu rechnen (vgl. die Erfahrungen bei der Behandlung des Prostata-Karzinoms) [26].

Im Tierexperiment bewirken Estrogene eine Erhöhung der pränatalen Mortalität sowie eine Störung der männlichen Sexualdifferenzierung [2, 27, 28, 29]. Die bisher vorliegenden Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass z. B. Ethinylestradiol beim Menschen selbst in (gemessen an der therapeutischen Dosis) sehr hoher Dosierung keinen Abort auslöst, und dass seine Einnahme während der Schwangerschaft das Risiko von strukturellen Missbildungen nicht erhöht [29, 30]. Daher ist bei einer Aufnahme von Estrogenen durch schwangere Frauen das Risiko einer embryoletalen Wirkung sowie das einer Auslösung von Missbildungen als sehr gering anzusehen. Aufgrund der tierexperimentellen Daten erfolgt die Zuordnung zur Kategorie entwicklungsschädigend, um auf etwaige Risiken bei extrem hoher Substanzbelastung hinzuweisen.

In der Literatur finden sich Hinweise auf genotoxische Effekte von natürlichen und synthetischen Estrogenen bzw. ihrer Metabolite [31, 32, 33]. Da jedoch verschiedene Estrogene nach Prüfung in Standard-Mutagenitätstests wie dem Ames-Test, dem V79/HPRT-Test, dem Chromosomenaberrationstest in Humanlymphozyten in vitro und dem Mikrokerntest in vivo an der Maus kein mutagenes Potential zeigten [34, 35, 36, 37], liegen insgesamt keine überzeugenden Hinweise auf ein mutagenes Potential für die bekannten estrogenen Steroide vor.

Im Tiermodell, insbesondere an Ratten und Mäusen, entfalten steroidale Estrogene einschließlich des natürlichen Hormons 17 β -Estradiol eine tumorigene Wirkung an einer Reihe von endokrinen Zielorganen und, im Falle des Ethinylestradiols, auch an der Leber als Stoffwechselorgan [37]. Dies trifft für die Einzelsubstanzen wie auch für Estrogen/Gestagen-Kombinationen zu. Der prädikative Wert der Tiermodelle für den Menschen darf generell hinsichtlich der Sexualsteroiden als sehr zweifelhaft gelten, da es tiefgreifende tierartspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik der Wirkstoffe, in der Empfindlichkeit der Zielorgane und in den endokrinen Steuerungsmechanismen gibt [38]. So zeigt z. B. ein Vergleich der endogenen Hormonspiegel, dass sowohl die Nagetiere (Maus und Ratte) als auch der Hund ihren Estruszyklus und die Schwangerschaft auf viel niedrigerem Estradiolniveau regulieren als der Mensch [38]. Daraus resultiert eine erhöhte Empfindlichkeit dieser Tierspezies gegenüber exogenen Estrogenbelastungen, die für den Menschen noch als physiologisch gelten. Bei den Nagetieren ist außerdem bekannt, dass die Verabreichung von Estrogenen zu einer Stimulation und Proliferation der Prolaktinzellen in den Hypophysen bis zur Entstehung von Hypophysenadenomen führt¹⁾. Die Stimulation der Prolaktinfreisetzung aus der Hypophyse spielt speziell bei Nagetieren eine wesentliche permissive Rolle für den wachstumsstimulierenden Effekt von Estrogenen und Gestagenen auf das Brustdrüsengewebe bis hin zur Tumorentstehung [38, 40].

1) Solche Hypophysentumore können im Rahmen von Tumorigenitätsstudien mit Estrogenen und Estrogen/Gestagenkombinationen an Nagetieren zu einer vorzeitig erhöhten Sterblichkeit führen. Diese erhöhte Sterblichkeit wird in den amerikanischen Prüfrichtlinien, obwohl tumorbedingt, als ein wesentlicher "Störfaktor" beim Auffinden von möglichen relevanteren, d. h. von nicht pharmakologisch bedingten, Tumoren beschrieben [39].

Beim Menschen führt die Langzeitanwendung von Estrogenen bei postmenopausalen Frauen in der Hormonersatztherapie zu einem erhöhten Risiko der Entstehung von Gebärmutterkrebs [41]. Dieser Effekt ist biologisch plausibel, da in der Menopause die Bildung von endogenen Gestagenen in den Eierstöcken praktisch erlischt, und das verabreichte Estrogen ohne die Gegenwirkung eines Gestagens einen ständig wirksamen Wachstumsstimulus auf die Gebärmutterschleimhaut ausübt. Durch die zusätzliche Gabe von Gestagenen kann das endokrine Gleichgewicht in diesem Gewebe wieder hergestellt werden.

Weniger eindeutig ist hingegen die Rolle von Estrogenen bzw. von Estrogen/Gestagenkombinationen hinsichtlich eines möglichen Einflusses auf das Tumorgeschehen in anderen Zielorganen, wobei vor allem der Brustkrebs aufgrund seiner hohen Inzidenz bei Frauen aus den westlichen Industrienationen im Vordergrund der Untersuchungen steht. Es sind daher eine Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen zum Einfluss der weiblichen Steroidhormone auf das Brustkrebsrisiko im Rahmen der Anwendung zur Empfängnisverhütung oder zur Hormonersatztherapie durchgeführt worden. Die Resultate in der älteren Literatur sind widersprüchlich [41, 42, 43]. Eine 1997 publizierte Meta-Analyse von 51 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die Estrogene zur Hormonersatztherapie länger als fünf Jahre anwenden, einem erhöhten Brustkrebsrisiko unterliegen [44]. Dieser Befund kann auf den biologischen Effekten dieser Hormone, einer früheren Diagnose oder einer Kombination beider Faktoren beruhen. Das relative Risiko steigt mit der Dauer der Behandlung (um ca. 2,3 % pro Jahr der Anwendung). Dies ist vergleichbar mit dem Effekt, den die Verzögerung der Menopause auf den Brustkrebs hat. Der Krebs erwies sich bei Anwenderinnen der Hormonersatztherapie als klinisch weniger fortgeschritten als bei Nicht-Anwenderinnen. Das Risiko verringerte sich nach Absetzen der Behandlung und war nach ca. fünf Jahren weitgehend normalisiert.

Unter Berücksichtigung des o. g. Standes der Kenntnis kann also davon ausgegangen werden, dass für den Kontakt mit Estrogenen beim Menschen kein tumorigenes Risiko besteht, solange die Aufnahme in einem noch als physiologisch anzusehenden Dosisbereich erfolgt und das innere hormonelle Gleichgewicht des Exponierten nicht erheblich gestört wird. Ein Einfluss auf das Tumorrisiko kann aber vorliegen, sofern hormonsensitive Gewebe und vorhandene hormonsensitive Tumore durch die wiederholte Zufuhr von Estrogenen besonders nach hohen Dosierungen in ihrem Wachstum stimuliert werden.

Einstufung: C: 3, M: -, R_F: 1, R_E: 3

Gestagene Steroide (Gruppe 7)

Die Stoffklasse der Gestagene umfasst Substanzen, die ähnliche Eigenschaften wie das physiologische Gelbkörperhormon Progesteron sowie ein unterschiedliches Spektrum weiterer Partialwirkungen haben. Gestagene hemmen das Hypothalamus-Hypophysen-System und beeinflussen die Genitalorgane. Sie wirken ovulationshemmend und beeinflussen das Cervicalsekret, so dass es für Spermatozoen schwer oder nicht penetrierbar ist [45, 46]. Bei Männern ist mit einer Hemmung der Spermatogenese zu rechnen. Entsprechend diesen Ausführungen können bei exponierten Männern und Frauen reversible Fertilitätsstörungen auftreten.

Bei erheblicher Exposition Schwangerer gegenüber Gestagenen mit starker androgener Partialwirkung ist aufgrund der Ergebnisse von Tierversuchen mit dem Risiko einer Maskulinisierung weiblicher Nachkommen zu rechnen. Das ist bei dem natürlichen Hormon Progesteron, den von ihm abgeleiteten Verbindungen Hydroxyprogesteron und Medroxyprogesteron sowie deren Estern nicht der Fall. Bei Gestagenen mit antiandrogener Partialwirkung ist mit der Feminisierung der männlichen Nachkommen zu rechnen.

Darüber hinaus wirken Gestagene im Tierversuch bei höheren Dosierungen embryolethal. Gleichartige Effekte sind vom Menschen nicht bekannt.

Genotoxische Effekte von diversen synthetischen Gestagenen wurden wiederholt publiziert [47, 48, 49]. Jedoch liegen für strukturell sehr unterschiedliche Vertreter dieser Steroidhormonklasse Ergebnisse aus Standard-Mutagenitätstests wie dem Ames-Test, dem V79/HPRT-Test, dem Chromosomenaberrationstest in Humanlymphozyten in vitro und dem Mikrokerntest an der Maus in vivo vor, die kein mutagenes Potential zeigten [34, 35]. Somit liegen bisher keine überzeugenden Hinweise für ein relevantes mutagenes Potential der hier beurteilten Gestagene vor.

Bei der Prüfung auf Tumorigenität im Tierversuch wurden bei Ratten, Mäusen und Hunden tumorogene Wirkungen der Gestagene an einer Reihe von endokrinen Zielorganen und an der Leber als Stoffwechselorgan beobachtet [37]. Der prädiktive Wert dieser Tiermodelle für den Menschen ist auch im Bereich der Gestagene wegen der tiefgreifenden tierartspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik der Wirkstoffe, in der Empfindlichkeit der Zielorgane und in den endokrinen Steuerungsmechanismen als sehr gering anzusehen [38]. Beim Hund gibt es z.B. einen positiven Rückkoppelungsmechanismus zwischen Gestagenen und Wachstumshormon. Gestagene stimulieren beim Hund die Bildung von Wachstumshormon in der Hypophyse, welches seinerseits den wichtigsten Stimulus für das Brustdrüsenwachstum und somit die Bildung von Brusttumoren bei dieser Tierart darstellt [38, 50]²⁾. Dieser Mechanismus hat für den Menschen keine Bedeutung.

2) Diese tumorogene Wirkung auf das Brustdrüsengewebe beim Hund hat dazu geführt, dass die FDA in den sechziger Jahren das Gestagen Medroxyprogesteronacetat nicht für die Anwendung beim Menschen zugelassen hat. Inzwischen hat jedoch die FDA den fehlenden prädiktiven Wert dieser Tumorbefunde am Hund erkannt und dieser Erkenntnis letztlich dadurch Rechnung getragen, dass Tumorigenitätsstudien mit Kontrazeptiva an dieser Tierart seit 1992 nicht mehr gefordert werden [39].

Die mögliche Rolle von Gestagenen bei der Tumorentstehung beim Menschen wird in der Regel im Zusammenhang mit der Anwendung in Kombinationspräparaten (mit Estrogenen) diskutiert. Auch hier steht vor allem der Einfluss auf den Brustkrebs aufgrund seiner hohen Inzidenz bei Frauen aus den westlichen Industrienationen im Vordergrund der Untersuchungen. Wie schon unter den Estrogenen beschrieben, sind die Resultate der epidemiologischen Untersuchungen widersprüchlich und die Einschätzung der Krebsrisiken trotz der jahrzehntelangen Erfahrung aus der weitverbreiteten Anwendung von Sexualsteroiden zur Empfängnisverhütung und in der Hormonersatztherapie in der Fachwelt umstritten [42, 43, 44].

Analog zur Schlussfolgerung für den Umgang mit Estrogenen lässt sich auch für die Substanzklasse der Gestagene feststellen, dass für den Kontakt mit diesen Wirksubstanzen kein tumorigenes Risiko besteht, solange die Aufnahme in einem noch als physiologisch anzusehenden Dosisbereich erfolgt und das innere hormonelle Gleichgewicht des Exponierten nicht erheblich gestört wird. Ein Einfluss auf das Tumorrisiko kann aber auch hier vorliegen, sofern hormonsensitive Gewebe und vorhandene hormonsensitive Tumore durch die wiederholte Zufuhr von Gestagenen besonders nach hohen Dosierungen in ihrem Wachstum stimuliert werden.

Einstufung: C: 3, M: -, R_F: 1, R_E: 2

Schwach gestagene/estrogene Steroide (Gruppe 8)

Die Substanzen weisen eine schwach gestagene und/oder eine schwach estrogene Wirkung auf. Deshalb könnten bei hoher Exposition möglicherweise endokrin-pharmakologische Wirkungen (z.B. Störungen der Sexualfunktion und Feminisierungserscheinungen beim Mann, Zyklusstörungen bei der Frau) auftreten. Beim Kontakt schwangerer Frauen mit diesen Substanzen erscheinen allenfalls bei extrem hoher Belastung embryonale Wirkungen sowie das Auftreten von Missbildungen grundsätzlich möglich.

Wie die Ausführungen zu eindeutig estrogenen und gestagenen Steroiden (Gruppen Nr. 6 und 7) zeigen, ist bei diesen eine Wachstumsstimulation hormonsensitiver Gewebe mit dem Endpunkt Tumor allenfalls bei Zufuhr hoher Dosierungen oberhalb der Schwelle für die endokrin-pharmakologische Wirkung anzunehmen. Es gibt z.Z. keine Anhaltspunkte dafür, dass die Wirksamkeit der Steroide der o.g. Gruppe hierzu ausreicht. Die begrenzten Informationen zur Charakterisierung dieser Substanzen erfordern somit keine Einstufung hinsichtlich krebserzeugender Wirkung.

Einstufung: C: -, M: -, R_F: 3, R_E: 3

Literatur

- [1] Schering AG. Testoviron-Depot. Wissenschaftliche Standardinformationen. Oktober 1992.
- [2] Poggel HA, Günzel P. Steroidhormone und Embryotoxizität. AMI-Berichte 1/78. Berlin: Reimer Verlag, 1978: 127-32.

- [3] Hickson RC, Ball KL, Falduto MT. Adverse effects of anabolic steroids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4 (4): 254-71.
- [4] Ingerowski GH, Scheutwinkel-Reich M, Sttan H-J. Mutagenicity studies on veterinary anabolic drugs with the Salmonella/microsome test. *Mutat Res* 1981; 91: 93-8.
- [5] Zitiert nach: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 6, p.506, Lyon, 1987. Van Buul PPW, Van Buul-Offers S. Effect of hormone treatment on spontaneous and radiation-induced chromosomal breakage in normal and dwarf mice. *Mutat Res* 1982; 106: 237-46.
- [6] Zitiert nach: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 6, p.506, Lyon, 1987. Topham JC. Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat Res* 1980; 74: 379-87.
- [7] Zitiert nach: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 6, p.506, Lyon, 1987. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Sex Hormones (II). Lyon: IARC, 1979: Vol. 21: 519-47.
- [8] Reynolds JEF ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31th ed. London: Pharmaceutical Press, 1996: 1469-71.
- [9] Schering AG. Fachinformation Testoviron[®]-Depot-50, -100. 2. Aufl. März 1992.
- [10] Schering AG. Statement betreffend Daten zur Tumorigenität, Embryotoxizität und Mutagenität. Gynodian-Depot, Mai 1985.
- [11] Möllmann HW, Ulmer WT. Einflüsse medikamentöser Therapie von Lungenerkrankungen auf die Schwangerschaft? Glukokortikoide. *Atemw Lungenkrkh* 1983; 9 (6): 226-32.
- [12] Hartmann AA. Welche Einschränkungen bestehen für Kortikoide and Antihistaminika in der Schwangerschaft. *Z Hautkr* 1992; 67 (4): 309-15.
- [13] Koppe JG, Smolders-de Haas H, Kloosterman GJ. Effects of glucocorticoids during pregnancy on the outcome of the children directly after birth and in the long run. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1997; 7: 293-9.
- [14] Bischof P. Probleme der Rheumatherapie bei Schwangeren. *Münch Med Wochenschr* 1976; 118: 1323.
- [15] Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30. Aufl. The Pharmaceutical Press, 1993: 715-6.
- [16] Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78 (2): 349-53.
- [17] Armstrong D. Environmental stress and ovarian function. *Biol Reprod* 1986; 34: 29-39.
- [18] Bambino T, Hsueh A. Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 2142-7.

- [19] Haworth S, Lawler T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1983; 5 (Suppl. 1): 3-142.
- [20] Zitiert nach: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 6, p.472, Lyon, 1987. Steflea D, Cilievici O, Tone P, Popescu L. Chromosomal aberrations induced in animals with imuran and prednisone. *Med Intern* 1977; 29: 379-84.
- [21] Zitiert nach: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 6, p.472, Lyon, 1987. Bali D, Singh JR, Singh H, Sandhu D. In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs. I. Hydrocortisone. *Environ Molec Mutagen* 1990; 16 (4): 250-4.
- [22] Singh H, Singh JR, Dhillon VS, Bali D, Paul H. In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs. II. Dexamethasone. *Mutat Res* 1994; 308: 89-97.
- [23] Ryrfeldt A, Squire RA, Ekman L. Liver tumors in male rats following treatment with glucocorticosteroids. *Toxicol Pathol* 1992; 20 (1): 115-7.
- [24] Berger MR. Long-term toxicology effects of prednimustine in comparison with chlorambucil, prednisolone, and chlorambucil plus prednisolone in Sprague-Dawley rats. *Seminars in Oncology* 1986; 13 (1), Suppl. 1: 8-13.
- [25] Dillberger JE et al. Prednisone is not a mouse carcinogen. *Toxicol Pathol* 1992; 20 (1): 18-26.
- [26] Yasuda Y, Kihara T, Tanimura T, Nishimura H. Gonadal dysgenesis induced by prenatal exposure to ethinyl estradiol in mice. *Teratology* 1985; 32: 219-27.
- [27] Yasuda Y, Kihara T, Tanimura T. Effect of ethinylestradiol on the differentiation of mouse fetal testis. *Teratology* 1985; 32: 113-8.
- [28] Schering AG. Examinations with estradiol valerate. Evaluative summary toxicology 29. Jun. 1989.
- [29] Bundesgesundheitsamt. Monographie: Ethinylestradiol. *Bundesanzeiger* 1989; 208: 5171.
- [30] Bacic MC et al. Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. *Amer J Obstet Gynecol* 1970; 107: 531-4.
- [31] Jager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 36: 203-32.
- [32] Feser W, Kerdar RS, Blode H, Reimann R. Formation of DNA-adducts by selected sex steroids in rat liver. *Hum & Exp Toxicol* 1996; 15: 556-62.
- [33] Shyama SK, Rahiman MA. Genotoxicity of lynoral (ethinylestradiol, an oestrogen) in mouse bone marrow cells, in vivo. *Mutat Res* 1996; 370: 175-80.
- [34] Lang R, Reimann R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. I. Communication: Examination for the induction of gene mutations using the Ames Salmonella/microsome test and the HGPRT test in V79 cells. *Environ Molec Mutagenesis* 1993; 21: 272-304.

- [35] Reimann R, Kalweit S, Lang R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. II. Communication: Examination for the induction of cytogenetic damage using the chromosomal aberration assay on human lymphocytes in vitro and the mouse bone marrow micronucleus test in vivo. *Environ Molec Mutagen* 1996; 28: 133-44.
- [36] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Genetic and Related Effects: An Updating of Selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42, Suppl. 6, S.293-295 und S.437-444, Lyon, 1987.
- [37] Marselos M, Vainio H. Commentary - Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis* 1991; 12 (10): 1751-66.
- [38] Günzel P, Putz B, Lehmann M, Hasan SH, Hümpel M, El Etreby MF. Steroid toxicology and the "pill": Comparative aspects of experimental test systems and the human. In: Dayan AD, Paine AJ, eds. *Advances in applied toxicology*. London: Taylor & Francis, 1989: 19-49.
- [39] Jordan A. FDA requirements for nonclinical testing of contraceptive steroids. *Contraception* 1992; 46: 499-509.
- [40] McConnell RF. Comparative aspects of contraceptive steroids: Effects observed in rats. *Toxicol Pathol* 1989; 17 (2): 385-8.
- [41] Breckwoldt M, Keck C, Karck U. Benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT). *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53 (1-6): 205-8.
- [42] Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23: 37-45.
- [43] Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40: 1-38.
- [44] Collaborators Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Analysis and Writing Committee: Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. In: *The Lancet*, Vol. 350, 11 October 1997
- [45] Mühlenkamp WB, Prokop U, Schulz W, Wagenknecht J. *Grundlagen hormonaler Konzeption*. Schering AG, Berlin, 1992.
- [46] Neumann F, Schenk B, Schleusener H, Schweikert HU. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl. Mannheim: BI Wissenschaftsverlag, 1992: 551.
- [47] Jager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 36: 203-32.
- [48] Feser W, Kerdar RS, Blode H, Reimann R. Formation of DNA-adducts by selected sex steroids in rat liver. *Hum & Exp Toxicol* 1996; 15: 556-62.

- [49] Dhillon VS, Dhillon IK. Genotoxicity evaluation of norethisterone acetate. *Mutat Res* 1996; 367: 1-10.
- [50] Johnson AN. Comparative aspects of contraceptive steroids: Effects observed in Beagle dogs. *Toxicol Pathol* 1989; 17 (2): 389-95.

Anlage 1

Einstufungsvorschläge für Steroidhormone geordnet nach Gruppen

Gruppe	Hormonklasse	Kategorie			
		Repr. (F)	Repr. (E)	Muta.	Carc.
1	Androgene	1	2	-	3
2	Anabolika	1	2	-	3
3	Schwache Androgene	3	3	-	-
5	Glucocorticoide	3	1	-	-
6	Estrogene	1	3	-	3
7	Gestagene	1	2	-	3
8	Schwache Gestagene/Estrogene	3	3	-	-

Anlage 2

Gr.-Nr.	Substanz	IUPAC-Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-NR
1	ANDROSTENDION (AD)	4-Androsten-3,17-dion	63-05-8	200-554-5
1	TESTOSTERONCYPIONAT	17beta-(3-Cylopenylpropionyloxy)-4-androsten-3-on	58-20-8	200-368-4
1	TESTOSTERONPROPIONAT	17beta-Propionyloxy-4-androsten-3-on	57-85-2	200-351-1
1	METHYLTESTOSTERON	17beta-Hydroxy-17alpha-methyl-4-androsten-3-on	58-18-4	200-366-3
1	MESTEROLON	17beta-Hydroxy-1alpha-methyl-5alpha-androsten-3-on	1424-00-6	215-836-3
1	TESTOSTERON	17beta-Hydroxy-4-androsten-3-on	58-22-0	200-370-5
1	TESTOSTERONENANTAT	17beta-Heptanoyloxy-4-androsten-3-on	315-37-7	206-253-5
2	BOLDENONE	17beta-Hydroxy-1,4-androstadien-3-on	846-48-0	212-686-0
2	METENOLONACETAT	17beta-Acetoxy-1-methyl-5alpha-androst-1-en-3-on	434-05-9	207-097-0
2	METENOLONENANTAT	17beta-Heptanoyloxy-1-methyl-5alpha-androst-1-en-3-on	303-42-4	206-141-6
2	NANDROLON	17beta-Hydroxy-4-estren-3-on	434-22-0	207-101-0
3	ADD	1,4-Androstadien-3,17-dion	897-06-3	212-977-2
3	PRASTERONENANTAT	3beta-Heptanoyloxy-5-androsten-17-on	23983-43-9	245-970-8
5	PREDNISONACETAT	21-Acetoxy-17-hydroxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion	125-10-0	204-726-0
5	MEPREDNISONACETAT	21-Acotoxy-17-hydroxy-16beta-methyl-1,4-pregnadien-3,11,20-trion	1106-03-2	214-167-4
5	BETAMETHASON-21-DINATRIUMPHOSPHAT	9alpha-Fluor-11beta,17-dihydroxy-16beta-methyl-21-phosphato-1,4-pregnadien-3,20-dion, Dinatriumsalz	151-73-5	205-797-0
5	BETAMETHASONVALERAT	9-Fluor-11beta,21-dihydroxy-16beta-methyl-17-valeroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	2152-44-5	218-439-3
6	CLOCORTOLON-21-HEXANOAT	9-Chlor-6alpha-fluor-21-hexanoyloxy-11beta-hydroxy-16alpha-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion	4891-71-8	225-513-9
5	CLOCORTOLON-PIVALAT	9-Chlor-6alpha-fluor-11beta-hydroxy-16alpha-methyl-21-pivaloyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	34097-16-0	251-826-5

Gr.-Nr.	Substanz	IUPAC-Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-NR
5	DEFLAZACORT	21-Acetoxy-11beta-hydroxy-2'-methyl-5'betaH-pregna-1,4-dieno(17,16-d)oxazol-3,20-dion	14484-47-0	238-483-7
5	DEXAMETHASON	9-Fluor-11beta,17,21-trihydroxy-16alpha-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion	50-02-2	200-003-9
5	DIFLUCORTOLON-21-VALERAT	6alpha,9-Difluor-11beta-hydroxy-16alpha-methyl-21-valeryoxy-1,4-piegnadien-3,20-dion	59198-70-8	261-655-8
5	FLUOCORTOLON	6alpha-Fluor-1 lbeia,21-dihydroxy-16alpha-melhyl-1,4-piegnadien-3,20-dion	152-97-6	205-811-5
5	FLUOCORTOLON-21-HEXANOAT	6alpha-Fluor-21-hexanoyloxy-1 lbeta-hydroxy-16alpha-methyl-pregnadien-3,20-dion	303-40-2	206-140-0
5	FLUOCORTOLON-21-PIVALAT	6alpha-Fluor-11beta-hydroxy-16alpha-methyl-21-pivaloyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	29205-06-9	249-504-4
5	HYDROCORTISON	11β,17,21-Trilhydroxy-4-pregnen-3,20-dion	50-23-7	200-020-1
5	HYDROCORTISON-21-ACETAT	21-Acetoxy-11beta,17-dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion	50-03-3	200-004-4
5	HYDROCORTISON-21-HEMISUCCINAT	11β,17-Dihydroxy-21-hydroxysuccinyloxy-4-pregnen-3,20-dion	2203-97-6	218-612-3
5	HYDROCORTISON-21-HEXANOAT	21-Hexanoyloxy-11beta,17-dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion	3593-96-2	222-737-9
5	METHYLPREDNISOLON-21-ACETAT	21-Acetoxy-11beta,17-dihydroxy-6alpha-melhyl-1,4-pregnadien-3,20-dion	53-36-1	200-171-3
5	METHYLPREONISOLON-21-HEMISUCCINAT(6ALPHA)	Dihydroxy-21-hydroxysuccinyloxy-6alpha-melhyl-1,4-pregnadien-3,20-dion(11β,17)	2921-57-2	220-863-9
5	PREDNISOLON	11β,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	50-24-8	200-021-7
5	PREDNISOLON-21-ACETAT	21-Acetoxy-11β,17-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	52-21-1	200-134-1
5	PREDNISOLON-21-HEMISUCCINAT	11β,17alpha-Dihydroxy-21-hydroxysuccinyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	2920-86-7	220-861-8
5	PREDNISOLON-21-HEXANOAT	21-Hexanoyloxy-11beta,17-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	69164-69-8	273-898-7
5	PREDNISON	11,21-Dihydroxy-1,4-pegnadien-3,11.20-tiron	53-03-2	200-160-3
6	ESTRONMETHYLETHER	3-Metnoxy-1,3,5(40)-estratrien-17-on	1624-62-0	216-613-3
6	ESTRADIOL(17ALPHA)	1,3,5(10)-Estratrien-3,17alpha-diol	57-91-0	200-354-8

Gr.-Nr.	Substanz	IUPAC-Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-NR
6	EQUILIN	3-Hydroxy-1,3,5(10),7-estratetraen-17-on	474-86-2	207-488-6
6	EQUILIN-3-SULFAT-NATRIUM	3-Sulfonatooxy-1,3,5(10),7-estratetraen-17-on, Natriumsalz	16680-47-0	240-727-2
6	ESTRADIOL	1,3,5(10)-Estratrien-3,17beta-diol	50-28-2	200-023-8
6	ESTRADIOL-17-PROPIONAT	17beta-Propionyloxy-1,3,5(10)-estratrien-3-ol	3758-34-7	223-164-7
6	ESTRADIOL-17-UNDECYLAT	17beta-Undecanoyloxy-1,3,5(10)-estratrien-3-ol	3571-53-7	222-677-3
6	ESTRADIOLBENZOAT	3-Benzoyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17beta-ol	50-50-0	200-043-7
6	ESTRADIOLDIPROPIONAT	3,17beta-Dipropionyloxy-1,3,5(10)-estratrien	113-38-2	204-026-5
6	ESTRADIOLVALERAT	1,3,5(10)-Estratrien-3,17beta-diol-17-valerianat	979-32-8	213-559-2
6	ESTRIOL	1,3,5(10)-Estratrien-3,16alpha,17beta-triol	50-27-1	200-022-2
6	ESTRON	3-Hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-on	53-16-7	200-164-5
6	ETHINYLESTRADIOL	17alpha-Ethynyl-1,3,5(10)-estratrien-3,17beta-diol	57-63-6	200-342-2
6	MESTRANOL	17alpha-Ethynyl-3-methoxy-1,3,5(10)-estratrien-17beta-ol	72-33-3	200-777-8
6	PIPERAZIN-ESTRON-3-SULFAT	3-Sulfonatooxy-1,3,5(10)-estratrien-17-on, Piperaziniumsals	7280-37-7	230-696-3
6	QUINESTROL	3-Cyclopentyloxy-17alpha-ethynyl-1,3,5(10)-estratrien-17beta-ol	152-43-2	205-803-1
7	DROSPIRENON	6beta,7beta,15beta,16beta-Dimethylen-3-oxo-17alpha-pregn-4-en-21,17-carbolacton	67392-87-4	266-679-2
7	ETHISTERON	17alpha-Ethynyl-17beta-hydroxy-4-androsten-3-on	434-03-7	207-096-5
7	GESTODEN	17alpha-Ethynyl-13beta-ethyl-17beta-hydroxy-4,15-gonadien-3-on	60282-87-3	262-145-8
7	GESTONORONACETAT	17-Acetoxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion	31981-44-9	250-882-8
7	GESTONORONCAPROAT	17-Hexanoyloxy-19-nor-4-pregnen-3,20-dion	1253-28-7	215-010-2
7	HYDROXYPROGESTERON-ACETAT	17alpha-Acetoxy-4-pregnen-3,20-dion	302-23-8	206-119-6
7	HYDROXYPROGESTERONCAPROAT	17-Hexanoyloxy-4-pregnen-3,20-dion	630-56-8	211-138-8
7	HYDROXYPROGESTERONENANTAT	17-Heptanoyloxy-4-pregnen-3,20-dion	4596-16-1	224-995-8

Gr.-Nr.	Substanz	IUPAC-Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-NR
7	LEVONORGESTREL	D-17alpha-Ethynyl-13-ethyl-17beta-hydroxy-4-gonen-3-on	797-63-7	212-349-8
7	MEDROXYPROGESTERONACETAT	17-Acetoxy-6alpha-methyl-4-pregnen-3,20-dion	71-58-9	200-757-9
7	MEGESTROLACETAT	17-Acetoxy-6-methyl-4,6-pregnadien-3,20-dion	595-33-5	209-864-5
7	NORETHISTERON	17alpha-Ethynyl-17beta-hydroxy-4-estren-3-on	68-22-4	200-681-6
7	NORETHISTERONACETAT	17beta-Acetoxy-17alpha-ethynyl-4-estren-3-on	51-98-9	200-131-5
7	NORETHISTERONENANTAT	17alpha-Ethynyl-17beta-heptanoyloxy-4-estren-3-on	3836-23-5	223-326-7
7	NORGESTREL	rac-17alpha-Ethynyl-13-ethyl-17beta-hydroxy-4-gonen-3-on	6533-00-2	229-433-5
7	PROGESTERON	4-Pregnen-3,20-dion	57-83-0	200-350-6
8	EPIANDROSTERON	3beta-Hydroxy-5alpha-androstan-17-on	481-29-8	207-563-3
8	EQUIOL-3-SULFAT-NATRIUM(17ALPHA)	3-Sulfonatooxy-1,3,5(10),7-estratetraen-17alpha-ol, Natriumsalz	56050-05-6	259-967-4
8	ESTRADIOL-SULFAT-NATRIUM(17ALPHA)	3-Sulfonatooxy-1,3,5(10)-estratrien-17alpha-ol, Natriumsalz	56050-04-5	259-966-9
8	NORANDROSTENDION	4-Estren-3,17-dion	3646-28-4	222-878-6

(Stand: Mai 1999)