

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden, D. D. R.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. E. Kleine-Natrop).

ARBEITSBEDINGTE KONTAKTEKZEME IN DER ARZNEIMITTELINDUSTRIE DURCH PYRIMIDINDERIVATE AUS DER MERKAPTOPURINSYNTHESE

Von

HEINZ-EGON KLEINE-NATROP

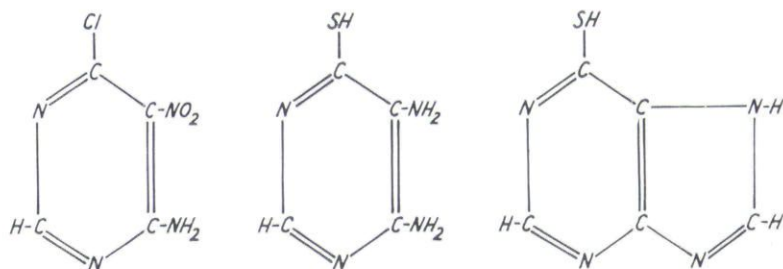
Naturgemäss stehen in arbeitsdermatologischer und sozialer Sicht die häufiger vorkommenden Allergene im Vordergrund, doch sollte man die selteneren darüber nicht völlig aus dem Auge verlieren. Nicht nur, dass sie gelegentlich einen zwar kleinen, aber oft hochqualifizierten Facharbeiterkreis schädigen können, die frühzeitige Beschäftigung mit ihnen vermag auch potentielle Schadensmöglichkeiten aufzudecken und bietet Handhaben, eventuellen unerwünschten Folgen rechtzeitig vorzubeugen.

Unter diesem Gesichtspunkt fielen bei nachträglicher Analyse arbeitsdermatologischer Gutachten in einem Industriebezirk sechs in einem Arzneimittelwerk konstatierte, weitgehend ähnlich verlaufene Vorgänge auf, in denen sich unseres Wissens in dieser Hinsicht bisher nicht verdächtig gewordene Pyrimidinderivate aus der Merkaptopurinsynthese als auslösende Ursache allergischer Ekzeme erwiesen hatten.

6-Merkaptopurin¹ ist ein bekanntes Antimetabolit-Cytosta-

Vortrag beim VI. Europäischen Kongress für Allergologie in Stockholm, 5.–9. September 1965.

¹ Wird als Mercaleukin® – vom VEB Arzneimittelwerk Dresden hergestellt und vertrieben, als Purinethol® von Burroughs Wellcome & Co., Inc., New York.



4-Amino-5-nitro-
6-chlor-pyrimidin

4,5-Diamino-6-merkapto-
pyrimidin

6-Mercaptopurin

Abb. 1. Strukturformeln des 6-Mercaptopurins und der Pyrimidinderivate der beiden letzten Synthese-Vorstufen. 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin hat nachweislich sensibilisierende Eigenschaften, 4,5-Diamino-6-merkapto-pyrimidin und 6-Mercaptopurin sensibilisieren nach bisherigen Erfahrungen nicht.

ticum, das früher fast ausschliesslich zur Behandlung kindlicher Leukosen verwendet wurde, neuerdings aber augenscheinlich auch mit Erfolg Eingang in die Therapie chronischer Hepatitiden und Leberzirrhosen gefunden hat.

Bei dem seit gut 12 Jahren in der therapeutischen Praxis gebräuchlichen Präparat handelt es sich um ein Pyrimidinderivat von der Summenformel $C_5H_4N_4S + H_2O$. Das Medikament wird bei uns über sechs Zwischenstufen synthetisiert. Die erkrankten Chemiewerker waren auch mit den Zwischenprodukten in Berührung gekommen, von denen das 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin als toxisch bekannt ist (Abb. 1).

Die Verbindung wurde 1952 von *Hitchings* und Mitarbeitern synthetisiert, 1953 nach entsprechenden tierexperimentellen Erfolgen erstmalig von *Burchenal* und Mitarbeitern in die Klinik eingeführt und schliesslich 1954 auch in Deutschland übernommen (*Oehme; Oehme, Janssen & Hagitte*). Sie ist als Antimetabolit eine Substanz, die die Funktion eines Metaboliten beeinträchtigen oder hemmen kann. Nachweislich dringt der Wirkstoff in die Parabolasten ein, löst eine Fermentblockade aus, blockiert die sogenannte de-novo-Synthese des Purins und hemmt dadurch die Entwicklung der pathogenen Zellen.

Vielleicht wird auch eine mögliche Virusausbreitung im Organismus durch 6-Merkaptopurin verhindert. Gegen kindliche Leukosen setzt man es in den üblichen akuten Fällen im Rahmen der sogenannten „Dreimittelbehandlung“ (Bluttransfusion, Medikation von Hormonen und Antimetaboliten) ein. Nachdem *Schwartz & Dameshek* mit 6-Merkaptopurin 1958 auch eine Hemmung der Antikörperproduktion nachweisen konnten und diskutable therapeutische Erfolge beim Lupus erythematoses und bei immunhämolytischen Anämien erzielten, resultierten aus diesen Erfahrungen weitere Behandlungsversuche bei Autoimmunkrankheiten, beispielsweise Plasmazellhepatitiden (*Page*), lupoider Hepatitis (*Mackay, Brandriss*) und chronischen Hepatitiden und Leberzirrhosen (*Göggel & Epperlein*).

Die sechs beobachteten Kontaktschäden¹ waren klinisch-morphologisch nicht von anderen arbeitsbedingten Hand- bzw. Gesichtsekzemen zu unterscheiden. Sie wurden im Durchschnitt 6–8 Wochen nach Aufnahme der hautschädigenden Tätigkeit manifest. Meist gingen den eigentlichen ekzematösen Veränderungen Augenreizungen in Form von Blepharitiden und Conjunctivitiden voraus, und erst dann schossen plaqueförmige oder diffuse Erytheme des Gesichts, der Hände und Unterarme auf, mit nachfolgendem Erscheinen typischer Papulovesikeln und aller anderen Symptome des akuten vulgären Ekzems, einschliesslich der schnell einsetzenden Impeiginisation (Abb. 2). In allen Fällen heilten die ekzematösen Veränderungen bei Aussetzen der schädigenden Tätigkeit in kurzer Zeit unter üblicher Ekzembehandlung komplikationslos ab, so dass der örtliche und zeitliche Zusammenhang mit dem Arbeitsmilieu augenfällig war. Die zur Aufdeckung der speziellen Pathomechanik vorgenommenen Patch-Tests liessen bereits im ersten Anlauf bei allen Geschädigten stark positive

¹ Von der Arbeitssanitätsinspektion (Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. M. Quaas) beim Rat des Bezirkes Dresden/Abtlg. Gesundheits- und Sozialwesen wurden uns liebenswürdigerweise dort schon vorhandene Gutachten zur Verfügung gestellt. Drei davon stammten aus der Hautklinik des Bezirkskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt (Chefarzt: Dr. med. H. Hering).

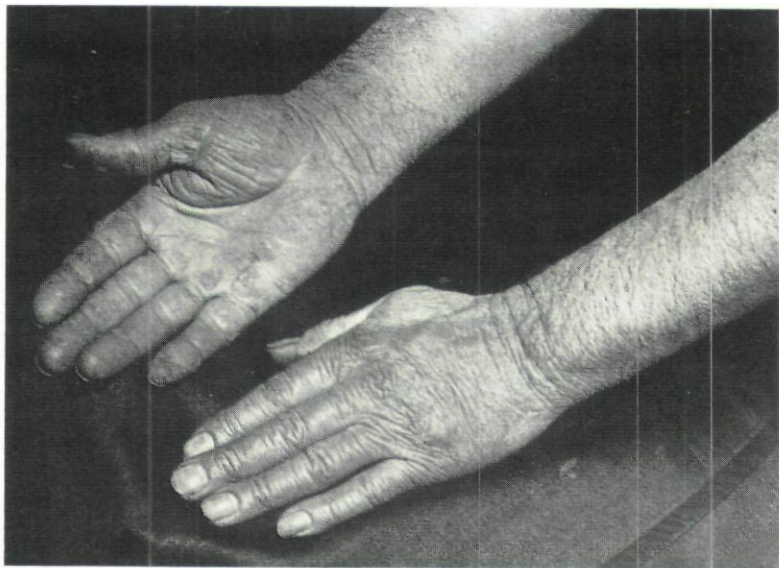


Abb. 2. Subakutes Kontraktekzem der Hände und Unterarme bei einem 47jährigen Chemiarbeiter durch 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin und 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin.

Reaktionen auf 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin, das Produkt der vierten Synthesestufe des 6-Merkaptopurins, erkennen. Dieser Befund wurde Veranlassung zu einer eingehenden Analyse des Arbeitsvorgangs und einer auf deren Ergebnis abgestimmten subtileren Hautfunktionsprüfung.

Bei der hiesigen Herstellung des Mercaleukin® wird zur Gewinnung des Produktes der fünften Synthesestufe ein pulverförmiges Gemisch von 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin (4. Stufe) und 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin in Essigsäureäthylester suspendiert, in einem Hängegefäß zum Sieden gebracht und die heisse Lösung über Filter abgesaugt. Dabei verbleibt das 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin auf dem Filter, während das 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin in der Lösung enthalten ist. Diese wird im Vakuum bis zur Trockene eingedampft, anschliessend das Produkt dem Gefäß entnommen und auf Porzellanschalen zur Trocknung ausgelegt.

Zur Gewinnung des in dem oben genannten Pulvergemisch vorhandenen 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin wird Phosphoroxotrichlorid verwendet, von dem ein nicht ungesetzter Anteil in Gasform entweicht. Über 4.5-Diamino-6-merkapto-pyrimidin, das Produkt der 6. Synthesestufe, kommt schliesslich das endgültige 6-Merkaptopurin zustande.

Alle sechs Erkrankten klagten im Zusammenhang mit dem Herstellungsmilieu der 4. Synthesestufe trotz Tragens von Gasmasken mit R-Filtern über mehr oder minder starke Augenreizungen mit Tränenfluss: Folge einer passageren Schädigung durch das gasförmige Phosphoroxotrichlorid; alle hatten ausserdem Kontakt mit dem als toxisch bekannten 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin.

Erwartungsgemäss ergab der Patch-Test mit diesem Zwischenprodukt, wie schon erwähnt, stark positive Ekzemreaktionen, die bei zunehmender Verdünnung noch bis zu einer Konzentration von 0.1 bzw. 0.05 Prozent 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin in Azeton als Trägersubstanz positiv blieben. Sie konnten durch ausreichende Vergleichstestungen eindeutig als toxisch erkannt werden. Die nicht mehr toxische Grenzkonzentration des 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin dürfte bei etwa 0.001 Prozent liegen. Proben mit diesem Verdünnungsgrad verursachten bei 2 von 6 Betroffenen ekzematöse Reaktionen offenbar allergischer Genese, die bei sämtlichen Kontrollpersonen ausblieben.

Analog zu letzterem Ergebnis zeigten die Patch-Tests mit 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin in 0.1 prozentiger wässriger Lösung, dem Produkt der 5. Synthesestufe, übliche allergische Testausfälle bei 4 von 6 Betroffenen (Abb. 3), und zwar auch (um Empfindlichkeitsreaktionen auszuschliessen!) im Wiederholungsfall. Keine Ekzemreaktion war bei der Testung mit 6-Merkaptopurin selbst, dem Endprodukt der sechsstufigen Synthese, auszulösen und zwar auch dann nicht, wenn die reine handelsfertige Substanz in grösstmöglicher Endkonzentration auf die Haut gebracht wurde.

Diese Feststellung steht im Gegensatz zu dem anderslautenden Hinweis in unserer vor Beendigung der Untersuchungs-

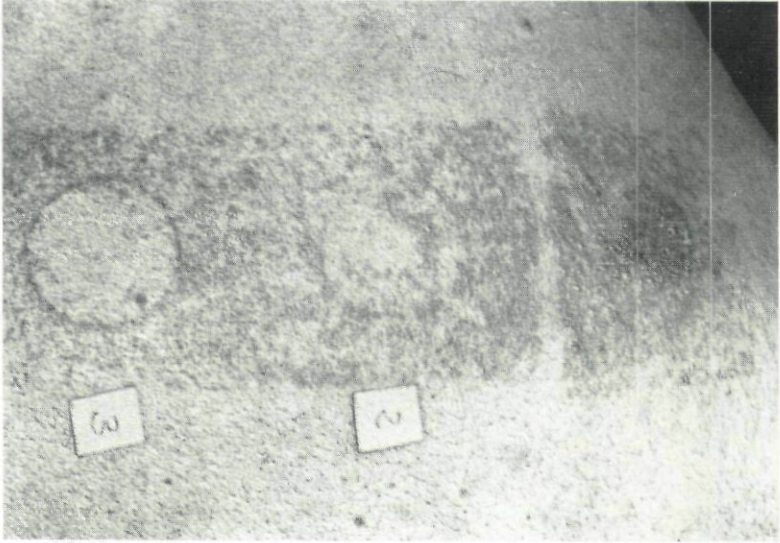


*Abb. 3: Ergebnis des Patch-Tests bei demselben Arbeiter.
Ablesung nach 24 Stunden. 1. (nicht gekennzeichnet):
Toxische Reaktion durch 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin.
2. Allergische Reaktion durch 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin.
3. Keine Reaktion bei 4,5-Diamino-6-merkapto-pyrimidin.*

reihen eingeschickten vorläufigen Zusammenfassung (*Kleine-Natrop*), der aus einer Verwechslung des Endproduktes mit einem Gemisch zweier Zwischenprodukte resultierte.

Mit obigem Befund stimmt das Ergebnis einer weiteren orientierenden Patch-Test-Reihe überein, in der wir bei 15 hautkranken, aber mit Sicherheit nicht durch die Merkaptopurinsynthese sensibilisierten Probanden 6-Merkaptopurin in Reinsubstanz testeten, ohne auch nur die Andeutung einer positiven Reaktion zu finden. In die gleiche Richtung weisen last not least die uns zugängigen bisherigen Erfahrungen der pädiatrischen Praxis, soweit sie publiziert sind. Wir befragten zudem eine Gruppe von Kinderärzten, die insgesamt 30 Mercalcukin®-Behandlungsfälle überblicken und bis heute weder beim Pflegepersonal, noch bei den kleinen Patienten je Hautreizungen oder Hautschäden beobachten konnten.

Übrigens fielen neben den erwähnten positiven Reaktionen bei vier von sechs Betroffenen noch solche durch epikutanen Kontakt mit der Substanz zum Schutz getragener schwarzer Gummihandschuhe auf. Der ursprünglich unternommene Versuch (*Kleine-Natrop*), diese augenscheinlich durch Merkaptobenzothiazol bedingte „Gummiallergie« mit den bei der Merkaptopurinsynthese beobachteten Sensibilisierungen in Gruppenbeziehung zu bringen, erwies sich als nicht durchführbar.

Die bei den erwähnten sechs Chemiearbeiten festgestellten und ursprünglich schon einmal als Mercaleukin®-Allergie angesprochenen (*Wehle*) arbeitsbedingten Kontaktekzeme wurden offensichtlich durch zwei verschiedene Vorstufen des 6-Merkaptopurins verursacht. Soweit sie toxischer Natur waren, sind sie, wenn man ihre Entstehungsmöglichkeiten kennt, durch Anwendung geeigneter Arbeitsschutzmassnahmen gewiss zu vermeiden. Da alle Betroffenen zunächst Hautschäden durch das bekanntlich toxische 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin erlitten, bleibt – solange das Gegenteil nicht zu beweisen ist – anzunehmen, dass der unnötige Kontakt mit diesem Zwischenprodukt den Allergien gegen dieses Chemikaliu und gegen 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin als den beiden letzten Stufen der Mercaleukin®-Synthese erst den Weg ebnet. Dafür sprechen die bisherigen Testergebnisse und das Ausbleiben weiterer Sensibilisierungen nach Ausschalten der toxischen Vorschädigung. Ob allergische Sensibilisierungen durch das toxische 4.6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin sowie durch das nicht-toxische, ausschliesslich allergisch wirkende 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin ohne toxische Vorschädigung ausgelöst werden können, bleibt abzuwarten. Immerhin erscheint die Pyrimidinsynthese auch für die Herstellung anderer Arzneimittel so wichtig, dass eine Ausweitung der begonnenen Verträglichkeitsprüfungen und epidermalen Testreihen sinnvoll und zweckmässig sein dürfte.

Eine Erklärung für die beobachtete Aminonitrochlorpyrimidin-Allergie, über die bisher unseres Wissens noch nicht publiziert worden ist, ergibt sich andeutungsweise aus einem Vergleich mit den Dichlordinitrobenzolen.

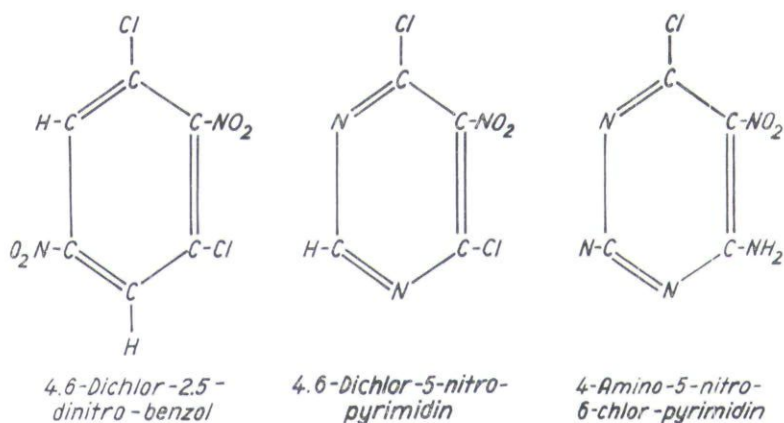


Abb. 4. Strukturformeln der Pyrimidinderivate der 4. und 5. Synthesestufen des 6-Merkaptopurins im Vergleich zur Strukturformel des als sensibilisierend bekannten 4,6-Dichlor-2,5-dinitro-benzols. Alle drei haben die gleiche Stellung der Chlor- und Nitro-Gruppen am Sechsering.

Landsteiner & Jacob untersuchten etliche nitro- und halogensubstituierte Benzolderivate auf ihre Sensibilisierungsfähigkeit bei Meerschweinchen. Die Ergebnisse bestätigten die schon vorher von Landsteiner ausgesprochene Vermutung, dass die Sensibilisierungsfähigkeit mit der Reaktionsfähigkeit der Verbindungen zusammenhängt. Beispielsweise zeigte auch beim Menschen 1,3-Dichlor-2,5-dinitro-benzol sensibilisierende Eigenschaften, 1,3-Dichlor-5-nitro-benzol dagegen nicht (Schulz). Die beiden hier interessierenden Zwischenprodukte der Mercapleukin®-Synthese haben mit dem sensibilisierungsfähigen 1,3-Dichlor-2,5-dinitro-benzol einige Gemeinsamkeiten und zwar nicht nur die im Sinne der Konjugationstheorie eine Sensibilisierung begünstigenden, leicht beweglichen Chlor-Atome, sondern auch die gleiche nachbarliche Ortho-Stellung der Chlor-Gruppe und der Nitro-Gruppe am Sechsering, mit der das als nicht-sensibilisierend bekannte 1,3-Dichlor-5-nitro-benzol eben nicht aufwarten kann (Abb. 4). Gleiches trifft für das 6-Merkaptopurin und seine letzte Vorstufe, das 4,5-Diamino-6-merkaptopyrimidin zu. Diese Chlor- und Nitro-

bzw. auch die Amino-Gruppen sind im Merkaptopurin selbst wieder substituiert und folglich nicht mehr reaktionsfähig: diese These entspräche unserem Testergebnis. Mit Annahme des geschilderten Wirkungsmechanismus wäre die beobachtete Sensibilisierung der Chemiearbeiter gegen 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin und vor allem gegen 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin als Vorstufen des selbst augenscheinlich nicht sensibilisierenden und nicht hautschädigenden 6-Merkaptopurins immerhin zunächst verständlich und wahrscheinlich gemacht.

Gemessen an den Allergiequoten bekannter häufiger Antigene kommt unseren vereinzelt beobachteten Sensibilisierungen durch die beiden verschiedenen Pyrimidinderivate vorerst natürlich nur Seltenheitswert zu, aber was heute noch eine Rarität ist, wird vielleicht morgen schon zur Alltäglichkeit.

ZUSAMMENFASSUNG

Sechs Chemiearbeiter, die bei der Synthese des 6-Merkaptopurins beschäftigt waren, erkrankten einige Wochen nach Arbeitsaufnahme an Hand- und Gesichtsekzemen. Als Ursache dieser teils toxischen, teils allergischen Ekzeme stellte sich ein Kontakt mit zwei verschiedenen Pyrimidinderivaten, Vorstufen des Merkaptopurins, heraus. Alle Betroffenen erlitten zunächst toxische Schädigungen durch 4,6-Dichlor-5-nitro-pyrimidin; bei zwei Erkrankten war auch eine Sensibilisierung gegen diesen Stoff, bei diesen und zwei weiteren zusätzlich eine Sensibilisierung gegen 4-Amino-5-nitro-6-chlor-pyrimidin ausgetestet. Mit 6-Merkaptopurin selbst war im Patch-Test keine positive Reaktion auslösbar.

Die Frage, ob die toxische Vorschädigung als *Conditio sine qua non* für die Entstehung der nachgewiesenen Sensibilisierungen anzusehen ist, kann nicht beantwortet werden, da entsprechende Beobachtungen noch nicht in genügender Zahl und Variationsbreite vorliegen. Die beschriebenen Kontaktekzeme heilten nach Arbeitsplatzwechsel unter üblicher Ekzembehandlung schnell und komplikationslos ab.

Zur Deutung des allergischen Geschehens bietet sich der

Vergleich der Pyrimidinderivate mit den ebenfalls sensibilisierenden Dichlordinitrobenzolen an.

LITERATUR

- Brandriss, W.: *Experientia* 19, 304, 1963.
- Burchenal, J. A. & Mitarb.: *Blood* 8, 965-999, 1953; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 60, 359-368, 1954.
- Elison, G. B., Burgi, E. & Hitchings, G. H.: *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 411-414, 1952.
- Göggel, K. H. & Epperlein, H.: *Med. Klin* 60, 1362-1368, 1965.
- Hitchings, G. H. & Elison, G. B.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 60, 195-199, 1954.
- Kleine-Natrop, H. E.: The Sixth European Congress of Allergology, Stockholm, September 5.-9., 1965. Abstracts. Håkan Ohlssons Boktryckeri. Lund 1965, S. 63.
- Landsteiner, K. & Jacobs, J.: *J. exper. Med.* 61, 643, 1935; 64, 625, 1936; 64, 717, 1936; *Biochem. Zschr.* 93, 106, 1919.
- Mackay, I. R.: *Gastroenterology* 40, 617, 1961.
- Mackay, I. R. & Wood, I. J.: *Quart. J. Med.* 31, 485, 1962; *Gastroenterology* 45, 4, 1963.
- Oehme, J.: *Wien. klin. Wschr.* 73, 134-137, 1961; *Landarzt* 37, 174-179, 1961.
- Oehme, J., Janssen, W. & Hagitte, Ch.: *Leukämie im Kindesalter*, VEB Georg Thieme, Leipzig 1958.
- Page, A. R., Condil, R. M. & Good, R. A.: *Blood* 20, 118, 1962; *Amer. J. Path.* 40, 519, 1962; *Amer. J. Med.* 36, 200, 1964.
- Page, A. R. & Good, R. A.: *Labor. Invest.* 11, 35, 1962.
- Schulz, K. H.: Chemische Struktur und allergene Wirkung unter besonderer Berücksichtigung von Kontraktallergenen. Monographien zur Zeitschrift „Berufsdermatosen“, herausgegeben von K.-H. Schölzke, Bd. 4, Editio Cantor K. G., Aulendorf i. Württ., S. 24 ff.
- Schwartz, R., Eisner, A. & Dameshek, W.: *J. clin. Invest.* 38, 1394, 1959.
- Schwartz, R. & Dameshek, W.: *Blood* 19, 483, 1962.
- Wehle, U.: *Dermat. Wschr.* 151, 810, 1965.
- Anschrift des Verf.*: Prof. Dr. Dr. H. E. Kleine-Natrop, 8019 Dresden, Fetscherstrasse 74, D. D. R.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.