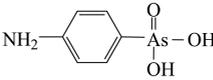
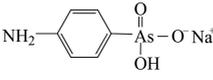
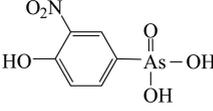
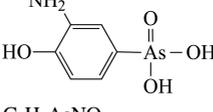
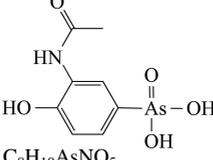


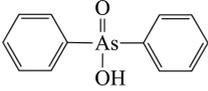
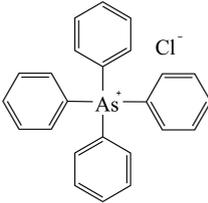
Phenylarsenverbindungen

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (2014)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2014)	Kategorie 3 B
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
BAR/BLW/EKA	–

Stoffname	Chemische Formel	Molmasse [g/mol]	CAS-Nr.	Schmelzpunkt [°C]	Dampfdruck
Arsanilsäure, 4-Aminophenylarsensäure	 C ₆ H ₈ AsNO ₃	217,06	98-50-0	232°C ¹⁾	7,1 × 10 ⁻¹² hPa bei 25°C (ber.) ²⁾
Arsamin, Natriumarsanilat, Natriumhydrogen-4-aminophenylarsonat	 C ₆ H ₇ AsNNaO ₃	239,05	127-85-5	k. A.	k. A.
Roxarson, 3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure ³⁾	 C ₆ H ₆ AsNO ₆	263,04	121-19-7	k. A.	2,9 × 10 ⁻¹² hPa bei 25°C (ber.) ²⁾
3-Amino-4-hydroxyphenylarsonsäure	 C ₆ H ₈ AsNO ₄	233,05	2163-77-1	k. A.	1,9 × 10 ⁻¹⁴ hPa bei 25°C (ber.) ²⁾
Acetarsole, (3-Acetamido-4-hydroxyphenyl)arsonsäure	 C ₈ H ₁₀ AsNO ₅	275,09	97-44-9	220°C ²⁾	k. A.

**N
P**

2 Phenylarsenverbindungen

Stoffname	Chemische Formel	Molmasse [g/mol]	CAS-Nr.	Schmelzpunkt [°C]	Dampfdruck
Diphenylarsinsäure	 $C_{12}H_{11}AsO_2$	262,14	4656-80-8	178°C ²⁾	2,5 × 10 ⁻⁸ hPa bei 25°C (ber.) ²⁾
Arsphenamin (Salvarsan)	Gemisch Arsenobenzolverbindungen: 3,3',3''-Triamino-4,4',4''-trihydroxyarsenobenzol (Trimer) 3,3',3'',3''',3''''-Pentaamino-4,4',4'',4''''-pentahydroxyarsenobenzol (Pentamer)				
Tetraphenylarsenchlorid	 $C_{24}H_{20}AsCl$	418,79	507-28-8	261°C ²⁾	k. A.

¹⁾ ATSDR (2007).

²⁾ CAS (2013 a–f).

³⁾ Roxarson: Wasserlöslichkeit 22,2 g/l (25°C), log K_{OW} – 0,05 (SRC 2013)

Es existieren einige Übersichtsarbeiten zum toxikologischen Wirkungsprofil der organischen Arsenverbindungen, z. B. ein Bericht der International Agency for Research on Cancer (IARC 2012) und eine Dokumentation der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR 2007).

In den USA finden Phenylarsenverbindungen wie das Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure), Arsamin (4-Nitrophenylarsonsäure) oder die Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure) und ihre Derivate Verwendung als Wachstumsstimulatoren in der Schweine- und Geflügelzucht sowie zur Bekämpfung von Darmparasiten in Geflügel und zur Behandlung der bakteriellen Enteritis (Ruhr) bei Schweinen (Garbarino et al. 2003; NTP 1989). Zwischen 1999 und 2000 wurde in ungefähr 70% der Geflügelzuchtbetriebe Roxarson dem Futter beigemischt (Garbarino et al. 2003). Roxarson sowie die Arsanilsäure und ihre Derivate sind in Europa verboten und daher von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit nicht bewertet worden (EFSA 2009).

Die Diphenylarsinsäure ist keine natürlich vorkommende Phenylarsenverbindung. Sie entsteht als Abbauprodukt der chemische Kampfstoffe Diphenylchlorarsin und Diphenylcyanoarsin. Die Diphenylarsinsäure wurde z. B. im Grundwasser eines stillgelegten Militärgeländes in Japan (Kamisu-machi) nachgewiesen (Ochi et al. 2004).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) und Arsanilsäure besitzen nur eine geringe Bioverfügbarkeit. Bei Menschen, Schweinen oder Hühnern werden ungefähr 20% der verabreichten Dosis resorbiert. Roxarson wird vor allem in Leber und Nieren

und in geringerem Maße auch in Muskeln verteilt und hauptsächlich unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nur ein geringer Anteil wird bei Hühnern vermutlich durch Darmbakterien in 3-Amino-4-hydroxyphenylarsonsäure überführt. Ob dies auch bei Säugetieren möglich ist, ist nicht bekannt. Valide Metabolismusstudien liegen nicht vor.

Eine Exposition am Arbeitsplatz gegen 0,065 mg Arsanilsäure/m³ kann bei Menschen zu Keratosen führen.

Bei oraler Applikation reagieren Ratten empfindlicher auf Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) als Mäuse, und männliche Ratten mehr als weibliche. In 13-Wochen-Studien ist bei männlichen Ratten ab 3,8 mg Roxarson/kg KG das relative Lebergewicht erhöht und ab 7,5 mg Roxarson/kg KG die Körpergewichtsentwicklung verzögert. Neurotoxizität, Nierenschädigungen sowie Reizungen in Magen und Darm und eine hohe Mortalität werden bei 30 mg Roxarson/kg KG verursacht. In einer Zwei-Jahres-Studie treten diese Wirkungen bis 4 mg Roxarson/kg KG nicht auf.

Roxarson, Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure) und Diphenylarsinsäure wirken in Säugerzellen klastogen.

Roxarson induziert bei 4 mg/kg KG und Tag vermehrt, aber nicht signifikant erhöht, ein sehr selten auftretendes Adenom des exokrinen Pankreas' bei Ratten. Bei männlichen Mäusen ergibt sich bei Behandlung mit bis zu 43 mg Roxarson/kg KG und Tag ein positiver Trend bei der Entwicklung von Adenomen der Nebennierenrinde.

2 Wirkungsmechanismus

Auf ein Eingreifen der Phenylarsenverbindungen in die Redoxhomöostase weisen Untersuchungen mit primären Rattenhepatozyten (Yuan et al. 2006), Schweine-Sertolizellen (Zhang et al. 2011) und Rattennierenzellen der proximalen Tubuli (NRK-52E; Lu et al. 2014) hin, die bei Kultivierung mit Arsanilsäure eine Abnahme der Aktivitäten von Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase, einen Aktivitätsanstieg der Katalase sowie eine Induktion von oxidativem Stress ergaben. Der intrazelluläre Redoxstatus ist für die korrekte Funktionsfähigkeit vieler Enzyme entscheidend. Einige redoxregulierte Signalwege werden durch reversible Oxidation und Reduktion der Thiolgruppen dieser Enzyme gesteuert (Hartwig 2013). Daher ist zu vermuten, dass auch die Phenylarsenverbindungen ebenso wie andere kanzerogene Metallverbindungen über oxidative Mechanismen genotoxisch wirken bzw. durch Veränderungen des intrazellulären Redoxstatus Signaltransduktionswege aktivieren und so zu einer Stimulation der Zellproliferation führen oder wichtige Regulationsmechanismen beeinflussen können (Beyersmann und Hartwig 2008).

Mit primären Rattenhepatozyten wurde gezeigt, dass Arsanilsäure eine vermehrte Genexpression des proapoptotischen Faktors Bax und eine erhöhte Apoptose verursacht (Yuan et al. 2006), die z. B. in Rattennierenzellen (NRK-52E) über die Aktivierung des Capase-3- und -9-Signaltransduktionswegs verlaufen (Lu et al. 2014). Das zeigt, dass Phenylarsenverbindungen auch in zelluläre Regulationsmechanismen eingreifen können.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Aufnahme

Die orale Verabreichung von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) hat bei Geflügel einen Anstieg des Gesamtarsens in den Geweben zur Folge. In einer US-amerikanischen Studie wurde beschrieben, dass es bei einem durchschnittlichen Verzehr von 60 g Hühnerfleisch pro Tag beim Menschen zu einer berechneten Aufnahme von 7 µg Gesamtarsen pro Tag kommen kann (Lasky et al. 2004). Durch das Kochen von Muskelfleisch erhöht sich die Konzentration von anorganischem Arsen und verringert sich die von Roxarson. So enthielt in einer anderen Studie aus den USA gekochtes Brustfleisch von konventionell gehaltenen, mit Roxarson supplementierten Hühnern 2,3 µg anorganisches Arsen/kg. Bei Brustfleisch von Hühnern aus einer der Öko-Verordnung (USDA Organic) entsprechenden Aufzucht ergaben sich Konzentrationen von 0,7 µg Arsen/kg (Nachman et al. 2013). Damit würde sich in dieser Studie bei einem Konsum von 60 g Hühnerfleisch pro Tag beim Menschen eine Aufnahme des anorganischen Arsens von 0,14 bzw. 0,04 µg pro Tag ergeben.

Nach einmaliger oraler Verabreichung (k. w. A.) von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure; 10 mg/kg KG) zeigten sich in einer chinesischen Studie an Hühnern für das Roxarson folgende pharmakokinetischen Ergebnisse: Halbwertszeiten: $t_{1/2} = 3,02 \pm 0,08$ Stunden und $t_{\text{terminal}} = 1,0 \pm 0,07$ Stunden, $C_{\text{max}} = 1,09 \pm 0,08$ mg/l, $AUC_{0-\infty} = 2,30 \pm 0,10$ mg/l × Stunde, mittlere Verweildauer = $2,44 \pm 0,13$ Stunden, Bioverfügbarkeit = $35,28 \pm 1,0\%$ (Zou et al. 2012).

Bei Schweinen wurde in einer weiteren chinesischen Studie nach einmaliger oraler Verabreichung (k. w. A.) von **Arsanilsäure** (4-Aminophenylarsonsäure; 10 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten die Konzentration der Arsanilsäure im Plasma bestimmt und folgende pharmakokinetischen Werte ermittelt: Halbwertszeiten: $t_{1/2} = 1,79 \pm 0,09$ Stunden, $t_{\text{terminal}} = 1,81 \pm 0,09$ Stunden, $C_{\text{max}} = 3,43 \pm 0,53$ µg/ml, mittlere Verweildauer = $3,95 \pm 0,13$ Stunden, $AUC = 15,12 \pm 0,01$ µg/ml × Stunde, Bioverfügbarkeit = $24,5 \pm 3,4\%$. Damit wird Arsanilsäure bei Schweinen nach oraler Aufnahme schnell resorbiert, besitzt nur eine geringe Bioverfügbarkeit und wird schnell wieder ausgeschieden (Luo et al. 2011).

Ausgehend von einer gesättigten wässrigen **Roxarson**lösung ergeben sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) und Wilschut et al. (1995) dermale Fluxe von 0,0038; 0,0009 bzw. 0,0014 mg/cm² und Stunde. Das würde bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (ca. 2000 cm²) einer Gesamtaufnahme von 7,7; 1,9 bzw. 2,9 mg Roxarson entsprechen.

Verteilung

Nach der oralen Aufnahme verteilt sich **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Geflügel und Schweinen vor allem in Leber und Nieren und in geringem Maße auch in Muskeln (Beine, Brust und Herz) (Calvert 1975; Kazi et al. 2013; Wang et al. 2010 a).

In einer Studie aus den USA ergaben Messungen der Arsenkonzentration bei Hühnern nach siebenwöchiger Fütterung von 50 mg **Roxarson**/kg Futter in Leber und Muskeln

Tab. 1. Arsenpiegel in Blut und verschiedenen Geweben von Hammeln nach 28-tägiger Verabreichung von Arsanilsäure mit dem Futter

mg Arsen/kg Futter	Blut	Leber	Niere	Muskel
	mg Arsen/kg Trockengewebe			
0,0	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
26,8	0,063	3,1	3,2	0,2
144,4	0,270	26,8	12,2	1,1
273,3	0,536	29,2	23,6	1,2

Werte von 1,1 bzw. 0,1 mg Arsen/kg. Nach Absetzen des Roxarsons betragen die Konzentrationen nach drei Tagen 0,3 bzw. 0,07 mg Arsen/kg und nach fünf Tagen 0,2 bzw. 0,07 mg Arsen/kg (Lasky et al. 2004).

Bei Hammeln fanden sich nach 28-tägiger Verabreichung von **Arsanilsäure** mit dem Futter in den untersuchten Organen die höchsten Konzentrationen in der Leber, gefolgt von Niere, Muskel und Blut (siehe Tabelle 1). Nach Absetzen der Arsanilsäure sanken die Konzentrationen innerhalb von sechs Tagen um 85% (Calvert 1975).

Erhielten Schweine bis zu 19 Tage lang 1000 mg **Arsanilsäure**/kg Futter (ca. 135 mg/kg KG und Tag), ergaben sich in den meisten Geweben nach 13 Tagen die höchsten Arsenkonzentrationen, im zentralen und peripheren Nervensystem jedoch erst nach 20 Tagen. Die höchsten Arsenkonzentrationen waren in Leber, Niere und Blut sowie in peripheren Nerven und Gehirn nachweisbar (Ledet et al. 1973).

Drei Wochen alte Schweine erhielten 0,01% **Arsanilsäure** im Futter (ca. 4–5 mg/kg KG und Tag, bei 8–19 kg KG und 0,3–0,6 kg Futter). Nach 31-tägiger Verabreichung wurden in der Leber ca. 1,7 bis 2,1 mg Arsen/kg Gewebe und in den Nieren ca. 0,6 bis 0,9 mg Arsen/kg Gewebe nachgewiesen. Sieben Tage nach Absetzen der Arsanilsäure fanden sich in der Leber noch ca. 0,2 mg Arsen/kg Gewebe, in den Nieren hatten die Werte wieder das Kontrollniveau erreicht (Ferslew und Edds 1979).

Ausscheidung

Vier männlichen Probanden wurde einmalig oral [⁷⁴As]**Arsanilsäure** (1,3 bis 3,0 mg Arsen) verabreicht. Innerhalb von sechs Tagen schieden die Männer von der gegebenen Dosis 74% mit den Fäzes und 17% mit dem Urin aus (Calesnick et al. 1966). Die Gesamtresorption der Arsanilsäure beim Menschen kann aus dieser Studie nicht ermittelt werden. Es wurde nicht untersucht, ob die in den Fäzes gefundene Radioaktivität von in die Galle abgegeben Metaboliten stammte, oder ob die radioaktiv markierte Arsanilsäure unverändert den Magen-Darm-Trakt passierte. Als gesichert bioverfügbar kann nur die im Urin nachgewiesene Radioaktivität angesehen werden. Die Bioverfügbarkeit betrug damit mindestens 17% der verabreichten Dosis.

Nach Verabreichung einer Pastete aus Leber, Brust- und Schenkelfleisch von [⁷⁴As]**Arsanilsäure** gefütterten Hühnchen an männliche Probanden fanden sich ca. 64% der Dosis in den Fäzes und 21% im Urin wieder (Calesnick et al. 1966).

Lebern von **Arsanilsäure**-gefütterten Schweinen wurden zu ca. 30% dem Rattenfutter beigemischt. Ratten, die 14 Tage lang Schweinelebern mit ca. 24,4 mg Arsen/kg im Futter bekommen hatten, schieden nach dem Absetzen der Diät fast alles Arsen in den

6 Phenylarsenverbindungen

folgenden sieben Tagen aus. Der Arsengehalt im Urin betrug ca. ein Drittel der Menge in den Fäzes (Overby und Frost 1962).

Schweinen, denen 0, 25, 50 oder 100 mg **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure)/kg Futter verabreicht worden waren (k. w. A.), schieden zwischen 82% und 84% der verabreichten Roxarsonmenge mit den Fäzes aus. Nach der Fütterung ergaben sich ein Ausscheidungspeak nach 36 bis 48 Stunden und ein schrittweiser Abbau innerhalb von 72, 108 und 132 Stunden (Wang et al. 2010 b).

Fünf Tage nach Absetzen einer 31-tägigen Verabreichung von 0,01% **Arsanilsäure** im Futter (ca. 4 bis 5 mg/kg KG und Tag, bei 8 bis 19 kg KG und 0,3 bis 0,6 kg Futter) waren in den Fäzes von Schweinen keine erhöhten Arsenwerte mehr nachweisbar (Ferslew und Edds 1979).

Wurde Hammeln 15 Tage lang **Roxarson**-haltiger getrockneter Geflügelfutter gemischt (3,4 bis 5 mg Arsen/kg Futter), fanden sich in den letzten fünf Behandlungstagen 60 bis 73% der aufgenommenen Arsenmenge in den Fäzes wieder (Calvert 1975).

Bei Hühnchen wurden nach einmaliger oraler Aufnahme von ^{14}C - oder ^{75}As -markierter **Arsanilsäure** für die Clearance aus dem Blut Halbwertszeiten von ca. 90 Minuten bzw. 6 Stunden angegeben, mit denen etwa 99,9% der Dosis aus dem Blut entfernt worden waren. Die restlichen 0,1% wurden mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden eliminiert (Overby und Fredrickson 1963).

3.2 Metabolismus

Nach oraler Aufnahme kann **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Hühnern durch die Mikroorganismen im Darm (z. B. Clostridien) in 3-Amino-4-hydroxyphenylarsonsäure und Arsenat überführt werden (Stolz et al. 2007). **Roxarson** wird jedoch hauptsächlich unverändert ausgeschieden, und nur 18% der Dosis werden zu 3-Amino-4-hydroxyphenylarsonsäure metabolisiert. Andere Phenylarsen-haltigen Futterergänzungsmittel wie **Arsamin** (4-Nitrophenylarsonsäure) oder **Arsanilsäure** (4-Aminophenylarsonsäure) werden von Hühnern überwiegend (Arsamin) oder vollständig (Arsanilsäure) in unveränderter Form ausgeschieden (Morrison 1969).

In einer US-Studie erhielten Hühnerküken drei Wochen lang ein auf Mais und Sojabohnen basierendes Futter mit 45,4 mg **Roxarson**/kg. Eine Woche nach dem Absetzen des Roxarsons wurden in der getrockneten Einstreu nach Wasserextraktion in der Arsenfraktion hauptsächlich Roxarson (91%), aber auch Dimethylarsinsäure (1,5%), Arsenat (1,1%), Arsenit (0,8%) und weitere unbekannte Arsenverbindungen (5,6%) mit induktiv-gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie nachgewiesen (Garbarino et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch in einer weiteren Studie aus den USA (Jackson und Bertsch 2001).

In den USA enthält handelsübliches Futter für Geflügel neben pflanzenbasierten Produkten unter anderem auch Tierfette, Tierabfälle, Antibiotika und organische Arsenverbindungen (Chapman und Johnson 2002; Kazi et al. 2013). In Pakistan werden zur Futterherstellung für Geflügel unter anderem kleine Meer- und Süßwasserfische, Tierabfälle und verdorbenes Getreide sowie ca. 25 bis 50 mg **Roxarson**/kg Futter verwendet (Kazi et al. 2013). Daher könnten die in geringen Konzentrationen nachgewiesenen

Methylarsenverbindungen, wie Dimethylarsinsäure, Trimethylarsenoxid und Trimethylarsin auch aus den Meeresfrüchten stammen (UBA 2004).

Lege artis durchgeführte Metabolismusstudien liegen damit nicht vor. Die in Hühnerkot nachgewiesenen organischen und anorganischen Arsenverbindungen geben möglicherweise einen Hinweis auf kanzerogene Metaboliten, reichen aber nicht für eine eindeutige Aussage aus.

Fazit

Phenylarsenverbindungen sind bioverfügbar. Von oral verabreichter Arsanilsäure werden bei Menschen, Schweinen und Hühnern ca. 20% resorbiert. Die Phenylarsenverbindungen Roxarson und Arsanilsäure verteilen sich in Leber, Nieren und Muskeln und werden hauptsächlich unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Von Roxarson wird nur ein geringer Anteil in 3-Amino-4-hydroxyphenylarsonsäure überführt.

Für die Bewertung relevante Studien zur Entstehung von kanzerogenen Metaboliten liegen nicht vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Frauen, die in einem chemischen Betrieb gegen 0,065 mg Arsanilsäure/m³ exponiert waren, wiesen doppelt so häufig die als Arsenkeratosen bekannten Hautveränderungen auf wie nicht Exponierte. Bei den dort arbeitenden Männern zeigten sich Arsenkeratosen vermehrt ab 0,17 mg Arsanilsäure/m³ (Watrous und McCaughey 1945).

Die im Grundwasser eines stillgelegten Militärgeländes in Japan (Kamisu-machi) nachgewiesene Diphenylarsinsäure wurde für mehrere Vergiftungsfälle verantwortlich gemacht (k. w. A.) (Ishii et al. 2003; Ochi et al. 2004).

Zu den meisten Phenylarsenverbindungen gibt es keine Publikationen zur Wirkung auf Haut und Schleimhaut sowie zur sensibilisierenden Wirkung. Es wurde jedoch über Arzneimittel-Reaktionen und positive Epikutantests auf Acetarsol und Carbason berichtet, vor allem aber über Reaktionen auf Arsphenamin (Salvarsan) und Neoarsphenamin (Neosalvarsan).

Im Zuge der Syphilistherapie mit Arsphenamin oder Neoarsphenamin traten bei einem kleinen Teil der Patienten (akute) Salvarsandermatitis mit urtikariellen und erythematösen Hautveränderungen auf sowie auch „chronische Salvarsandermatitis“ im Sinne einer exfoliativen Erythrodermie (z. B. Bernstein 1932; Birnbaum 1934). Patienten mit einer exfoliativen Dermatitis zeigten im Lappchentest fast stets eine positive Reaktion, so etwa auf eine 30%ige wässrige Zubereitung von Neosalvarsan (Schoch AG 1932, 1934). In der Universitätshautklinik von Amsterdam wurden zwischen 1940 und 1951 insgesamt 94 Fälle von Salvarsandermatitis registriert. Bei 51 dieser Patienten wurde ein Lappchentest mit 5%- und 10%iger Neoarsphenamin-Lösung durchgeführt, in 41 Fällen mit positivem Ergebnis (k. w. A.) (Burbach 1952).

Bei einem Arzt, der etwa acht Monate, nachdem bei ihm eine intrakutane Hautprüfung mit 0,1% Arsphenamin vorgenommen worden war, fast täglich Arsphenamin-Lösungen zubereitete, traten schließlich erythematöse Hautreaktionen an den Fingern auf (Klauder 1922). Die Sensibilisierung durch alleinigen topischen Hautkontakt mit Arsphenamin wurde im Falle eines Arztes und einer Helferin beschrieben, die zwei

8 Phenylarsenverbindungen

Jahre lang große Mengen Arsphenamin-Injektionen zubereiteten. Bei ihnen traten zunächst kleine Knötchen und Vesikel an den Fingern auf, die sich später unter weiterem Arsphenamin-Kontakt zu einer stark infiltrierten Dermatitis steigerten. Lappchentests (k. w. A.) mit Arsphenamin waren zunächst positiv, nach mehreren Monaten aber nicht eindeutig zu reproduzieren. Intrakutantests wurden nicht durchgeführt (Vuletic 1934). Eine Dermatitis der Oberschenkel-Innenseite stellte sich bei einer Patientin nach vaginaler Anwendung eines Neomycin, Polymyxin B, Nystatin und Acetarsol enthaltenden Präparates ein. In der Anamnese fand sich eine Unverträglichkeit einer Acetarsol-haltigen Zahnpasta. Epikutantests mit dem Präparat, der Zahnpasta und Acetarsol lieferten positive Reaktionen (Robin 1978). Eine weitere Patientin entwickelte nach vaginaler Anwendung eines Acetarsol-haltigen Präparates eine juckende, makulopapulöse urtikarische Reaktion im Genitalbereich und an der Innenseite der Oberschenkel. Im Epikutantest zeigten sich zweifach positive Reaktionen auf das unverdünnte Präparat und auf 1% Acetarsol in Vaseline sowie eine dreifach positive Reaktion auf 5% Acetarsol (Sasseville et al. 1995). Bei einer Patientin, der zur Syphilisbehandlung insgesamt 2,55 g Arsphenamindiglucoxid verabreicht wurde, trat eine generalisierte exfoliative Dermatitis auf. Ein Epikutantest mit Neoarsphenamin ergab ein positives Resultat (k. w. A.). Trotz anschließender Weiterbehandlung mit Penicillin traten infolge der vaginalen Anwendung von Acetarsol erneut ein generalisiertes Erythem und ein Ödem an den Augenlidern auf. Der Epikutantest mit Acetarsol war „stark positiv“ (k. w. A.) (Orchard 1951). Weitere ältere Fälle, bei denen nach initialer Syphilistherapie vermutlich allergische Reaktionen auf vaginal angewendetes Acetarsol auftraten, wurden beschrieben, ohne dass Epikutantests mit Acetarsol durchgeführt wurden (z. B. Campbell 1937). In anderen Berichten wurde ebenfalls über systemische bzw. generalisierte, teils ödematöse Hautreaktionen auf vaginal angewendete Präparate berichtet, jedoch ohne eine vorangegangene Behandlung mit Arsphenamin oder Neoarsphenamin. Es wurde aber in diesen Fällen entweder nur mit dem verantwortlichen Produkt ein positiver Epikutantest durchgeführt (Doyle 1952) oder die Durchführung eines Epikutantests unterblieb (Kesten 1938; Thompson und Marshall 1958) bzw. der Epikutantest mit dem Produkt lieferte ein negatives Resultat (Kesten 1938).

Die viermonatige vaginale Anwendung eines Carbason, Sulfonamid und Borsäure enthaltenden Präparates führte bei einer Patientin zu einer generalisierten ekzematösen Dermatitis. Epikutantests mit 1% und 5% Carbason in Vaseline waren positiv (k. w. A.), bei fünf Kontrollpersonen aber negativ (Verburgh-van der Zwan und van Ketel 1981).

Experimentelle Untersuchungen

Die einmalige intrakutane Injektion einer 0,15%igen Zubereitung von Neosalvarsan in physiologischer Kochsalzlösung führte bei 5 von 66 Freiwilligen nach durchschnittlich 11 bis 12 Tagen zu lokalen Aufblähphänomenen, wobei die Reaktionen wesentlich ausgeprägter waren als die allenfalls schwachen und nach zwei bis drei Tagen abgeklungenen Primärreaktionen (Frei 1928 a).

Bei Freiwilligen, die durch einmalige intrakutane Applikation von 0,1 ml einer 1%igen Myosalvarsan-Zubereitung sensibilisiert wurden, führte die offen oder okklusiv auf intakter Haut durchgeführte Auslösebehandlung zu keinen Reaktionen. Positive Reaktionen zeigten sich nur bei der Auslösebehandlung auf zuvor skarifizierter Haut oder in einem modifizierten Pricktest. Prausnitz-Küstner-Versuche mit Sera von 12 Sensibilisierten lieferten negative Ergebnisse. Die Autoren berichten ebenfalls über

lokale Aufflammphänomene, die 7 bis 11 Tage nach der Induktionsbehandlung auftraten. Hingegen zeigten sich die Reaktionen auf die Auslösebehandlung schon nach 24 bis 48 Stunden, und es konnte in Einzelfällen bereits auf die Injektion von 1 µg Myosalvarsan eine positive Reaktion beobachtet werden (Nathan und Munk 1929; Nathan et al. 1929). Ähnliche Aufflammphänomene wurden auch in einer anderen Untersuchung bei intradermaler Applikation von Arsphenamin oder Neoarsphenamin an gesunde Probanden, Syphilis-Patienten ohne Salvarsan-Dermatitis und Heuschnupfen-Patienten beobachtet und traten zwischen zwei und vier Wochen nach der Behandlung auf. Hingegen reagierten 14 von 35 Patienten mit Salvarsan-Dermatitis bereits nach zwei bis sieben Tagen mit einer stark positiven Reaktion. Von diesen 14 war zuvor bei 13 eine exfoliative Dermatitis aufgetreten (Moore et al. 1931).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte für **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Je fünf männliche und weibliche F344-Ratten erhielten einmalig 19, 38, 75, 150 oder 300 mg **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure)/kg KG mit der Schlundsonde. Bei 75 mg/kg KG starben zwei weibliche Tiere und 300 mg/kg KG waren innerhalb von 14 Tagen für alle männlichen und weiblichen Ratten letal. Als Vergiftungssymptome traten Diarrhoe und Ataxie auf. Je fünf männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden 38, 75, 150, 300 oder 600 mg **Roxarson**/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Innerhalb von 14 Tagen verendeten mit Ausnahme eines weiblichen Tieres alle Mäuse bei 300 und 600 mg **Roxarson**/kg KG. Das Auftreten von Diarrhoe und Ataxie wurde als substanzbedingt bewertet (NTP 1989).

Als akute Vergiftungssymptome traten nach oraler Aufnahme von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei den verendeten Ratten hämorrhagische Nephritis und

Tab. 2. Untersuchungen zur akuten Toxizität nach oraler Verabreichung

Spezies	LD ₅₀ (mg/kg KG)	Literatur
Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure)		
Ratten	81	NTP 1989
	155	Kerr et al. 1963
Mäuse	244	NTP 1989
Hunde	ca. 50	Kerr et al. 1963

10 Phenylarsenverbindungen

bei Hunden Ikterus, Blutungen in Magen, Darm, Blinddarm, Lunge und Nieren sowie Nierenstauung auf (Kerr et al. 1963).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Untersuchungen ergaben nach intraperitonealer Applikation von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Ratten eine LD₅₀ von 66 mg/kg KG (Kerr et al. 1963).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Studien mit wiederholter oraler Applikation von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) und **Arsanilsäure** (4-Aminophenylarsonsäure) sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Ratten reagierten empfindlicher auf **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) als Mäuse, und männliche Ratten mehr als weibliche. In 13-Wochen-Studien waren bei männlichen Ratten ab 3,8 mg Roxarson/kg KG und Tag das relative Lebergewicht erhöht und ab 7,5 mg Roxarson/kg KG und Tag die Körpergewichtsentwicklung verzögert (NTP 1989). Eine hohe Mortalität und Diarrhoe verursachten 30 mg Roxarson/kg KG und Tag (Kerr et al. 1963). Ab 30 mg Roxarson/kg KG kam es zu Nierenschädigungen (NTP 1989). In einer Zwei-Jahres-Studie traten diese Wirkungen bis 4 mg Roxarson/kg KG nicht auf (NTP 1989). Die dort erhobenen kanzerogenen Befunde sind in Abschnitt 5.7 dargestellt.

Bei Schweinen wurden durch **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) und **Arsanilsäure** (4-Aminophenylarsonsäure) vor allem neurotoxische Symptome hervorgerufen. Diese Untersuchungen werden zwar nicht zur Bewertung der Toxizität herangezogen, da es für Schweine insgesamt nur wenige Vergleichsdaten gibt, sie bestätigen jedoch die neurotoxische Wirkung der Phenylarsenverbindungen.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Bei je 100 Swiss-Webster-Mäusen wurde dreimal pro Woche, ein Jahr lang, ein kleiner Rückenbereich unterhalb des Nackens mit 2 Tropfen Ethanol/Aceton (1:4) oder mit darin gelöstem **Roxarson** (0,05%) bestrichen. Es zeigten sich keine auffälligen Befunde (Prior et al. 1963).

Tab. 3. Wirkungen von Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) nach wiederholter oraler Aufnahme

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratten, F344, je 5 ♂ u. ♀	14 Tage, 0, 100, 200, 400, 800 od. 1600 mg Roxarson/ kg Futter (ca. 0, 10, 20, 40, 80 od. 160 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	ab 10 mg/kg KG: KG-Entw. ♂ 22%, ♀ 5% ↓; ab 80 mg/kg KG: Futterverbrauch ↓; 160 mg/kg KG: Mortalität: 3 ♂, 5 ♀	NTP 1989
Ratten, Holtzman, je 6 ♂ u. ♀	13 Wochen, 0, 25, 50, 100, 200 od. 400 mg Roxarson/kg Futter (ca. 0; 1,9, 3,7; 7,5; 15 od. 30 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit: k. A.	30 mg/kg KG: Mortalität (10/12), vorübergehendes Zittern, Reizungen in Magen u. Darm, Blässe von Milz u. Nieren	Kerr et al. 1963
Ratten, F344, je 10 ♂ u. ♀	13 Wochen, 0, 50, 100, 200, 400 od. 800 mg Roxarson/ kg Futter (ca. 0; 3,8; 7,5; 15, 30 od. 60 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	ab 3,8 mg/kg KG: ♂ rel. Lebergew. ↑; ab 15 mg/kg KG: KG-Entw. ♂ 14%, ♀ 8% ↓; 30 mg/kg KG: KG-Entw. ♂ 26%, ♀ 11% ↓; 60 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 100%, ♀ 20%; gesträubtes Fell, Übererregbarkeit, Ataxie, Zittern, blasse Haut, geringe Aktivität, ♀ rel. Lebergew. ↑; verendete Tiere: Niere: Nekrose der Tubuluszellen, Blutungen und Mineralisierung im äußeren Mark; überlebende Tiere: Niere: interstitielle Entzündungen mit Fibrose, Infiltration mononukleärer Zellen u. leichte Tubuluserweiterungen, fokale regenerative Hyperplasien der Tubulusepithelzellen, Mineralisierungen in Tubuli	NTP 1989
Ratten, F344, je 30 ♂ u. ♀	13 Wochen, 0, 100 od. 400 mg Roxarson/kg Futter (ca. 0; 7,5 od. 30 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	ab 7,5 mg/kg KG: ♂ KG ↓, dosisabh. As-Konz. in Niere, Leber, Blut u. Urin ↑; 30 mg/kg KG: ♀ KG ↓, ♀ abs. u. rel. Lebergew. ↓, ♂ rel. Nierengew. ↑	NTP 1989
Ratten, F344, je 50 ♂ u. ♀	104 Wochen, 0, 50 od. 100 mg Roxarson/kg Futter (NTP: ca. 0; 2,1 od. 4,0 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	4 mg/kg KG: Futterverbrauch: ♀ 12% ↓; ♂: Adenome des exokrinen Pankreas; ♀: Adenome der Klitorisdrüse	NTP 1989

12 Phenylarsenverbindungen

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Mäuse, B6C3F1, je 5 ♂ u. ♀	14 Tage, 0, 60, 120, 250, 500 od. 1000 mg Roxarson/kg Futter (ca. 0, 12, 24, 50, 100 od. 200 mg Roxar- son/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	24 mg/kg KG: NOAEL; ≥ 50 mg/kg KG: Aktivität dosisabh. ↓, blasse Haut u. gesträubtes Fell; 100 mg/kg KG: ♀ KG-Entw. ↓; 200 mg/kg KG: Mortalität: 2 ♂, 5 ♀; Futterver- brauch ↓, ♂ KG-Entw. ↓	NTP 1989
Mäuse, B6C3F1, je 10 ♂ u. ♀	13 Wochen, 0, 50, 100, 200, 400 od. 800 mg Roxarson/ kg Futter (ca. 0; 8,8; 17,5; 35; 70 od. 140 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	ca. 35 mg/kg KG: NOAEL; ca. 70 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 10%, ♀ 10%; ca. 140 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 100%, ♀ 80%, KG ↓, Leber gew. ↓; verendete Tiere: interstitiel- le Pneumonie mit peribronchialer Epithelhyper- plasie	NTP 1989
Mäuse, B6C3F1, je 30 ♂ u. ♀	13 Wochen, 0, 100 od. 400 mg Roxarson/kg Futter (ca. 0; 17,5 od. 70 mg Roxar- son/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	ab 17,5 mg/kg KG: As-Konz. in Niere u. Leber, Blut u. Urin ↑; 70 mg/kg KG: NOAEL; ohne auffällige Befunde: Blutuntersuchungen, Histologie der Organe, rel. Gew. von Leber u. Niere	NTP 1989
Mäuse, B6C3F1, je 50 ♂ u. ♀	104 Wochen, 0, 100 od. 200 mg Roxarson/kg Futter (NTP: ♂ ca. 0; 21 od. 43 mg Roxarson/kg KG u. Tag; ♀ ca. 0, 27 od. 54 mg Roxarson/kg KG u. Tag), Reinheit 99,41%	Kontrolle: Mortalität: ♂ 23/50, ♀ 36/50; 21/27 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 10/50, ♀ 32/50; 43/54 mg/kg KG: Mortalität: ♂ 17/50, ♀ 33/50; ♂ Adenome der Nebenniere; Lunge: adenomatöse u. entzündliche Verände- rungen in allen Dosisgruppen evtl. aufgrund einer Infektion	NTP 1989
Schweine, 120, Kontrolle: 2	k. A., > 30 mg Roxarson/ kg Futter (ca. 1,7 mg Roxarson/kg KG u. Tag bei 40 kg KG u. 2,3 kg Futter/Tag), Reinheit: k. A.	1,7 mg/kg KG: Mortalität: 5/120; 25/120 mit Symptomen: Muskelzittern (Schulter, Hinterteil, Rücken) gefolgt von heftigstem Tre- mor u. höchster Unruhe, Frequenz von Atmung u. Puls ↑; Nekropsie (4/120): Lunge: Stauung u. Ödeme, Skelett- u. Herzmuskel: blass	Rice et al. 1980
Schweine, 2, Kontrolle: 4	5–30 Tage, 0 od. 187,5 mg Roxar- son/kg KG u. Tag, Untersuchung nach 5, 11, 15, 22, 32, 34, 35, 39, 43 od. 49 Tagen, Reinheit: k. A.	187,5 mg/kg KG: <u>ab 11. Behandlungstag:</u> Krampfanfälle, Kontroll- verlust bei willkürlichen Muskeln, übermäßiges Quicken, Kollaps, Ausrutschen auf Boden; <u>29. Behandlungstag:</u> in weißer Substanz des Rückenmarks: fortschreitende Degeneration von Myelin u. Axonen bis zur Zerstörung; <u>2. Nachbeobachtungstag:</u> beginnende Degenera- tion des Sehnervs; <u>13. Nachbeobachtungstag:</u> Degeneration der Rückenmarksfasern	Kennedy et al. 1986

Tab. 3. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schweine, 6	28 Tage, 0, 50, 100, 200 od. 400 mg Roxarson/kg Futter (ca. 0, 4, 8, 16 od. 32 mg Roxarson/ kg KG u. Tag bei 8 kg KG u. 0,65 kg Futter/ Tag), Reinheit: k. A.	ab 4 mg/kg KG: KG-Entw. ↑; ab 16 mg/kg KG: Muskelzittern; 32 mg/kg KG: Mortalität 11%, KG-Entw. ↓, verstärktes Muskelzittern (Schulter, Hinterteil, Rücken), schlechter Allgemeinzustand	Edmonds und Baker 1986

Tab. 4. Wirkungen von Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure) nach wiederholter oraler Aufnahme

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schweine, 2	13 Tage, 0 od. 44–66 mg Arsanilsäure/Tag (ca. 0 od. 4,3 mg Arsanilsäure/kg KG u. Tag), Schlundsonde, nur 120 ml Trinkwasser verabreicht (normal bis zu ca. 1830 ml)	4,3 mg/kg KG: nach 13 Tagen Versuchsabbruch wegen: Nahrungsverweigerung, Schwäche u. Lähmungen in Hinterbeinen, taumelnder Gang, Ataxie, Erblindung; Histopathologie: Schädigungen im Gehirn	Vorhies et al. 1969
Schweine, 3	bis zu 27 Tage, 0 od. 1000 mg Arsanilsäure/kg Futter (ca. 0 od. 135 mg Arsanilsäure/kg KG u. Tag bei 17 kg KG u. 2,3 kg Futter/Tag), Untersuchung: 4, 7, 10, 13, 16, 19, 21, 23 od. 27 Tage nach Behand- lungsbeginn, Nachbeobachtungszeit bis 38 Tage nach Behandlungsende	135 mg/kg KG: akut: schwache Diarrhoe gefolgt von Verstop- fung, später Normalisierung; nach einigen Tagen: kutane Hyperämie, zeit- abh.: Überempfindlichkeit bei Berührungsrei- zen, herumstolpern u. wanken; ab 15. Tag: beginnende Lähmung, Schwierigkei- ten bei Futter- u. Wasseraufnahme; ab 18. Tag: Lähmungen aller 4 Extremitäten, seit- wärtsgeneigte Kopfhaltung; degenerative Schädig- ungen der peripheren u. optischen Nerven (Axo- ne u. Myelinscheiden, nie Zellkörper); ab 25. Tag: Blindheit u. Opticusatrophie; Reversibilität der Lähmungen nach Behandlungs- ende: 10–38 Tage	Ledet et al. 1973

14 Phenylarsenverbindungen

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Schweine, 10	25–30 Tage, 0 od. 1000 mg Arsanilsäure /kg Futter (ca. 0 od. 46–58 mg Arsanilsäure/kg KG u. Tag bei 40–50 kg KG u. 2,3 kg Futter/Tag) bis Auftreten von Erblindung, 10 Tage normales Futter, 10 Tage Arsanilsäurefutter, Untersuchung: 0, 10 bis zu 70 Tage nach Behandlungsbeginn, Kontrolle: Befunde von Elektoretinographie, Elektroencephalographie u. Ophthalmoskopie vor Arsanilsäurebehandlung	46/58 mg/kg KG: Erblindung (7/10) nach 25–30 Behandlungstagen, Schiefhals, extreme Pupillenweitung, kein direkter Pupillenreflex auf Licht bei blinden Tieren; Veränderungen von Retina, Papille u. Nervus opticus (Atrophie, Degeneration), keine Auffälligkeiten bei Elektoretinographie, Elektroencephalographie nicht auswertbar; 3/10 Tiere ohne Erblindung, ohne auffällige Befunde in Elektoretinographie, Elektroencephalographie od. Ophthalmoskopie; Nachbeobachtung: kein neuer Erblindungsfall, keine Reversibilität	Witzel et al. 1976
Schweine, 3, Kontrolle: 2, 3–5 Wochen alt	42 Tage, 0 od. 200 mg Arsanilsäure /kg Futter (jüngere Tiere: ca. 0 od. 64,7 mg Arsanilsäure/kg KG u. Tag bei 3,4 kg KG u. 1,1 kg Futter/Tag; ältere Tiere ca. 0 od. 18,8 mg Arsanilsäure/kg KG u. Tag bei 11,7 kg KG u. 1,1 kg Futter/Tag), 120–1830 ml Trinkwasser verabreicht	18,8–64,7 mg/kg KG: keine auffälligen Befunde, Vorhies auch bei Verringerung der Trinkwassermenge auf bis zu 120 ml	et al. 1969

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Bei Meerschweinchen, die während eines Tages bis zu dreimal subkutan jeweils 70 mg **Natriumarsanilat**/kg KG appliziert bekommen hatten, zeigten sich Störungen des Gleichgewichts und des Drehreflexes, und es ergaben sich Degenerationen der sensorischen Zellen im Innenohr (Anniko und Wersäll 1977).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine aktuellen Studien vor. Es gibt jedoch zahlreiche zum Teil sehr umfangreich dokumentierte, zum Teil nur sehr kursorisch dokumentierte ältere Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung von Arsphenamin und Neoarsphenamin, wobei dem Arsphenamin die deutlicher ausgeprägte Wirkung zukommt (Frei 1942; Frei und Sulzberger 1938).

In den ersten Untersuchungen wurden Meerschweinchen durch einmalige intrakutane Injektion von 0,1 ml einer 0,15%igen Neoarsphenamin-Zubereitung sensibilisiert. Hierbei wurden bei 3 von 20 Tieren nach 5 bis 6 Tagen lokale Aufflammphänomene beobachtet (Frei 1928 b). In einer anderen Untersuchung wurden 16 von 17 behandelten Meerschweinchen ebenfalls durch die Injektion einer entsprechenden Neoarsphenamin-Zubereitung sensibilisiert. Bei 12 dieser 16 Tiere traten 7 bis 14 Tage nach der Injektion lokale Aufflammphänomene auf (Sulzberger 1929).

In einer etwas späteren Untersuchung erhielten Meerschweinchen zur Induktion die gleiche intrakutane Applikation von Arsphenamin in physiologischer Kochsalzlösung. Nach vier Wochen erfolgte die gleichartige Auslösebehandlung. Hierbei traten wiederum deutlicher ausgeprägte Reaktionen auf als bei der ersten Injektion und als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Etwa die Hälfte der Tiere starb nach einer drei Wochen später vorgenommenen intravenösen Applikation von 10 mg Arsphenamin in Meerschweinchenserum an anaphylaktischen Reaktionen. Neoarsphenamin zeigte bei der intrakutanen Injektion deutlich geringere Effekte (Landsteiner und Jacobs 1936).

Mehr als 30 Jahre später durchgeführte Untersuchungen zeigten schließlich wie zum Teil bereits auch in den älteren Untersuchungen beobachtet wurde, dass das Ausmaß der Sensibilisierung unter anderem von der Zusammensetzung der verschiedenen Neoarsphenamin-Chargen und ihrem Alter (Luftoxidation) abhängig ist. Hohe Dosierungen führten zu einer Abnahme des Sensibilisierungsgrades, und durch Injektion von 5 mg Neoarsphenamin wurde eine weitgehende Toleranz der Tiere induziert (Frey et al. 1966 a, b).

Gegen Arsphenamin sensibilisierte Meerschweinchen reagierten bei der Auslösung auch auf Neoarsphenamin, Sulfarsphenamin und Silberarsphenamin, jedoch nicht auf Natriumkakodylat (6,5%ig getestet), Natriumarsenat (0,2%ig und 1,2%ig getestet) oder Natriumarsenit (0,035%ig getestet) (Frei 1942). Von 12 gegen Neoarsphenamin sensibilisierte Tiere reagierten 9, 6 und 4 Tieren auch auf jeweils 0,015% Spirotrypan (3-[[5-[2-[3-[Bis(2,3-dihydroxypropyl)amino]-4-hydroxyphenyl]diarsenyl]-2-benzoxazolyl]thio]-propanäure, Natriumsalz (1:1); CAS 2921-50-8), Mapharsen (2-Amino-4-arsinylphenol hydrochlorid; CAS 538-03-4) bzw. Arsobal (2-[4-[(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-yl)amino]phenyl]-1,3,2-dithiarsolan-4-methanol; CAS 494-79-1) und 5 Tiere auf 0,15% Acetarsol (Frey et al. 1966 a).

5.5 Reproduktionstoxizität

Den Richtlinien entsprechende Studien zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor. In einer nur als Zusammenfassung vorliegenden Sechs-Generationen-Studie an Wistar-Ratten mit Verabreichung von 0, 10, 20 oder 50 mg **Arsanilsäure**/kg Futter (ca. 0; 0,5;

16 Phenylarsenverbindungen

1,0 oder 2,5 mg Arsanilsäure/kg KG und Tag) waren bei den Nachkommen die Anzahl und die Überlebensfähigkeit bis zum 21. Lebenstag erhöht und die Körpergewichtsentwicklung verzögert (Frost et al. 1964).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) und **Arsanilsäure** (4-Aminophenylarsonsäure) verursachten in Säugerzellen DNA-Brüche und Mikronuklei. Nur bei zytotoxischen Konzentrationen induzierte **Roxarson** Genmutationen in Mauslymphomzellen. Eine Zusammenstellung der Daten findet sich in Tabelle 5.

In V79-Zellen verhinderten 500 µM **Diphenylarsinsäure** einen korrekten Aufbau der Zentrosomen und der Spindel. Das erklärt die nachgewiesene Arretierung der Mitose sowie die Hypo- oder Hyperploidien (Ochi et al. 2004).

5.6.2 In vivo

Mit **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) wurde kein signifikanter Anstieg der geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen bei den Nachkommen männlicher Fruchtfliegen nachgewiesen, denen 6800 ppm Roxarson injiziert oder die mit 7000 ppm gefüttert wurden (NTP 1989).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Mäusen (k. w. A.) wurden **Arsanilsäure** mit dem Futter (1000 mg/kg Futter, ca. 200 mg Arsanilsäure/kg KG und Tag) und zudem einmalig dermal 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (5 µg) verabreicht. Nach zwei Wochen erfolgte eine zusätzliche dermale Behandlung mit 25 µl Crotonöl (0,5% in Benzol). Einer weiteren Gruppe von Tieren wurde dermal Dimethylbenz[a]anthracen oder Crotonöl verabreicht. Nach 48 Wochen ergaben sich keine Unterschiede bei den Tumorinzidenzen der verschieden behandelten Tiergruppen (Boutwell 1963).

5.7.2 Langzeitstudien

Die Studien zur Kanzerogenität von **Roxarson** (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Ratten und Mäusen sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Bei Ratten führte mit dem Trinkwasser verabreichtes **Roxarson** in der höchsten Dosisgruppe von 4 mg/kg KG und Tag zu einer nicht signifikant erhöhten Inzidenz von Adenomen des exokrinen Pankreas von 5/50 (Kontrolle 2/50). Hyperplasien waren nicht nachweisbar. Die Adenome wurden von NTP als möglicherweise substanzbedingt angesehen („equivocal evidence of carcinogenic activity“), da es sich um eine sehr seltene Tumorart handelt (NTP 1989).

Bei Behandlung mit bis zu 43 mg **Roxarson**/kg KG und Tag ergab sich bei männlichen Mäusen ein positiver Trend bei der Entwicklung von Adenomen der Nebenniere

Tab. 5. Genotoxizität der Phenylarsenverbindungen in vitro

Endpunkt	Verbindung	Testsystem	Konzentration	wirksame Konz.	Zytotox.	Ergebnis	Literatur
Bakterien							
Genmutation	Roxarson	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537				-	NTP 1989
Säugerzellen							
DNA-Brüche Comet Assay	Roxarson	V79-Zellen	1-500 µM	ab 10 µM	-	+	Zhang et al. 2012
	Roxarson	CHL-Zellen	10, 100, 500, 1000 µg/ml	ab 10 µg/ml	-	+	Zhang und Chen 2008
	Arsanilsäure	prim. Schweine-Sertolizellen	5-5000 µM	ab 50 µM	500 µM	+	Zhang et al. 2011
Spindelstörung	Diphenylarsinsäure	V79-Zellen	500 µM	500 µM	500 µM	+	Ochi et al. 2004
CA	Diphenylarsinsäure	V79-Zellen	500-2500 µM	2000 µM	500 µM	±	Ochi et al. 2004
Mikronuklei	Arsanilsäure	V79-Zellen	1-500 µM	ab 50 µM	-	+	Zhang et al. 2012
Genmutation							
TK ⁺ , k. w. A.	Roxarson	L5178Y Mauslymphomzellen	125-1500 µg/ml	800 µg/ml	1200 µg/ml	+	NTP 1989
TK ⁺ , kleine Kolonien	Tetraphenylarsenchlorid	L5178Y Mauslymphomzellen	1-25 µM	-	-	-	Soriano et al. 2007

Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure), Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure); ± schwach pos.

18 Phenylarsenverbindungen

Tab. 6. Studien zur Kanzerogenität von Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Ratten

Autor:	NTP 1989			
Stoff:	Roxarson (Reinheit 99,41%)			
Spezies:	Ratte , F344/N, je 50 ♂ u. ♀			
Applikation:	0, 50 od. 100 mg Roxarson/kg Futter			
Konzentration:	ca. 0; 2,1 od. 4,0 mg Roxarson/kg KG u. Tag			
Dauer:	104 Wochen			
Toxizität:	4 mg/kg KG : ♀ Futterverbrauch: 12% ↓			
		Dosis [mg Roxarson/kg KG u. Tag]		
		0	2,1	4,0
Überlebende	♂	24/50 (48%)	28/50 (56%)	28/50 (56%)
	♀	27/50 (52%)	35/50 (70%)	32/50 (64%)
Tumoren				
Exokriner Pankreas				
Adenome ¹⁾	♂	2/50 (4%)	1/50 (2%)	5/50 (10%)
Klitorisdrüse				
Adenome ²⁾	♀	1/44 (2%)	3/47 (6%)	6/40 (13%)*
Bewertung NTP: equivocal evidence of carcinogenic activity				

* $p = \leq 0,05$;

¹⁾ historische Kontrolle: Labor: 1/437 (0,2%), NTP: 5/1871 (0,3%), keine Hyperplasien;

²⁾ nur in 3 vorhergehenden NTP-Studien mit Inzidenzen von 7%–17% untersucht

(NTP 1989). Adenome der Nebennierenrinde sind selten auftretende Tumoren (historische Kontrolle: 46/1335 bzw. 3,4%). Die Studien an weiblichen Mäusen lieferten wegen der hohen Mortalität von $\geq 64\%$ keine verwertbaren Daten.

Je 50 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 0, 50 oder 200 mg **Roxarson**/kg Futter (ca. 0; 2,5 oder 10 mg/kg KG und Tag). Nach zwei Jahre langer Behandlung trat keine erhöhte Tumorfrequenz auf (Prier et al. 1963).

Bei je 50 männlichen und weiblichen Swiss-Webster-Mäusen wurde nach zweijähriger Verabreichung von 0, 50 oder 100 mg **Roxarson**/kg Futter (ca. 0; 6,25 oder 25 mg/kg KG und Tag) keine erhöhte Tumorzinidenz beschrieben (Prier et al. 1963).

Bei je 100 Swiss-Webster-Mäusen wurden dreimal pro Woche, ein Jahr lang, ein kleiner Rückenbereich unterhalb des Nackens mit 0,05%igem **Roxarson**, gelöst in Ethanol und Aceton, oder nur mit der Ethanol-Aceton-Lösung bestrichen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigten sich keine Auffälligkeiten und keine erhöhten Tumorzinidenzen (Prier et al. 1963).

Bei je drei männlichen und weiblichen Hunden, die zwei Jahre lang 0, 50 oder 200 mg **Roxarson**/kg Futter erhalten hatten, ergaben sich keine veränderten Tumorzinidenzen (Prier et al. 1963).

Tab. 7. Studien zur Kanzerogenität von Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) bei Mäusen

Autor:	NTP 1989			
Stoff:	Roxarson (Reinheit 99,41%)			
Spezies:	Mäuse , B6C3F1, je 50 ♂ u. ♀			
Applikation:	0, 100 od. 200 mg Roxarson/kg Futter			
Konzentration:	♂: ca. 0, 21, od. 43 mg Roxarson/kg KG u. Tag ♀: ca. 0, 27, od. 54 mg Roxarson/kg KG u. Tag			
Dauer:	104 Wochen			
Toxizität:	Lunge: adenomatöse u. entzündliche Veränderungen in allen Dosisgruppen evtl. aufgrund einer Infektion			
Dosis [mg Roxarson/kg KG u. Tag]				
		0	21/27	43/54
Überlebende	♂	27/50 (54%)	40/50 (80%)	33/50 (66%)
	♀	14/50 (28%)	18/50 (36%)	17/50 (34%)
Tumoren				
Adenome der Nebenniere^{1), 2)}	♂	0/50 (0%)	2/50 (4%)	4/49 (8%)+

+ p = 0,056;

¹⁾ pos. Trend;

²⁾ historische Kontrolle: 46/1335 (3,4%) (Haseman et al. 1998)

In einer Studie, in der je 30 männliche und weibliche Wistar-Ratten 106 Wochen lang 0, 100, 500 oder 1000 mg **Arsanilsäure**/kg Futter (ca. 0, 5, 25 oder 50 mg/kg KG und Tag) bekommen hatten, unterschieden sich die pro Ratte und Jahr beobachteten Tumorinzidenzen nicht zwischen den verschiedenen Dosisgruppen (Frost et al. 1962).

Die einmalige subkutane Injektion von 10 mg **Roxarson** an weibliche Mäuse (500 mg/kg KG) oder 5 mg Roxarson an männliche Mäuse (500 mg/kg KG) führte nach einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit zu keinen erhöhten Tumorinzidenzen (Prier et al. 1963).

Fazit

Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) induzierte bei einer Dosis von 4 mg/kg KG und Tag vermehrt, aber nicht signifikant erhöht, selten auftretende Adenome des exokrinen Pankreas bei männlichen Ratten und in der Nebennierenrinde bei männlichen Mäusen bei 43 mg/kg KG und Tag.

5.8 Sonstige Wirkungen

Wie Arsenit induzierte Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) eine Stimulation der Angiogenese sowie vaskuläre Umbildungen in menschlichen Aorta-Endothelzellen (HAEC) und in mikrovaskulären Lungenendothelzellen (HMVEC) bei Konzentrationen zwischen 0,001 und 0,01 µM (Basu et al. 2008).

6 Bewertung

Für die Bewertung relevante Studien gibt es nur zu Roxarson. Kritische Effekte sind die Genotoxizität und auch der Verdacht auf die Kanzerogenität sowie die Neurotoxizität und die Wirkungen auf Magen-Darm-Trakt, Niere und Lunge.

Kanzerogenität. Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) verursachte bei Verfütterung von 4 mg/kg KG und Tag ein sehr seltenes Adenom im exokrinen Pankreas von Ratten (historische Kontrolle 0,2%) und induzierte mit dosisabhängigem Trend die Entwicklung eines selten auftretenden Adenoms der Nebennierenrinde bei männlichen Mäusen (historische Kontrolle 3,4%). Die klastogene Wirkung von Roxarson war in verschiedenen Säugerzellen belegbar. Aufgrund der Induktion seltener Adenomarten und der klastogenen Wirkung besteht der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Daher wird Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure) in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft.

Zu Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure) oder Diphenylarsinsäure liegen keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung vor. Arsanilsäure verursacht in primären Schweine-Sertolizellen DNA-Brüche und Diphenylarsinsäure ist klastogen und aneugen in V79-Zellen. Für Arsanilsäure konnten auch die bei anderen kanzerogenen Metallverbindungen beobachteten, die Signaltransduktion und die zelluläre Regulation verändernden Wirkungsmechanismen nachgewiesen werden. Da sich daraus auch für andere Phenylarsenverbindungen der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung ergibt, werden alle Phenylarsenverbindungen in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Roxarson (3-Nitro-4-hydroxyphenylarsonsäure), Arsanilsäure (4-Aminophenylarsonsäure) und Diphenylarsinsäure sind klastogen. Sie verursachten in Säugerzellen *in vitro* unter anderem DNA-Brüche und Mikronuklei. Untersuchungen an Somazellen *in vivo* liegen nicht vor. Mit Roxarson wurde kein signifikanter Anstieg der geschlechtsgebundenen rezessiven Letalmutationen bei Nachkommen männlicher Fruchtfliegen nachgewiesen.

Aufgrund der fehlenden *In-vivo*-Studien, des negativen SLRL-Tests und da kein valider Nachweis von kanzerogenen Metaboliten vorliegt, werden die Phenylarsenverbindungen in keine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen oder bewertungsrelevante Inhalationsstudien an Tieren liegen nicht vor.

Aufgrund der Genotoxizität kann kein MAK-Wert abgeleitet werden, und die Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. Den geltenden Richtlinien entsprechende Studien zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Hautresorption. Es liegen keine experimentellen Daten zur Hautpenetration von Phenylarsenverbindungen vor. Eine Studie zur chronischen Toxizität mit dermalen

Applikation von Roxarsen an Mäusen ist für eine quantitative Bewertung ungeeignet. Aus Modellberechnungen, ausgehend von einer gesättigten wässrigen Roxarsenlösung, geht hervor, dass unter Standardbedingungen zwischen 2 und 8 mg/kg KG und Tag maximal 0,11 mg/kg KG und Tag aufgenommen werden dürften. Bei 2 mg/kg KG und Tag trat noch keine erhöhte Inzidenz an Adenomen des exokrinen Pankreas bei männlichen Ratten auf, erst bei 4 mg/kg KG und Tag. Bei der toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 2 mg/kg KG und Tag in eine Dosis für den Menschen werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4) und die orale Resorption von 20% (analog zur experimentellen Bestimmung an Schweinen). Dies entspricht 0,07 mg/kg KG und Tag für den Menschen bei Berücksichtigung, dass der NOAEL aus einem Tierversuch stammt. Da die dermale Aufnahme damit zur systemischen Toxizität in relevantem Maß beitragen kann, werden die Phenylarsenverbindungen mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen zahlreiche ältere Untersuchungen vor, die zeigen, dass einige damals therapeutisch genutzte Phenylarsenverbindungen zu vermutlich allergischen Arzneimittelreaktionen führen können. Eine intradermale Applikation dieser Substanzen führte auch zu einer Sensibilisierung. Jedoch wurde eine Sensibilisierung bei topischer Exposition auf intakter Haut nur in sehr wenigen Fällen beobachtet. Entsprechende Angaben zur hautsensibilisierenden Wirkung der übrigen Phenylarsenverbindungen oder zur atemwegssensibilisierenden Wirkung dieser Substanzgruppe fehlen. Phenylarsenverbindungen werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- Anniko M, Plantin LO (1977) Delayed elimination of the ototoxic compound atoxyl from the inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* 215: 81–89
- Anniko M, Wersäll J (1977) Experimentally (atoxyl) induced ampullar degeneration and damage to the maculae utriculi. *Acta Otolaryngol* 83: 429–440
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for arsenic. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>
- Basu P, Ghosh RN, Grove LE, Klei L, Barchowsky A (2008) Angiogenic potential of 3-nitro-4-hydroxy benzene arsonic acid (roxarsone). *Environ Health Perspect* 116: 520–523
- Bernstein F (1932) Zur Pathogenese der chronischen Salvarsandermatosen. *Arch Dermatol Res* 165: 397–404
- Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82: 493–512
- Birnbaum G (1934) Neuere Untersuchungen über die Salvarsanschädigungen der Haut (Kritischer Ergebnisbericht). *Zentralbl Haut Und Geschlechtskr* 49: 97–106
- Boutwell RK (1963) A carcinogenicity evaluation of potassium arsenite and arsenic acid. *J Agric Food Chem* 11: 381–385
- Burbach JP (1952) Dermatitis caused by salvarsan; observations on 94 cases. *Ned Tijdschr Geneesk* 96: 2810–2814

22 Phenylarsenverbindungen

- Calesnick B, Wase A, Overby LR (1966) Availability during human consumption of the arsenic in tissues of chicks fed arsanilic-74As acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 9: 27–30
- Calvert CC (1975) Arsenicals in animal feeds and wastes. In: Woolson EA (Hrsg) *Arsenical pesticides*, Washington, DC, American Chemical Society (ACS Symp Series No. 7)
- Campbell CGH (1937) Arsenical intolerance and the treatment of trichomonas vaginalis infection. *Lancet* 2: 688–689
- CAS (Chemical Abstracts Service) (2013 a) SciFinder, CAS-No 98-50-0, <https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 b) SciFinder, CAS-No 121-19-7, <https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 c) SciFinder, CAS-No 2163-77-1, <https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 d) SciFinder, CAS-No 97-44-9, <https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 e) SciFinder, CAS-No 4678-80-8, <https://scifinder.cas.org>
- CAS (2013 f) SciFinder, CAS-No 507-28-8, <https://scifinder.cas.org>
- Chapman HD, Johnson ZB (2002) Use of antibiotics and roxarsone in broiler chickens in the USA: analysis for the years 1995 to 2000. *Poult Sci* 81: 356–364
- Doyle JO (1952) Acetarsol pessary dermatitis. *Br J Vener Dis* 28: 210–212
- Edmonds MS, Baker DH (1986) Toxic effects of supplemental copper and roxarsone when fed alone or in combination to young pigs. *J Anim Sci* 63: 533–537
- EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) (2009) Scientific Opinion on Arsenic in Food. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *EFSA J* 1351: 1–198
- Ensbruner G (1933) Zur passiven Übertragung der Salvarsanüberempfindlichkeit: Gelungener Prausnitz-Küstner-Versuch bei experimentell Sensibilisierten. *Arch Dermatol Res* 168: 370–378
- Ferslew KE, Edds GT (1979) Effects of arsanilic acid on growth, serum enzymes, hematologic values, and residual arsenic in young swine. *Am J Vet Res* 40: 1365–1369
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Frei W (1928 a) Über willkürliche Sensibilisierung gegen chemisch definierte Substanzen. I. Mitteilung: Untersuchungen mit Neosalvarsan am Menschen. *Klin Wochenschr* 7: 539–542
- Frei W (1928 b) Über willkürliche Sensibilisierung gegen chemisch definierte Substanzen. II. Mitteilung: Untersuchungen mit Neosalvarsan am Tier (Salvarsanexantheme beim Tier). *Klin Wochenschr* 7: 1026–1031
- Frei W (1942) Further studies in arsphenamine hypersensitiveness in guinea pigs. III. Investigations on the chemical specificity of skin hypersensitiveness of guinea pigs to old arsphenamine. *J Invest Dermatol* 5: 29–40
- Frei W, Sulzberger M (1938) Further studies in arsphenamine hypersensitiveness in guinea pigs. I. Cutaneous and anaphylactic responses to old arsphenamine and to neoarsphenamine after sensitization with old arsphenamine. *J Invest Dermatol* 1: 191–198
- Frey JR, de Weck AL, Geleick H (1966 a) Sensitization, immunological tolerance and desensitization of guinea pigs to neoarsphenamine. I. Sensitization to NEO. Overall results and experiments on the skin testing technique. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 30: 288–312
- Frey JR, de Weck AL, Geleick H (1966 b) Sensitization, immunological tolerance and desensitization of guinea pigs to neoarsphenamine. II. Influence of various factors on sensitization to NEO. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 30: 385–404
- Frost DV, Perdue HS, Main BT, Kolar JA, Smith ID, Stein R, Overby LR (1962) Further considerations on the safety of arsanilic acid for feed use. In: *Proceedings of the Twelfth World's Poultry Congress, Sydney*, 234–237
- Frost DV, Main BT, Cole J, Sanders PG, Perdue HS (1964) Reproduction studies in rats with arsanilic acid. *Fed Proc* 23: 291

- Garbarino JR, Bednar AJ, Rutherford DW, Beyer RS, Wershaw RL (2003) Environmental fate of roxarsone in poultry litter. I. Degradation of roxarsone during composting. *Environ Sci Technol* 37: 1509–1514
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hartwig A (2013) Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis? *Free Radic Biol Med* 55: 63–72
- Haseman JK, Hailey JR, Morris RW (1998) Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicol Pathol* 26: 428–441
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012) A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 100 C, IARC, Lyon, FR, 41–93, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>
- Ishii K, Tamaoka A, Ohtsuka F (2003) Well-water pollution by diphenylarsenic compounds and the health effects. Proceedings of the 11th annual meeting of arsenic research in Japan. Japanese Arsenic Scientist's Society, Sapporo, Hokkaido, Japan, 1–2
- Jackson BP, Bertsch PM (2001) Determination of arsenic speciation in poultry wastes by IC-ICP-MS. *Environ Sci Technol* 35: 4868–4873
- Kazi TG, Shah AQ, Afridi HI, Shah NA, Arain MB (2013) Hazardous impact of organic arsenical compounds in chicken feed on different tissues of broiler chicken and manure. *Ecotoxicol Environ Saf* 87: 120–123
- Kennedy S, Rice DA, Cush PF (1986) Neuropathology of experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Vet Pathol* 23: 454–461
- Kerr KB, Cavett JW, Thompson OL (1963) The toxicity of an organic arsenical, 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. I. Acute and subacute toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 5: 507–525
- Kesten BM (1938) Arsenical dermatitis produced in treatment of trichomonas vaginitis. Report of five cases. *Arch Dermatol Syphilol* 38: 198–199
- Klauder JV (1922) Hypersensitiveness to local contact with the arsphenamins producing chronic eczematoid dermatitis and asthmatic symptoms. *Arch Dermatol Syphilol* 5: 486–492
- Landsteiner K, Jacobs J (1936) Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds: III. Anaphylaxis induced by arsphenamine. *J Exp Med* 64: 717–721
- Lasky T, Sun W, Kadry A, Hoffman MK (2004) Mean total arsenic concentrations in chicken 1989–2000 and estimated exposures for consumers of chicken. *Environ Health Perspect* 112: 18–21
- Ledet AE, Duncan JR, Buck WB, Ramsey FK (1973) Clinical, toxicological, and pathological aspects of arsenic acid poisoning in swine. *Clin Toxicol* 6: 439–457
- Lu Y, Yuan H, Deng S, Wei Q, Guo C, Yi J, Wu J, Li R, Wen L, He Z, Yuan L (2014) Arsanilic acid causes apoptosis and oxidative stress in rat kidney epithelial cells (NRK-52e cells) by the activation of the caspase-9 and -3 signaling pathway. *Drug Chem Toxicol* 37: 55–62
- Luo X-L, Li K, Chen C, Bai L, Zhang C, Sun Y-X (2011) Study on pharmacokinetics and bioavailability of arsanilic acid in pigs (chin). *Chin Vet Sci / Zhongguo Shouyi Kexue* 41: 1076–1079
- Moore JE, Woo ST, Robinson HM, Gay LN (1931) Reactions of the skin following the intradermal injection of arsphenamine. *Arch Dermatol Syphilol* 23: 74–86
- Morrison JL (1969) Distribution of arsenic from poultry litter in broiler chickens, soil, and crops. *J Agric Food Chem* 17: 1288–1290
- Nachman KE, Baron PA, Raber G, Francesconi KA, Navas-Acien A, Love DC (2013) Roxarsone, inorganic arsenic, and other arsenic species in chicken: a U.S.-based market basket sample. *Environ Health Perspect* 121: 818–824
- Nathan E, Munk A (1929) Über Experimentelle Sensibilisierungs- und Allergieerscheinungen der Haut gegenüber Salvarsan. II. Mitteilung. *J Mol Med* 8: 1354–1357
- Nathan E, Munk A, Grundmann H (1929) Über experimentelle Sensibilisierungs- und Allergieerscheinungen der Haut gegenüber Myosalvarsan III. Mitteilung. *J Mol Med* 8: 1714–1717
- NTP (National Toxicology Program) (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone (CAS No. 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report

24 Phenylarsenverbindungen

- Series No 345, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA,
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr345.pdf
- Ochi T, Suzuki T, Isono H, Kaise T (2004) In vitro cytotoxic and genotoxic effects of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Toxicol Appl Pharmacol* 200: 64–72
- Orchard WE (1951) Dermatitis after use of pentavalent arsenicals per vaginam. *Br Med J* 4745: 1444
- Overby LR, Frost DV (1962) Nonavailability to the rat of the arsenic in tissues of swine fed arsenilic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 4: 38–43
- Overby LR, Fredrickson RL (1963) Metabolic stability of radioactive arsenilic acid in chickens. *J Agric Food Chem* 11: 378–381
- Prier RF, Nees PO, Derse PH (1963) The toxicity of an organic arsenical, 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid. II. Chronic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 5: 526–542
- Rice DA, McMurray CH, McCracken RM, Bryson DG (1980) A field case of poisoning caused by 3-nitro-4-hydroxy phenyl arsonic acid in pigs. *Res Vet Sci* 39: 47–51
- Robin J (1978) Contact dermatitis to acetarsol. *Contact Dermatitis* 4: 309–310
- Sasseville D, Carey WD, Singer MI (1995) Generalized contact dermatitis from acetarsone. *Contact Dermatitis* 33: 431–432
- Schoch AG (1932) The patch test and the element of syringe contamination. *J Am Med Assoc* 98: 1367–1372
- Schoch AG (1934) Arsphenamine dermatitis. Attempted sensitization to neoarsphenamine and further observations on the patch test. *Arch Dermatol Syphilol* 30: 672–675
- Soriano C, Creus A, Marcos R (2007) Gene-mutation induction by arsenic compounds in the mouse lymphoma assay. *Mutat Res* 634: 40–50
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013) CAS-Nr. 121-19-7, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Stolz JF, Perera E, Kilonzo B, Kail B, Crable B, Fisher E, Ranganathan M, Wormer L, Basu P (2007) Biotransformation of 3-nitro-4-hydroxybenzene arsonic acid (roxarsone) and release of inorganic arsenic by *Clostridium* species. *Environ Sci Technol* 41: 818–823
- Sulzberger M (1929) Zur Frage der experimentellen Salvarsan-Überempfindlichkeit. *Klin Wochenschr* 8: 253–254
- Thompson TA, Marshall RJ (1958) Hypersensitivity reaction from acetarsol pessaries. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 65: 475–478
- UBA (Umweltbundesamt) (2004) Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes,
<http://www.ecomed-medizin.de/sj/ufp/Pdf/aId/6996>
- Verburgh-van der Zwan N, van Ketel WG (1981) Allergic drug eruption to carbason. *Contact Dermatitis* 7: 274–275
- Vorhies MW, Sleight SD, Whitehair CK (1969) Toxicity of arsenilic acid in swine as influenced by water intake. *Cornell Vet* 59: 3–9
- Vuletic A (1934) Über Salvarsanüberempfindlichkeit und akute Salvarsanintoxikation infolge beruflicher Benutzungen der Finger mit Salvarsanlösungen. *Arch Dermatol Syph* 169: 436–441
- Wang C-C, Wu H-Y, Jan T-R (2010 a) The effect on animal growth and the impact on the environment by roxarsone, an organic arsenic veterinary drug (chin). *Taiwan Vet J* 36: 115–123
- Wang Z-Q, Zhao B, Zhang B (2010 b) HPLC determination of roxarsone and its elimination in feces of swine (chin). *Chin J Vet Sci* 30: 95–97
- Watrous RM, McCaughey MB (1945) Occupational exposure to arsenic: In the manufacture of arsphenamine and related compounds. *Ind Med* 14: 639–646
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Witzel DA, Smith EL, Beerwinkle KR (1976) Arsanilic acid-induced blindness in swine: electroretinographic and visually evoked responses. *Am J Vet Res* 37: 521–524
- Yuan H, Gong Z, Yuan L, Han B (2006) In vitro arsanilic acid induction of apoptosis in rat hepatocytes. *Asian-Australas J Anim Sci* 19: 1328–1334
- Zhang Y-M, Chen J (2008) DNA damage induced by roxarsone in Chinese hamster lung cells by the comet assay (chin). *Chin J Vet Sci* 28: 1335–1339

- Zhang M, He Z, Yuan H, Zhu L, Guo C, Yin L, Wu J, Deng S, Yuan L, Wen L (2011) DNA damage and decrease of cellular oxidase activity in piglet sertoli cells exposed to arsanilic acid. *J Vet Med Sci* 73: 199–203
- Zhang Y, Ying J, Chen J, Hu C (2012) Assessing the genotoxic potentials of roxarsone in V79 cells using the alkaline comet assay and micronucleus test. *Mutat Res* 741: 65–69
- Zou M-J, Li K, Chen C, Sun Y-X (2012) Pharmacokinetics and bioavailability of roxarsone in chickens (chin). *J South China Agricult Univ* 33: 403–406

abgeschlossen am 26.02.2014