

Uridin-Hand-Fuß-Salbe und Uridin-Haftpaste

Antidota nach akzidenteller Hautkontamination mit Fluorouracil – ein Fallbericht

Jürgen Barth, Essen

Hautkontamination mit flüssigen Arzneimitteln kann zu unangenehmen bis heftigen Hautreaktionen führen. Beschrieben wird die akzidentelle Kontamination eines Gesichts mit Fluorouracil und deren Behandlung. Die in der Apotheke rezepturmäßig hergestellte Uridin-Hand-Fuß-Salbe sowie Uridin-Haftpaste zeigten sich als sehr wirksam und könnten als geeignete Antidota bezeichnet werden.

Schlüsselwörter: Fluorouracil, Hautkontamination, Antidota, Uridin-Hand-Fuß-Salbe, Uridin-Haftpaste, Rezeptur

Uridin-hand-foot-ointment and uridin-mucous membrane paste

Skin contamination with liquid drugs can lead to very unpleasant to severe skin reactions. We describe the accidental contamination of a face with Fluorouracil and the following treatment. The extemporaneous formulation of an uridin-hand-foot-ointment and an uridin-mucous membrane paste, made by the pharmacy department, showed very good efficacy and can be designated as suitable antidote.

Keywords: Fluorouracil, skin contamination, antidote, uridin-hand-foot-ointment, uridin-mucous membrane paste, extemporaneous formulation

Bei Bruch, durch Lecks und Unfälle können einzelne Zytostatika unangenehme Reaktionen an und auf der kontaminierten Haut verursachen. Diese Reaktionen können substanzbedingt und substanzcharakteristisch sein (z. B. verursacht Methotrexat starkes Brennen mit Rötung), in der Formulierung begründet sein (eine Ganciclovir- oder eine Phenytoin-Lösung haben einen pH-Wert von 11) oder auf allergischen und/oder allergoiden Reaktionen beruhen (z. B. sämtliche Platin-Derivate im Sinne einer Schwermetallallergie) [2]. Der Schweregrad solcher Reaktionen (besonders Letzterer) unterliegt starken individuellen Schwankungen. Spezifische Antidota zu den Einzelsubstanzen gibt es kaum; Studien, insbesondere prospektiver Natur, existieren praktisch nicht. Eine Dokumentation über Hautkontamination mit aggressiven Arzneimitteln und deren (erfolgreicher) Behandlung gibt es ebenfalls nicht oder meist in schlechter Qualität. Bei Fluorouracil-kontaminierten Haut- und Schleimhautarealen könnte sich Uridin-Hand-Fuß-Salbe und Uridin-Haftpaste als relativ spezifisches Antidot erweisen. Im Folgenden wird die Hautkontamination mit Fluorouracil sowie die Behandlung beschrieben.

Unfallhergang

Von der zentralen Zytostatika-Zubereitung (ZZB) der Apotheke wurde eine Einmalpumpe mit maximal 48-stündiger Laufzeit und 5,2 g Fluorouracil (5-FU) für ein Ardan- bzw. ein AIO-Schema zubereitet. Vor der Abgabe werden die Pumpen in der ZZB grundsätzlich auf Gängigkeit und Dichtigkeit überprüft. Die Pumpe war nach Augenschein unauffällig. Auf die Station geliefert werden die Pumpen in den vom Hersteller beigefügten Plastiktüten mit Klemmlippen- oder auch ZIP-Verschluss. Bis zum vorgesehenen Anlegen an den Patienten vergingen einige Stunden wegen des Folsäure-Vorlaufs. In dieser Zeit kam es zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Plastiktüte. Dieser wurde von der vorbereitenden Krankenschwester zwar bemerkt, beim vorsichtigen Ablegen der Pumpentüte mit der Absicht der Rücksendung an die ZZB und folgender Reklamation öffnete sich diese jedoch und durch eine Verkettung unglücklicher Umstände spritzte der Schwester 5-FU/NaCl-Lösung auch in das ungeschützte Gesicht. Korrekterweise wurde die betroffene Haut sofort mit reichlich Wasser abgespült. Dennoch kam es nach einiger Zeit zu einem Brennen mit Rötung der Haut. Nach

Schilderung des Vorfalls wurde von der ZZB zunächst zur unspezifischen Entzündungshemmung ein topisches Glucocorticoid empfohlen (Mometason, Ecural®). Bei der Nachfrage über den Therapieerfolg am nächsten Tag berichtete die Schwester von einer nach wie vor brennenden Stelle am Mundwinkel und dass sich *im* Mund mehrere, unangenehme Blasen gebildet hätten. Subjektiv hatte sie am Unfalltag jedoch nicht das Gefühl gehabt, Fluorouracil *in* den Mund bekommen zu haben. Man hatte sich in der ZZB an die relativ erfolgreich eingesetzte Uridin-Hand-Fuß-Salbe sowie an die Uridin-Haftpaste erinnert. Erstere findet Anwendung beim 5-FU-induzierten so genannten Hand-Fuß-Syndrom. Dieses stellt sich dar mit schmerzhaften geröteten Händen, akralem Erythem sowie einer palmar-plantaren Erythrodyästhesie [3]. Über Kribbeln, sensorische Empfindlichkeit und Desquamation wird berichtet [5]. Weiterhin eignet sich die Hand-Fuß-Salbe zur (Nach)-Behandlung von 5-FU-Paravasaten. Die Uridin-Haftpaste wird zur Behandlung von Mundschleimhautschäden durch Fluorouracil angewendet.

Die mit der Uridin-Hand-Fuß-Salbe behandelte Hautstelle am Mundwinkel zeigte sich bereits nach einem Tag symptomlos. Die Blasen im Mund, die mit der Haftsalbe behandelt wurden, verschwanden nach etwa vier Tagen, jedoch klangen die sensorischen Missempfindungen sehr viel schneller ab.

Die Rezepturen und die Herstellung der einzelnen Topika sind im Folgenden beschrieben.

Anschrift des Verfassers:

Jürgen Barth, Apotheker für Klinische Pharmazie, Apotheke des Universitätsklinikums (Leitung: Ltd. Reg.-Pharm.-Dir. Dr. H. Schneemann) der Gesamthochschule, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: juergen.barth@uni-essen.de

Rezepturen

Die Einzelrezepturen sind wie folgt zusammengesetzt:

Uridin Hand- und Fußcreme 10 %:
 Uridin 10 g
 Dickflüssiges Paraffin q.s.
 Basiscreme DAC ad 100 g
Herstellung:
 Uridin (Calbiochem) wird mit Paraffin subliquidum angerieben und in Basiscreme DAC ad 100 g eingearbeitet.

Uridin Haftpaste 10 %:
 Uridin 1 g
 Dickflüssiges Paraffin 6,65 g
 Carbopol 934 2,35 g
 Krauseminzeöl 1 gtt.
Herstellung:
 Uridin (Calbiochem) wird mit Paraffin subliquidum angerieben. Durch Hinzugabe von Carbopol 934 wird der angeriebene Wirkstoff in die Haftmasse eingearbeitet. Ol. menthae crisp. wird zum Schluss zur Aromatisierung hinzugefügt.

Pharmakologische Überlegungen

Die pharmakologisch schlüssige und unwidersprochene Erklärung für die Wirksamkeit der vorgestellten Dermatika gibt es nicht, jedoch eine Reihe interessanter Ansätze und Hypothesen. Uridin ist primär ein RNS-Nucleosid. Aus der nach Angaben der Patienten guten Wirksamkeit der Uridin-Hand-Fuß-Creme könnte man nun schließen, dass das Hand-Fuß-Syndrom auf einer RNS-Toxizität von Fluorouracil beruht. Diese Schlussfolgerung ist durchaus berechtigt, da in den frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts tierexperimentelle Befunde eine schnellere Elimination von inkorporiertem 5-FU aus RNS durch einen so genannten „verzögerten Uridin-Rescue“ (Uridin-Gabe zeitlich nach Fluorouracil) zeigten [10]. Rationale für solche Untersuchungen war damals die Vorstellung einer möglichen Wirkungsmodulation von Fluorouracil. Ziel war eine Dosisescalation des Zytostatikums zum einen und Schutz des nicht-neoplastischen Gewebes, analog dem Methotrexat-Rescue mit Folsäure und eine Chemoprotektion des gesunden Gewebes zum anderen.

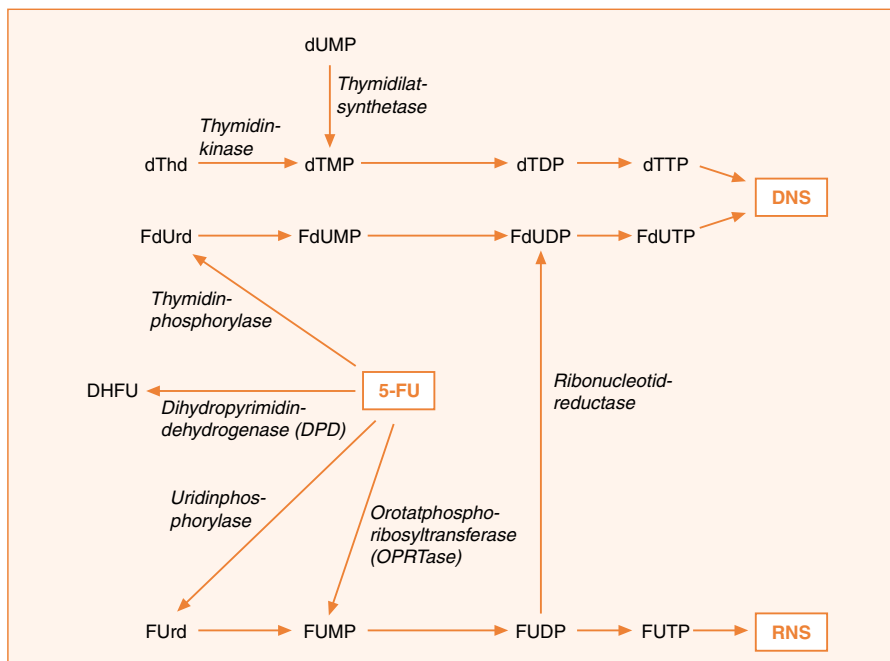


Abb. 1. Metabolismus und Katabolismus von Fluorouracil [nach 1]
 dTMP: Desoxythymidinmonophosphat, dTDP: Desoxythymidindiphosphat, dTTP: Desoxythymidintriphosphat, dUMP: Desoxyuridinmonophosphat, 5-FU: 5-Fluorouracil, FdUrd: 5-Fluoro-2'-desoxyuridin, FdUMP: 5-Fluoro-2'-desoxyuridinmonophosphat, FdUDP: 5-Fluoro-2'-desoxyuridindiphosphat, FdUTP: 5-Fluoro-2'-desoxyuridintriphosphat, FUrUrd: 5-Fluorouridin, FUMP: 5-Fluorouridinmonophosphat, FUDP: 5-Fluorouridindiphosphat, FUTP: 5-Fluorouridintriphosphat, DHFU: Dihydrofluorouracil

So konnten beispielsweise Mäuse durch Uridin vor einer üblicherweise letalen 5-FU-Dosis geschützt, ihre mediane Lebensdauer verlängert werden [12]. Die antitumorale Wirkung wurde dabei nicht signifikant beeinflusst. Dieser Effekt wurde aber nur bei der Uridin-Gabe nach 5-FU beobachtet. Eine „Vor-und-nach“-Applikation von Uridin schwächte den antitumoralen Effekt im Sinne eines Antagonismus ab [10]. Über eine schnellere Erholung der Knochenmarktoxizität (schnellere Erholung der 5-FU-induzierten DNS-Synthesehemmung im Knochenmark, erhöhte Spiegel peripherer weißer Blutzellen in Uridin-behandelten Mäusen) wurde ebenfalls berichtet [10]. Auch Klubes und Cerna [7] berichten über einen erhöhten therapeutischen Index von 5-FU mit Uridin-Rescue bei Mäusen mit B16-Melanomen. Während die alleinige Gabe der maximal tolerablen Dosis Fluorouracil keine Wachstumshemmung der B16-Melanome zeigte, resultierte in der kombinierten Gabe Hochdosis-5-FU/Uridin-Rescue eine Wachstumshemmung bei gleichzeitig deutlicher Toxizitätsreduktion der Wirtstiere. Eine biochemische oder pharmakologische Basis dieser scheinbar „selektiven“ Rettungstherapie blieb zunächst unklar. Der verbesserte therapeutische Effekt der genannten Kombinations-

therapie wurde allerdings bei Mäusen mit L-1210-Leukämie, trotz teilweisen Ansprechens, nicht gesehen. Eine Erklärung der beobachteten Effekte ist aber möglicherweise bereits 1968 von Umeda und Heidelberger gefunden worden [16]. Pyrimidinnucleosid-Kinasen erlauben es Tumor- und nicht-neoplastischem Gewebe, zirkulierende Nucleoside wie Uridin, Thymidin oder 2'-Desoxyuridin über einen alternativen Stoffwechselweg (Salvage-Pathway) zu reaktivieren [7]. Die Aktivität der für die Utilisation von Uridin geschwindigkeitsbestimmenden Uridin/Cytidin-Kinase (EC 2.7.1.48) variiert in den einzelnen Tumorzelllinien [16] und in gewissem Ausmaß auch in menschlichen Tumoren (zusammengefasst in [7]). Folglich könnten gerade in Tumorgewebe, wenn (!) der vorherrschende Effekt der Fluorouracil-Wirkung eine 5-FU/RNS-Interaktion ist, die Unterschiede der Uridin-Nutzung des Tumors, verglichen mit dem normalen Wirtsgewebe, einem selektiven Antitumoreffekt zuzuschreiben sein. Nun ist aber eine RNS-Interaktion von 5-FU nicht die einzige pharmakodynamische Wirkung. Neben einer indirekten Thymidylat-Synthetase-Hemmung, die mit Folsäure durch Bildung eines ternären Komplexes noch moduliert werden kann, ist die Substanz auch DNS-

toxisch [1]. Der an sich sehr komplexe Metabolismus von Fluorouracil ist in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt.

Überdies kommt hinzu, dass die beobachteten Toxizitäten von der *Applikationsart* abhängen. Während nach Fluorouracil-Boli die Myelosuppression im Vordergrund steht, wird bei Patienten mit Dauerinfusionen überwiegend Stomatitis, Neurotoxizität, Diarrhöen und das Hand-Fuß-Syndrom gesehen [5]. 5-FU verhält sich mit seiner exzeptionellen Pharmakokinetik in Abhängigkeit vom Applikationsmodus (Bolus versus kontinuierliche Infusion) wie zwei verschiedene Medikamente. Eine 1- bis 2-minütige i. v. Bolusinjektion mit einer Dosierung von 400 bis 600 mg/m² ergibt Plasmaspitzenkonzentrationen im millimolaren Bereich (0,1 bis 1 mmol/l), gefolgt von einem schnellen Absinken mit einer Plasmahalbwertszeit zwischen 6 und 20 Minuten. Die plasmatische Schwellendosis für zytotoxische Effekte liegt bei 1 µmol/l. Da die oben erwähnte Thymidilat-Synthetase-Hemmung (TS-Hemmung) phasenspezifisch erfolgt, ist es unwahrscheinlich, dass diese Art der Arzneimittelwirkung der Hauptwirkungsmechanismus nach Bolusinjektionen ist [15]. So nehmen lediglich 3% von menschlichen Kolonkarzinomzellen 5-FU nach Bolusinjektionen auf [9]. Um mehr Tumorzellen in der S-Phase zu schädigen, sind aufgrund theoretischer Überlegungen und In-vitro-Studien die mittlerweile etablierten Dauerinfusionen entwickelt worden. Für eine effiziente TS-Hemmung bedarf es also lang anhaltender Plasmaspiegel oberhalb einer gewissen Schwellendosis. Es sei aber darauf hingewiesen, dass unterschiedliche Gewebe und unterschiedliche Tumoren ebenfalls Unterschiede in der Sensitivität der TS-Hemmung aufweisen, was sich in einer inhomogenen Wachstumshemmung durch 5-FU darstellt [4]. Mit der *Einwirkungs-dauer* von 5-FU oberhalb eines bestimmten Spiegels (s. o.) einher geht auch Inkorporation von 5-FU in DNS sowie die Möglichkeit der Induktion von DNS-Strangbrüchen aufgrund ineffizienter oder überlasteter DNS-Reparaturmechanismen [13]. Die Inkorporation in RNS erfolgt jedoch zellzyklusunabhängig [15] und betrifft alle Arten der (zytoplasmatischen) Ribonucleinsäuren (Messenger-, Transfer-, ribosomale RNS), aber hauptsächlich nukleäre RNS [13] sowie deren Reifung [6, 8]. Dieser RNS-Inkorporation wird zum

einen die antitumorale Wirksamkeit, aber auch die gastrointestinale, im Tierexperiment letale Toxizität zugeschrieben [6]. Widersprüchlich ist, dass im klinischen Alltag die gastrointestinale Toxizität aber gerade bei den Ardan- und Ardan-analogen hoch dosierten 5-FU-Dauerinfusionen gesehen wird. Die ebenfalls nicht ganz in das Bild passende Beobachtung, dass der Eintritt der RNS-gerichteten Wachstumshemmung und die Zytotoxizität in S-49-T-Lymphomzellen der Maus mit einer Verzögerung von einer Zellverdopplungszeit (etwa 24 h) erfolgt [11], während eine DNS-gerichtete Wachstumshemmung sofort beobachtet wird, diese aber innerhalb von 12 h selbstlimitierend ist, sofern die FdUrd-Konzentration 2 nM unterschreitet [11], kann nur phänomenologisch gedeutet, allenfalls damit begründet werden, dass es sich um Inkubationsexperimente gehandelt hat. Bei letztgenanntem Effekt spielt auch keine Adaption der TS-Hemmung, wie zum Beispiel Überexpression des Enzyms, eine Rolle, als vielmehr eine Akkumulation von dUrd und dUMP, die den hemmenden Effekt auf die Thymidin-Synthetase übersteuern.

Durch ermutigende Effekte des weiter oben beschriebenen „Uridin-Rescue“ stellt sich natürlich die Frage, ob dieser sich nicht auch beim Menschen nutzen ließe. Bei Dosisescalationsstudien von Fluorouracil, allerdings in Kombination mit Methotrexat und N-Phosphonoacetyl-L-aspartat (PALA), konnte eine Dosisescalation zwar gezeigt werden, die Applikation von Uridin in parenteraler Darreichungsform war jedoch mit Komplikationen begleitet, die kaum toleriert wurden. Die mit der Uridin-Gabe assoziierten toxischen Effekte waren hohes Fieber (38,1 bis 40 °C) und vaskuläre Nebenwirkungen, wie Erytheme um den Port des zentralen (!) Venenkatheters, Zellulitis und das Superior-Vena-cava-Syndrom [14]. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Kaninchen ebenfalls mit Hyperthermie nach Uridin-Gaben reagieren, während Mäuse Hypothermie entwickeln [13].

Nun mag man sich im Analogschluss fragen, ob es nicht mit Thymidin möglich ist, 5-FU-assoziierte Nebenwirkungen, insbesondere DNS-Toxizität, zu kupieren. Leider funktioniert auch in diesem Fall die „Badewannen-Pharmakologie“ nicht. Thymidin antagonisiert die Fluorouracil-Wirkungen nicht kom-

petitiv, sondern wirkt augmentierend auf die 5-FU-Aktivität. Eine Thymidin-Gabe vor 5-FU erhöht die hämatologische Toxizität, verlängert die Plasmahalbwertszeit und blockiert den oxidativen 5-FU-Abbau durch eine Überflutung des katabolen Abbauweges mit Thymin [17]. Hierbei kommt es (wahrscheinlich) zu einer Konkurrenz zwischen 5-FU mit dem aus Thymin katabolisierten Thymidin und dem Enzym Dihydrouracil-Dehydrogenase [8], auch wenn Thymidin nach 5-FU gegeben wird [8].

Zusammenfassung

Obwohl pharmakologisch-pharmakodynamisch unter mechanistischen Gesichtspunkten nicht sauber darstellbar, profitieren viele unter dem Fluorouracil-induzierten Hand-Fuß-Syndrom leidende Patienten von den in diesem Beitrag beschriebenen Topika. Der breitere Einsatz dieser durch die Apotheke herzustellenden Präparate bei Hand-Fuß-Syndrom würde den wahren Stellenwert zeigen. Aufgrund der dargestellten Pharmakologie sollte eine Anwendung aber per interventionem und nicht als Prophylaxe erfolgen. Der dargestellte Fall einer 5-FU-Hautkontamination gibt Anlass, diese beiden Rezepturen als wirksame Antidota solcher Unfälle zu bewerten. Eine Applikation nach akzidenteller Hautkontamination bleibt hoffentlich ein seltenes Ereignis.

Literatur

1. Allegra CJ, Grem JL. Antimetabolites. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:432-52.
2. Barth J. Zytostatikaherstellung in der Apotheke. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2000.
3. Curran CF, Luce JK. Fluorouracil and palmar-plantar erythrodysesthesia. Ann Intern Med 1989;111:858.
4. Evans RM, Laskin JD, Hakala MT. Assessment of growth-limiting events by 5-fluorouracil in mouse cells and in human cells. Cancer Res 1980;40:4113-22.
5. Feldman LD, Ajani JA. Fluorouracil-associated dermatitis of the hands and feet. JAMA 1985;254:3479.
6. Houghton JA, Houghton PJ, Wooten RS. Mechanism of induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. Cancer Res 1979;39:2406-13.
7. Klubes P, Cerna I. Use of uridine rescue to enhance the antitumor selectivity of 5-fluorouracil. Cancer Res 1983; 43:3182-6.

8. Klubes P, Cerna I, Meldon MA. Uridine rescue from the lethal toxicity of 5-fluorouracil in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8:17-21.
9. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-atlantic oncology program study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.
10. Martin DS, Stolfi RL, Sawyer RC, Spiegelman S, et al. High-dose 5-fluorouracil with delayed uridine „rescue“ in mice. *Cancer Res* 1982;42:3964-70.
11. Maybaum J, Ullman B, Mandel GH, Day JL, et al. Regulation of RNA- and DNA-directed actions of 5-fluoropyrimidines in mouse T-lymphoma (S-49) cells. *Cancer Res* 1980;40: 4209-15.
12. Peters GJ, van Dyk J, Laurensse E, van Groeningen CJ, et al. In vitro biochemical and in vivo biological studies of the uridine „rescue“ of 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 1988;57:259-65.
13. Pincio HM, Peters GFJ. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988;6:1653-64.
14. Seiter K, Kemeny N, Martin D, Schneider A, et al. Uridine allows dose escalation of 5-fluorouracil when given with N-phosphonacetyl-L-aspartate, methotrexate, and leucovorin. *Cancer* 1993;71:1875-81.
15. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer – a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997;15:368-81.
16. Umeda M, Heidelberger C. Comparative studies of fluorinated pyrimidines with various cell lines. *Cancer Res* 1968;28:2529-38.
17. Woodcock TM, Martin DS, Damin LAM, Kemney NE, et al. Combination clinical trials with thymidine and fluorouracil: a phase I and clinical pharmacologic evaluation. *Cancer* 1980;45(Suppl):1135-42.

Neue Bücher

■ Chemikalienrecht

Einführung und Erläuterung. Von Wilfried Mahlmann (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2000. 355 Seiten. Kartoniert DM 68,-.

Das Buch gliedert sich in zwei Teile, und zwar gibt der Autor im Teil A auf insgesamt 123 Seiten Einführungen und Erläuterungen zum Chemikaliengesetz (ChemG), in Teil B (von S. 125–350) werden die Texte der derzeitigen Gesetze bzw. Verordnungen abgedruckt, wie: Chemikaliengesetz (ChemG), Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), Chemische Verbotverordnung (Chem VerbotsV), FCKW-Halonverbotsverordnung), Gif tinfor mationsverordnung (Chem-Gift InfoV) Prüfungsnachweisverordnung (ChemProfV) und Chemikalien-Kostenverordnung (ChemKostV).

Der rückseitige Buchaufdruck irritiert vermutlich den Interessenten für dieses Buch, denn es heißt dort, es handele sich hierbei um eine „unent-

behrliche Hilfe für Apotheken, Drogerien, Baumärkte und sonstige Betriebe, die gefährliche Stoffe oder Zubereitungen an Dritte abgeben. Es gibt Antworten auf wichtige Auslegungsfragen der Praxis.“

Ein Hinweis speziell für Apotheker war jedoch nur auf S. 22 zu lesen. Hier stand in der Erläuterung zur Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung, dass Arzneimittel grundsätzlich nicht kennzeichnungspflichtig sind. Zitat: Dies gilt auch, wenn sie keinen Zulassungs- oder Registrierungsverfahren unterliegen, aber in einer für den Verbraucher bestimmten Verpackung abgegeben werden (§ 2 Abs. 1, Nr. 2 ChemG), weil hier dem therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels der Vorrang vor den mit der pharmakologischen Wirkung ggf. verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen eingeräumt wird, auf die stattdessen in der Packungsbeilage hinzuweisen ist (§ 11, Abs. 1 Nr. 13 AMG).

Weitere Hinweise gibt es für Apotheker nicht. Leider wird auch auf die Gefahrstoffverordnung nicht näher eingegangen, wo man eventuelle Erläuterungen von wichtigen Paragraphen bekommen kann. Andererseits gibt es speziell hierzu schon sehr viele Bücher sowohl in gebundener Form als auch als Taschenbuch oder in loser Blattsammlung. Dies gilt generell für die Publikationen über Chemikalienrechtsverordnungen und Gesetze, Umweltschutzgesetze und andere. Ein Blick in das Internet (z. B. unter amazon.de-Bücher) zeigt, wie viele Autoren sich zu diesen Themen geäußert haben.

Da bekanntlich Gesetze kontinuierlich geändert werden, ist es empfehlenswert, Bücher mit Erläuterungen, Kommentaren nur als Loseblattsammlung zu veröffentlichen oder allenfalls in Taschenbuchform.

*Dr. Roswitha Meyer,
Tübingen*