
Überlegungen und Fragen zu einer MAK-Wert-Bildung für ein antiretrovirales Medikament



Erfa-Tag der SGAH

Herbert Manser Bern, 26. 09. 2007

Ausgangslage

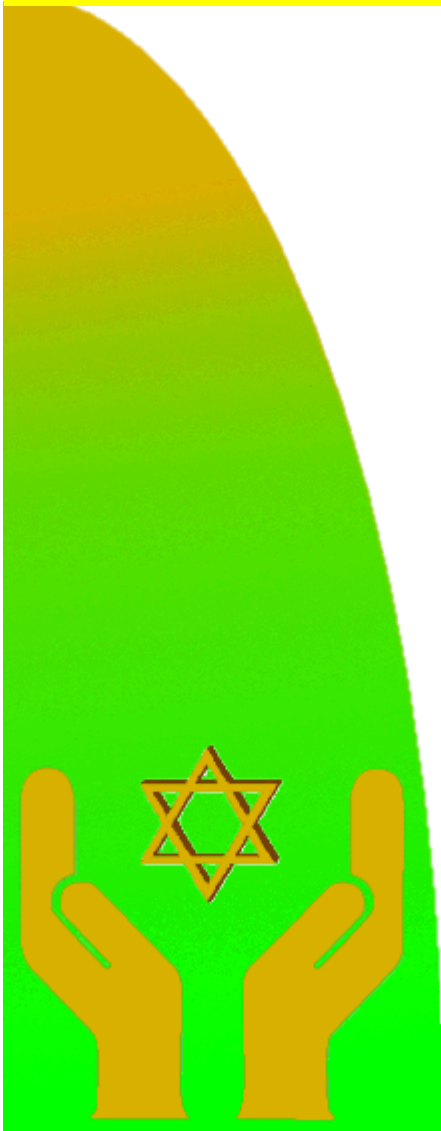
Vorgabe:

MAK-Wert $1\text{mg}/\text{m}^3$

Begründung:

Tagesdosis 200mg

Toxizität Maus $\text{LD}_{50} \sim 250\text{ mg}/\text{kg}$

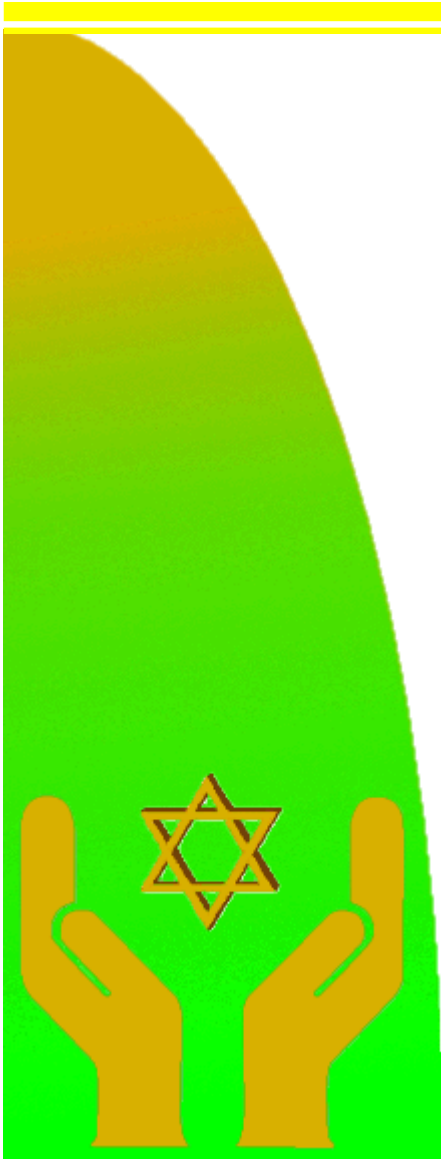


Ausgangslage

1. Auffälligkeit:

1 mg ist für ein Arzneimittel, mit häufigen Nebenwirkungen sehr hoch

Sehr häufig ($>1/10$) wurde über Diarrhoe (16,3%), häufig ($>1/100$ bis $<1/10$) über Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Exanthem, Akne, Schwitzen, abnormaler Stuhl, Dyspepsie, Blähungen, gastrointestinale Störungen und Schlaflosigkeit berichtet.



Ausgangslage

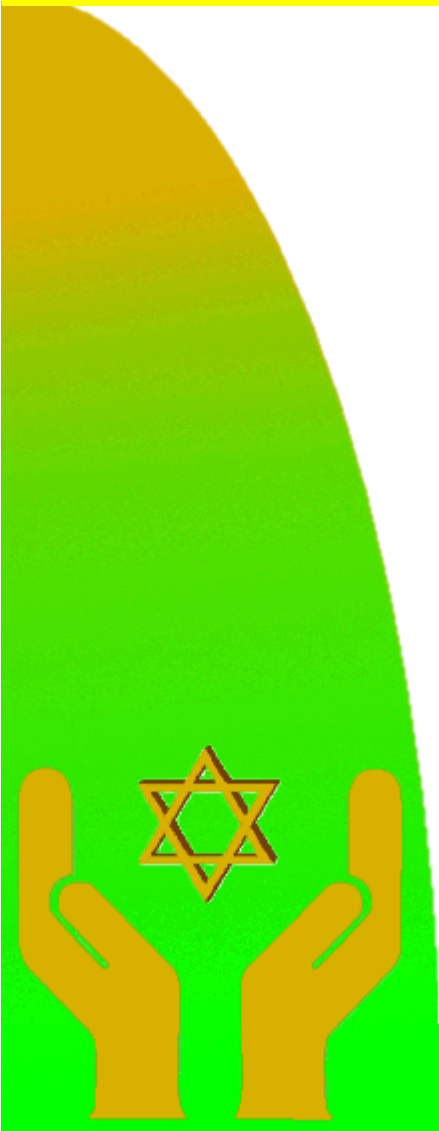
2. Auffälligkeit:

Tagesdosierung 200 mg

Sicherheitsabstand nur ca. 20fach

$$20 \text{ l} * 60 \text{ min} * 8 \text{ h} = 9.6 \text{ m}^3$$

Atemvolumen 20l/min für leichte bis mittlere Arbeit

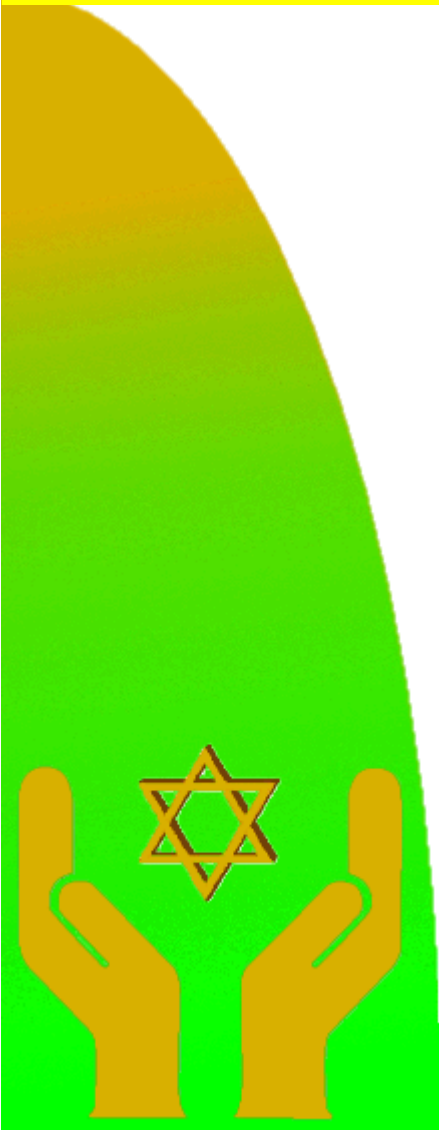


Ausgangslage

3. Auffälligkeit:

Akuttox bei der Maus bestimmt

Üblicherweise werden 2 Nager genommen



Expositionsabschätzung

Herstellung in geschlossenen Apparaturen
= keine Exposition

2- Täglich je:

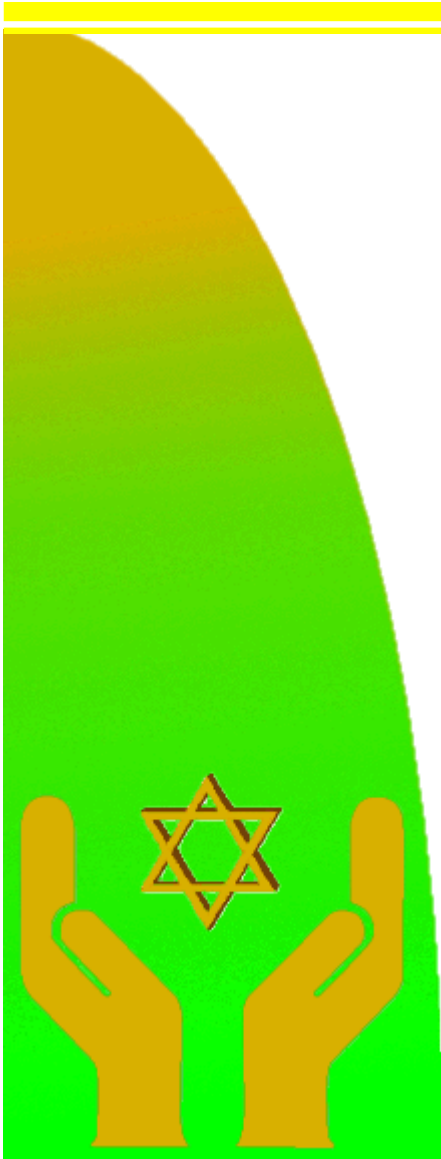
- Exposition beim Abfüllen: bis $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis 5 h
- Exposition bei Reinigung: bis $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis 2.5 h

Monatlich (\emptyset 0.1 h pro Tag)

- Exposition im Sonderbetrieb: bei bis $10 \text{mg}/\text{m}^3$

Arbeit mit mindestens Staubschutzmasken FFP2

Aufnahme nur inhalativ



Expositionsabschätzung

Tägliche Aufnahme im Schnitt:

Exposition:

Abfüllen: 5 μ g

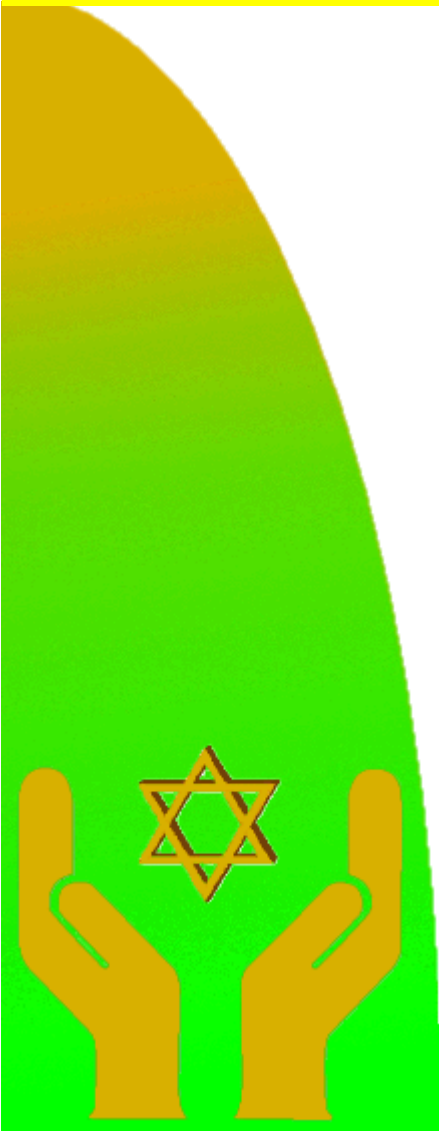
Reinigen: 75 μ g

Sonderbetrieb: 1200 μ g

Total: 1280 μ g

Schutzfaktor der Maske FFP2 = 12

Tägliche Aufnahme ist etwa 107 μ g



Expositionsabschätzung

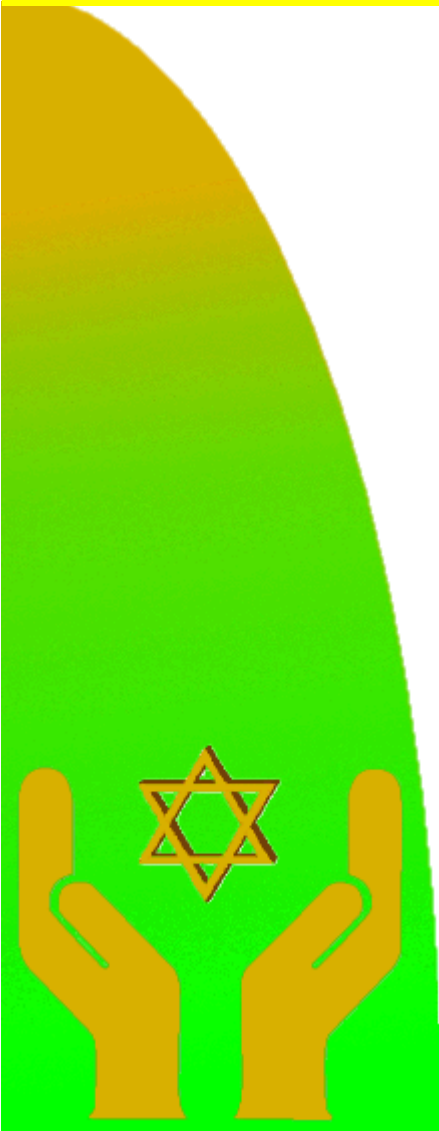
Tägliche Dosis = 200mg

Tägliche Aufnahme ist etwa 100 µg

Sicherheitsabstand ~2000

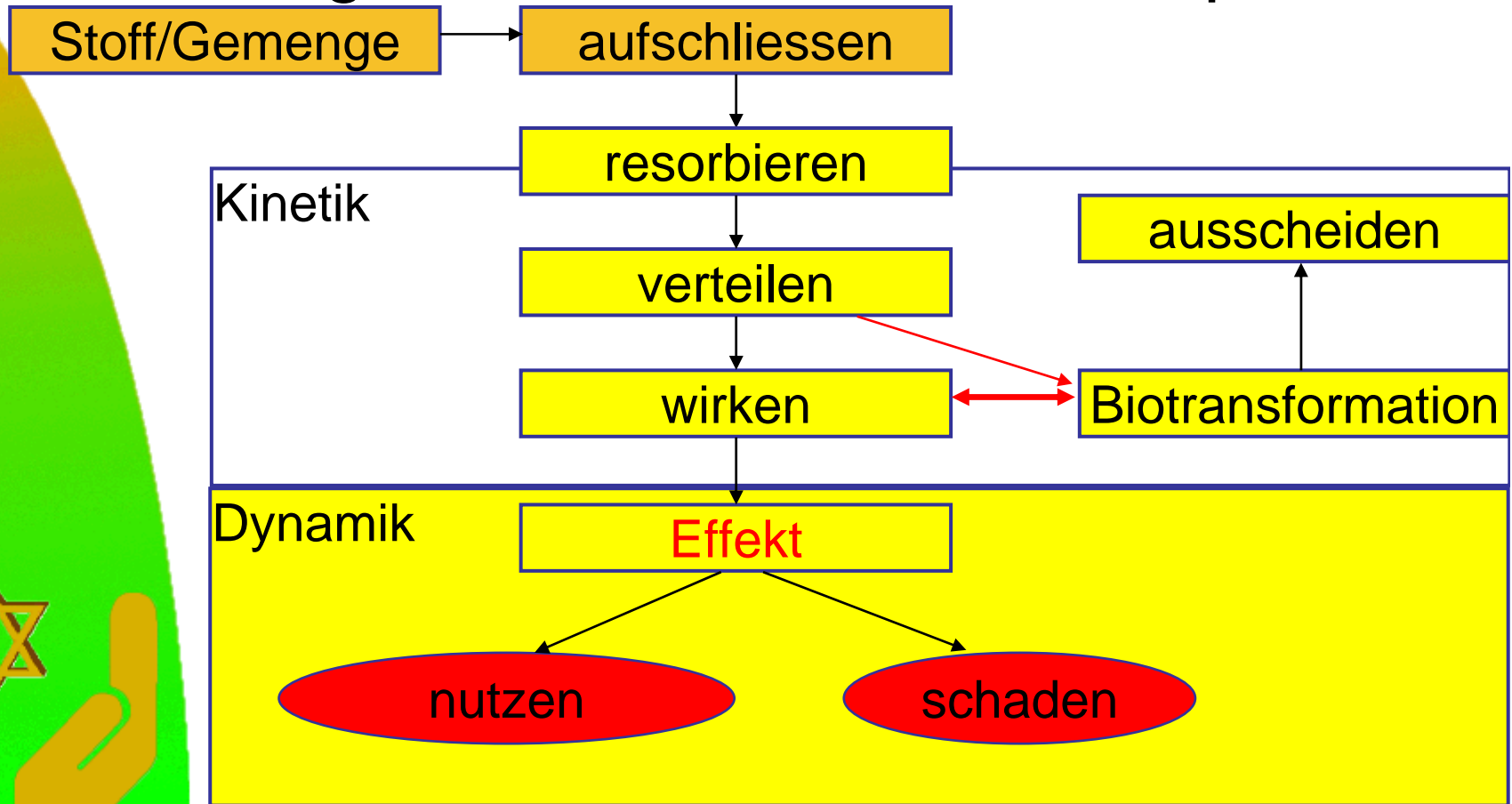
Ich könnte doch zufrieden sein mit z.B.

MAK – Wert 10 µg/m³

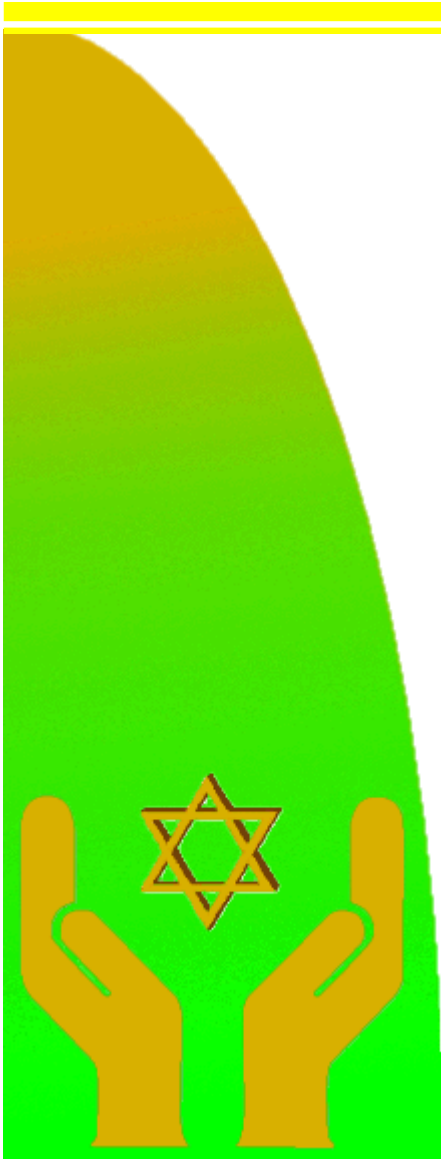
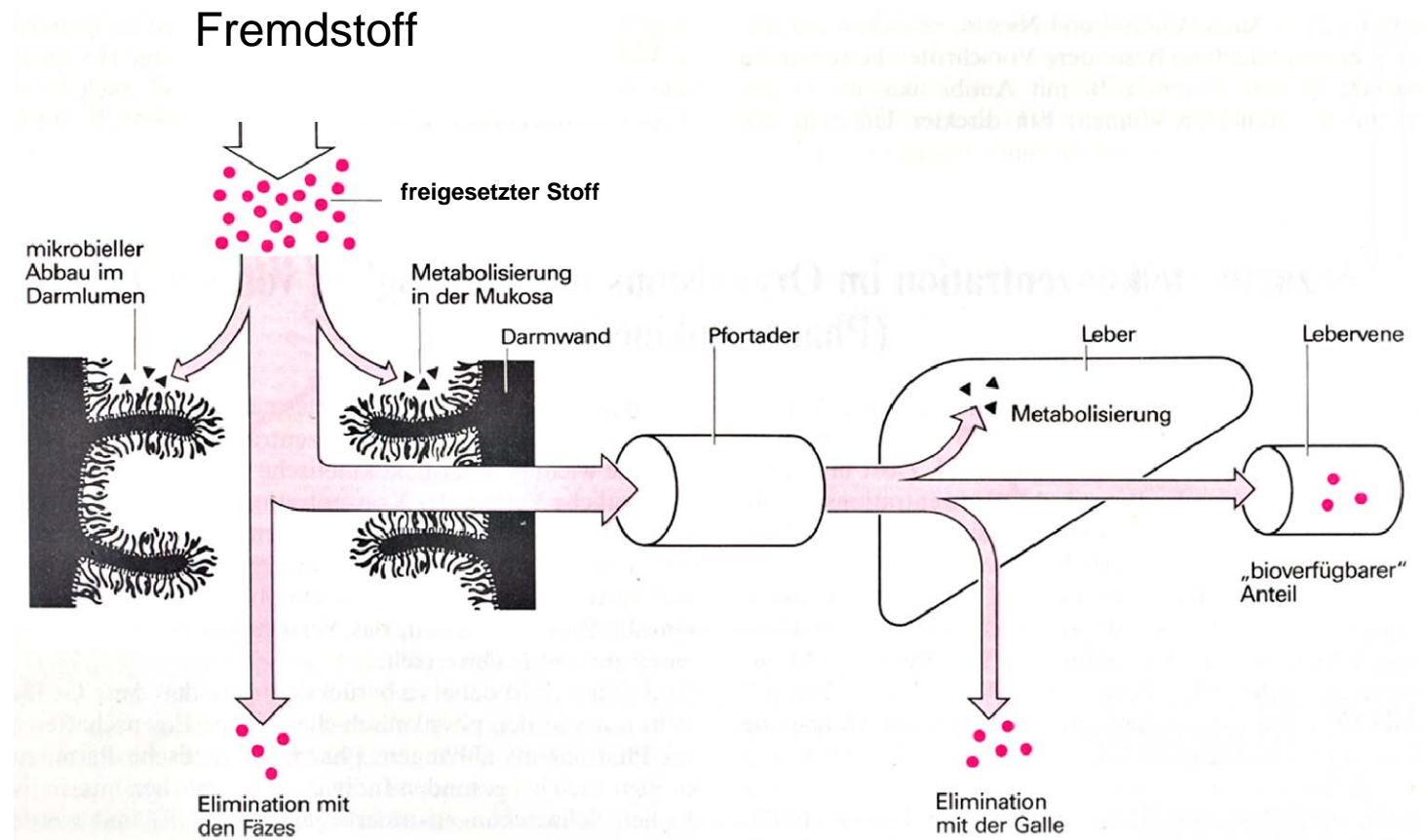


Biotransformation

Eingenommene Stoffe im Körper



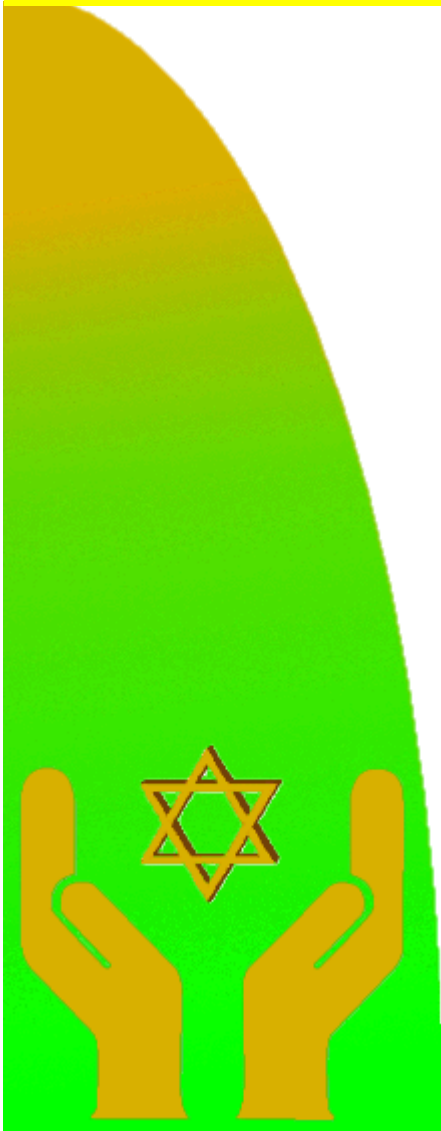
Biotransformation



Biotransformation

Resorbierende Oberflächen:

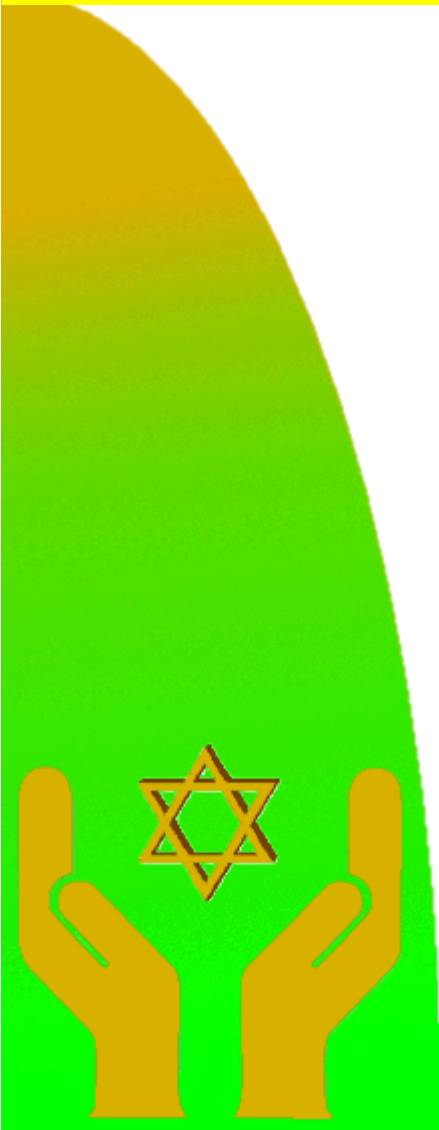
Mundhöhle	0.02 m ²
Magen	0.1 m ²
Dünndarm	200 m ²
Dickdarm	1 m ²
Rectum	0.05 m ²
Haut	2 m ²
Lunge	100 m ²



Effekte des Wirkstoffes

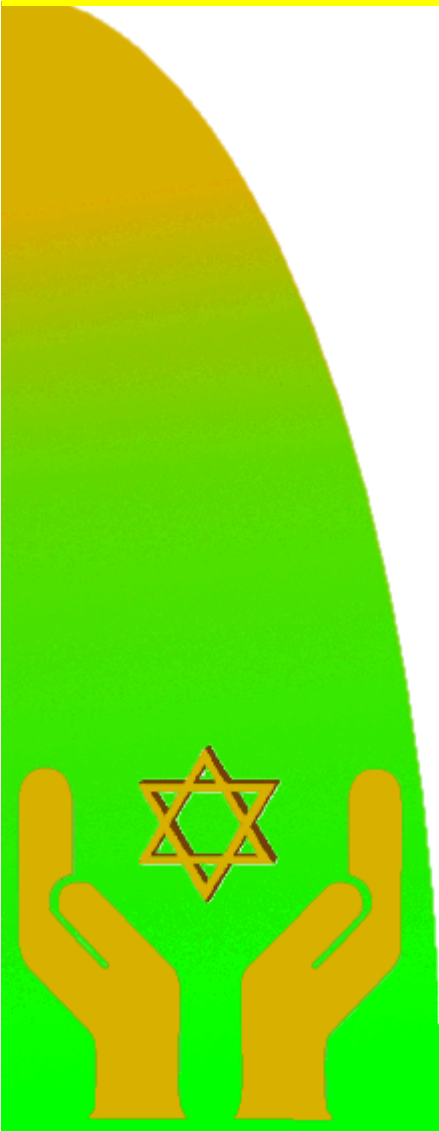
Der Wirkstoff ist ein Hemmer der Cytochrome P450 3A, in geringerem Ausmass des CYP2D6. Und er hemmt das P-Glycoprotein.

Das heisst der Wirkstoff beeinflusst, vermindert die Biotransformation von anderen Xenobiotikas.



Effekte des Wirkstoffes

In der Literatur fand ich
Wirkungsverstärkungen
durch diese Inhibition für
Xenobiotika
von bis zum 2000 fachen

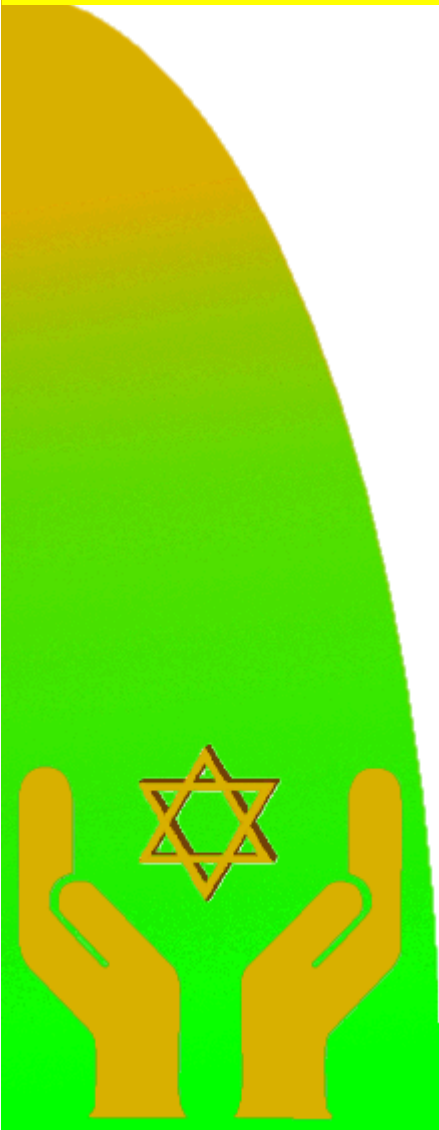


Effekte des Wirkstoffes

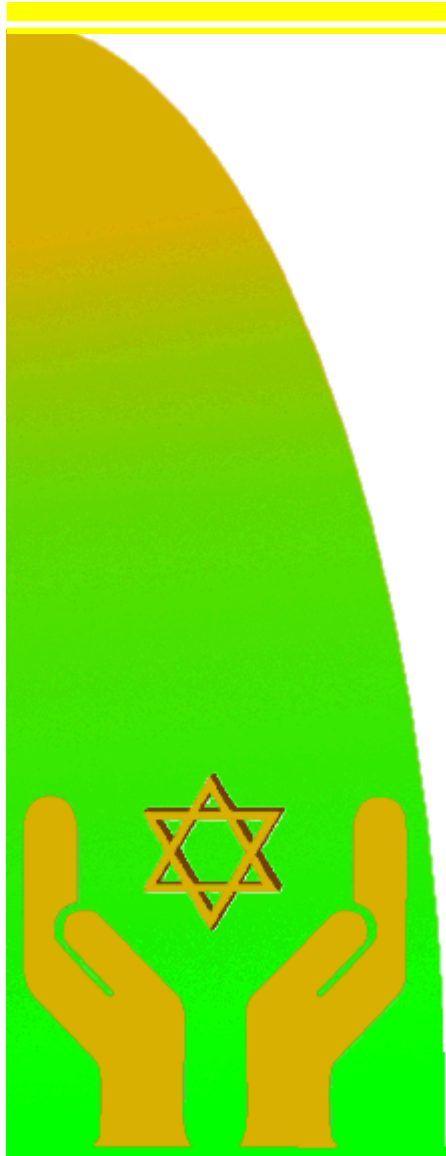
Cytochrome in der Lunge:

1A1 / 1A2 / 1B1 / 2A6 / 2B6 / 2C /
2D6 / 2E1 / 2F1 / 2J2 / 3A4 / 3A5 /
3A7 / 4B1

Was bedeutet das für den
Arbeitshygieniker?



Effekte des Wirkstoffes



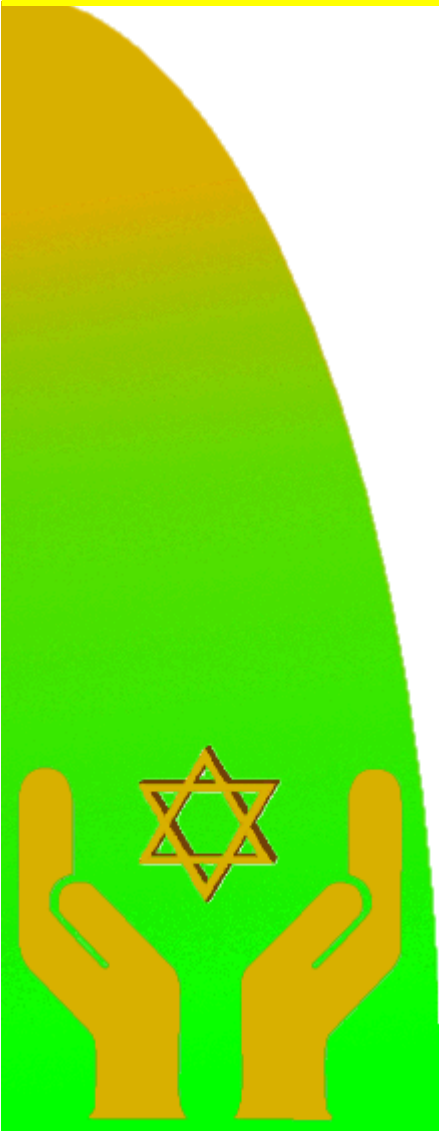
Isoenzym	Substrate	Anmerkungen
CYP1A1	aromat. Kohlenwasserstoffe	nicht konstitutiv
CYP1A2	Theophyllin, Koffein , Clozapin, Verapamil	konstitutiv, Leber
CYP2A6	Coumarin, Nikotin	
CYP2B6	Cyclophosphamid, Clopidogrel	
CYP2C8	Tolbutamid, r-Mephenytoin, Verapamil	oft sind mehrere Enzyme am Metabolismus beteiligt
CYP2C9	Warfarin, Diclofenac, Tamoxifen, Naproxen	
CYP2C18	Verapamil	
CYP2C19	Omeprazol, Diazepam, Proguanil, Propranolol	
CYP2D6	Codein, Propafenon , Imipramin, Tamoxifen, Mianserin, Chlorpromazin, Captopril	ca. 40% der Allele bei Kaukasiern verändert
CYP2E1	Ethanol, Dapson, Paracetamol	
CYP3A4 + A5	Verapamil , Nifedipin, Erythromycin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Midazolam, Tamoxifen u.v.a	höchst exprimiertes CYP in der Leber

P-Glycoprotein

Das Glycoprotein wurde als MDR1 bekannt und ist der erste im Menschen charakterisierte ABC-Transporter. Die Funktion des MDR1 ist die Entgiftung der Zelle von körperfremden Substanzen.

MDR = Multiple Drug Resistance

ABC = Adenosintriphosphat binding cassette



P-Glycoprotein

Inhibitoren:

Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Lidocain

Antimykotika: Itraconazol, Ketoconazol

Calciumantagonisten: z.B. Nicardipin, Nifedipin, **Verapamil**

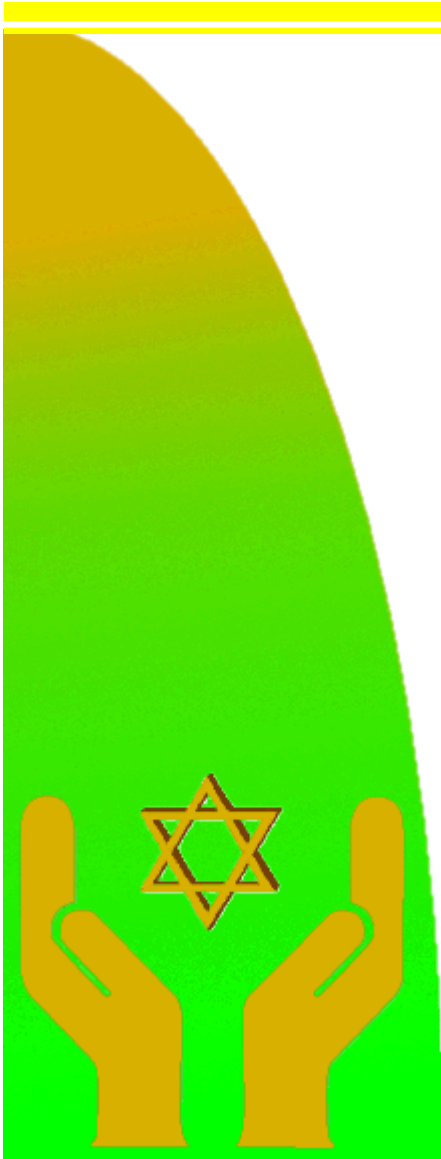
HIV-Protease-Hemmer: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir

Steroide: Ethinylestradiol, Norgestrel, Progesteron, Testosteron

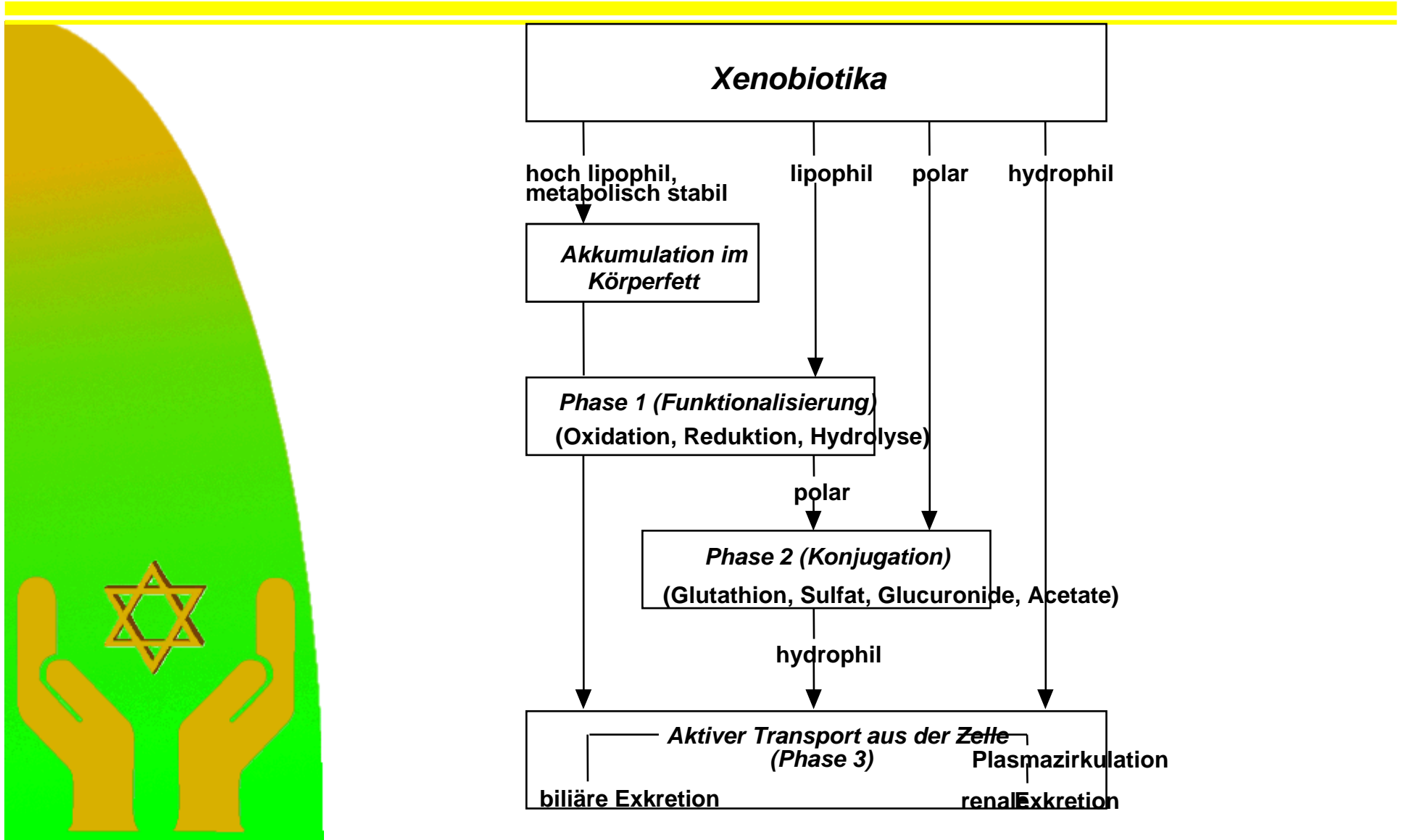
Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus

Makrolid-Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin

Sonstige: Mifepriston, Paroxetin, Talinolol, Tamoxifen, Terfenadin

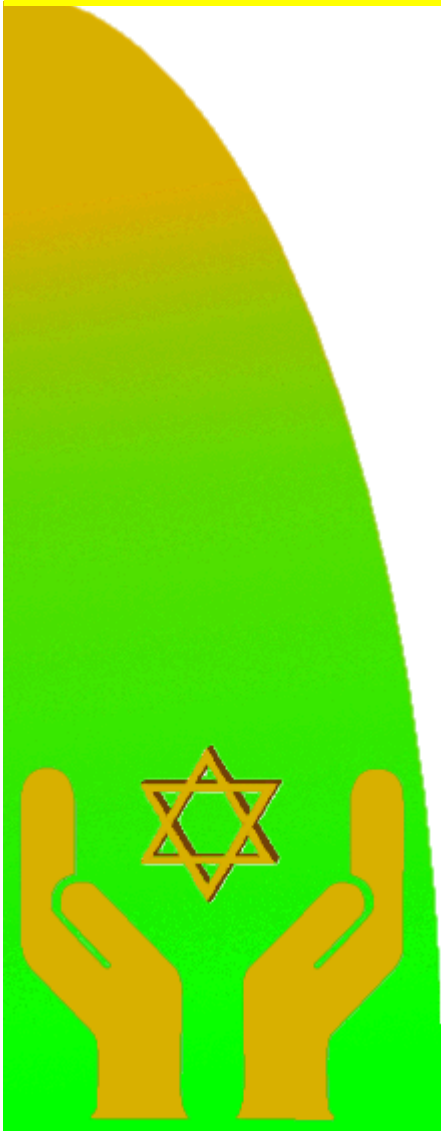
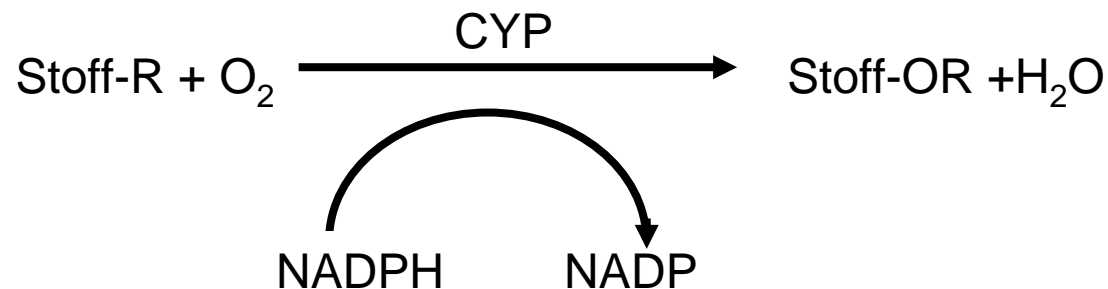


CYP450

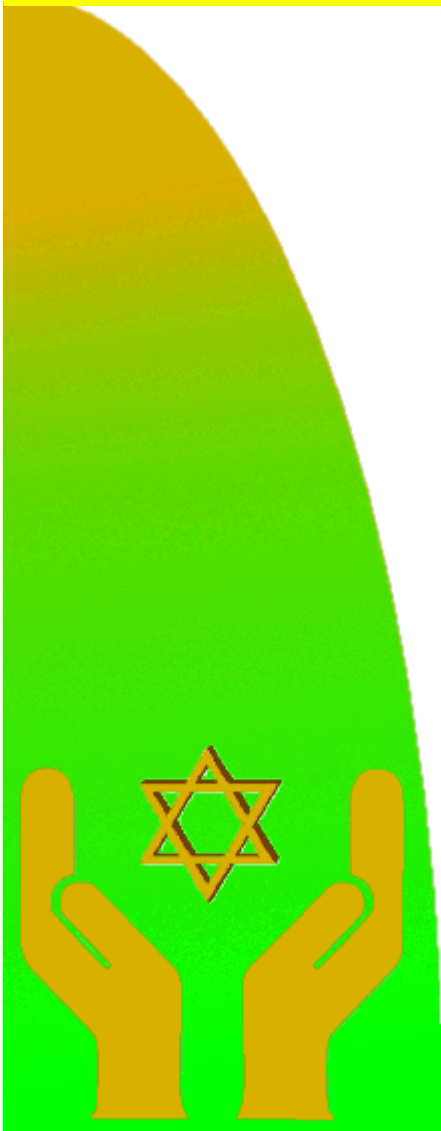
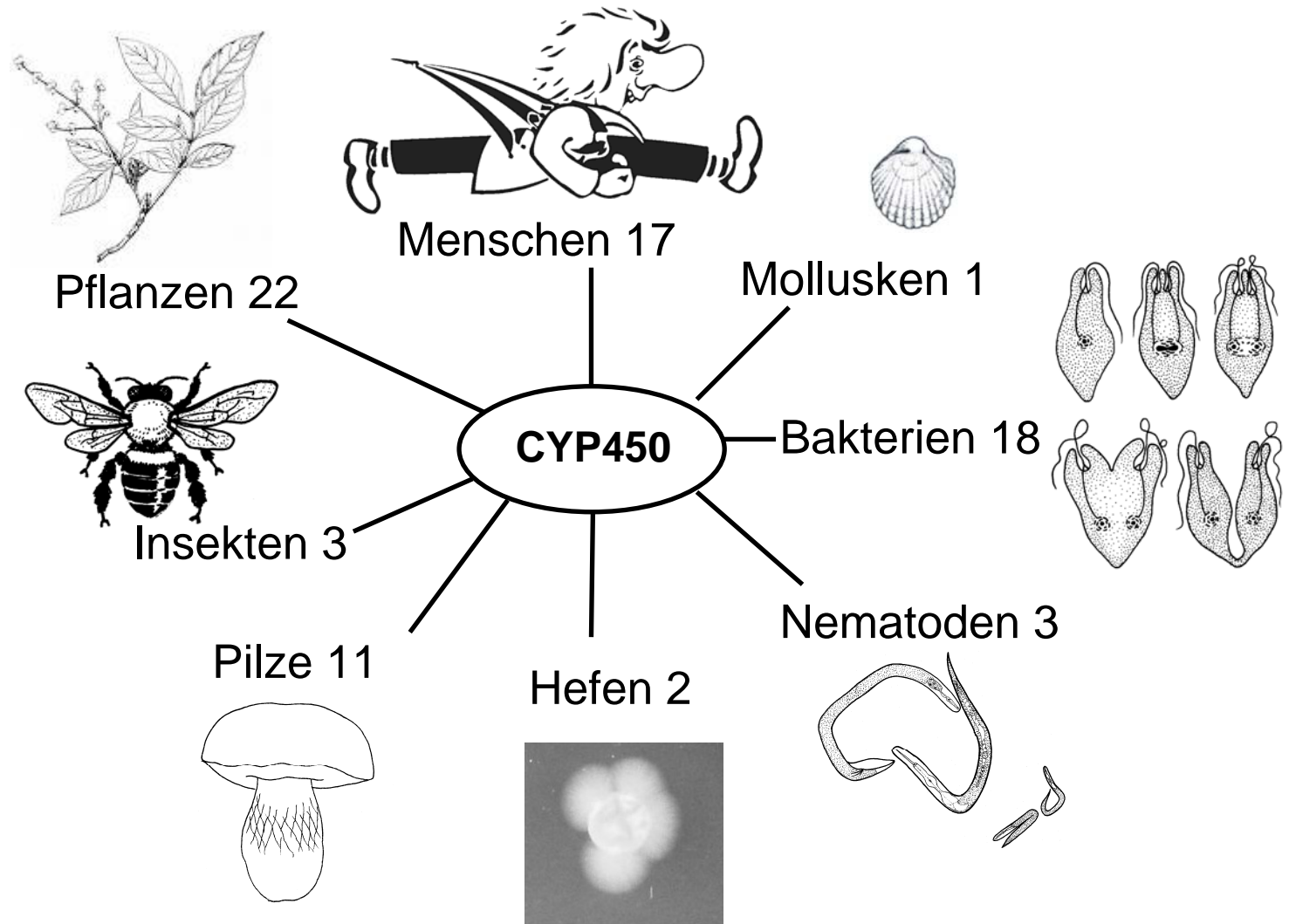


CYP450

Cytochrome (CYP 450) sind Enzyme, die im Phase I Abbau des Stoffwechsels beteiligt sind. Vorwiegend lipophile oder schwere (MG >500) Verbindungen werden exzessiv metabolisiert. Diese werden dadurch hydrophiler und damit leichter ausscheidbar gemacht.



CYP450



CYP450

Einfluss exogener und endogener Faktoren
auf die CYP-Aktivität:

Ernährung

Rauchen

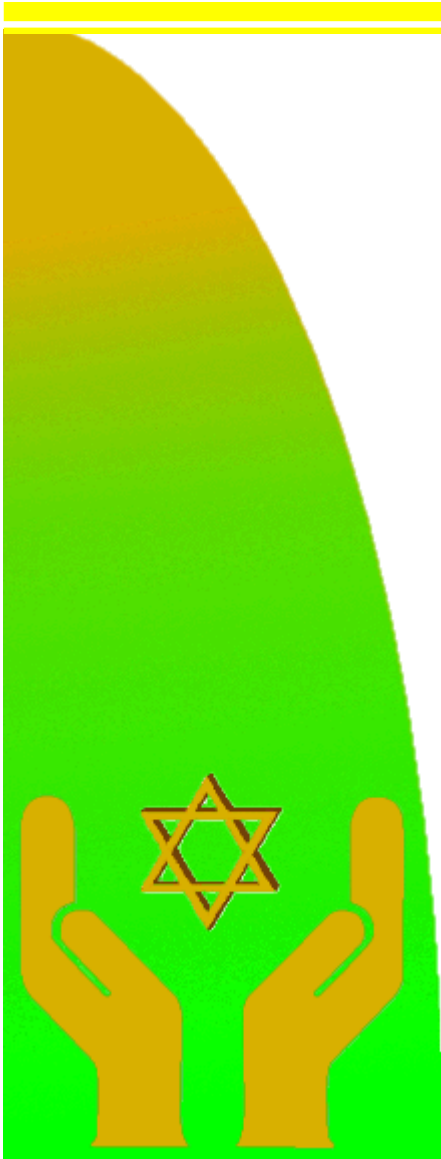
Alkohol

Fremdstoffe

Arzneimittel

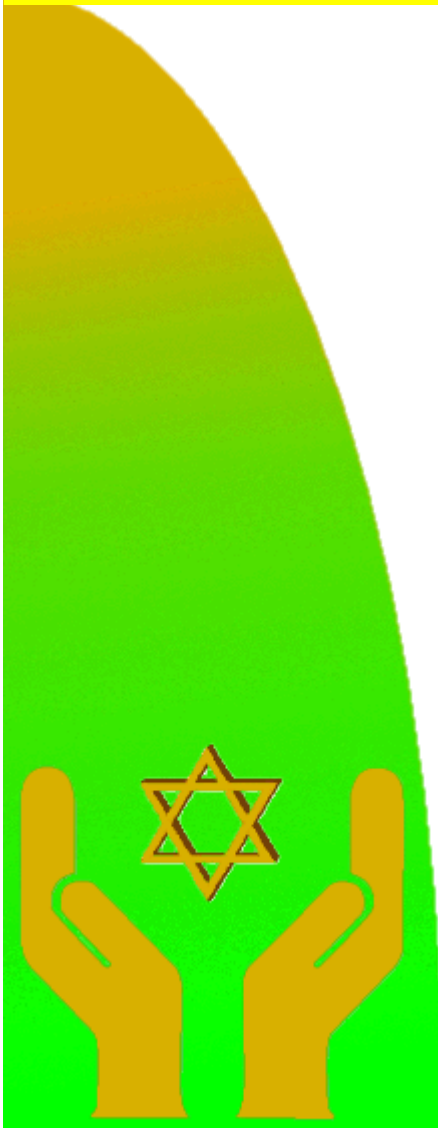
Krankheit (Tumor, Infektion)

Genetik



CYP450

„One man's meat is another man's poison“



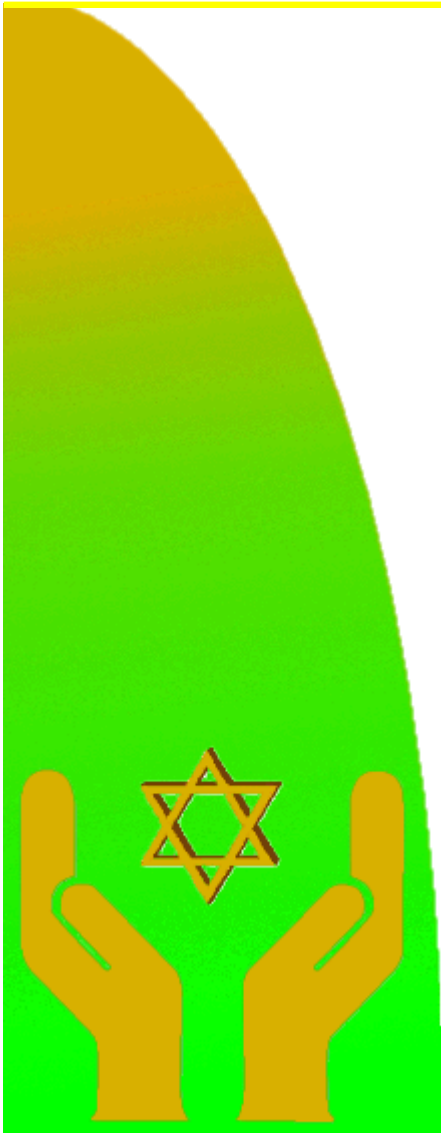
CYP450

Der gleiche Genotyp lässt verschiedene Phänotypen zu

Der Genotyp wiederum ist durch die individuelle DNA Sequenz bestimmt.

Der Phänotyp lässt sich anhand der tatsächlichen Aktivität oder der Menge des exprimierten Enzyms unterscheiden.

Entsprechend der metabolischen Aktivität unterscheidet man bei CYP normale (*extensive metabolizer*), schwache (*poor metabolizer*), und verstärkte (*ultra-rapid metabolizer*) Umsetzer.



CYP450

Cytochrome P450 Phänotypen

„Poor Metabolizers“

S-Mephenytoin
Omeprazol
und andere

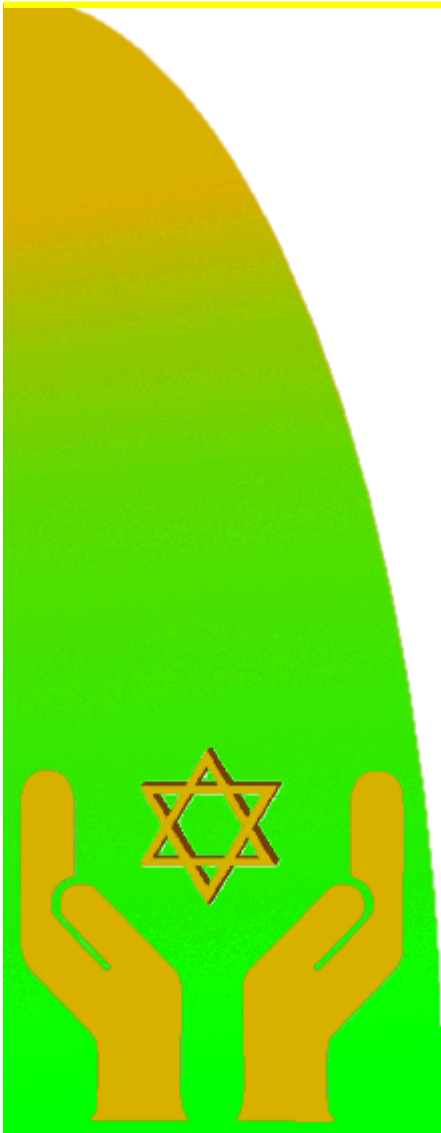
CYP 2C19
2-5% weiss/
schwarz
18-23% asiatisch

CYP 2D6
3-10% weiss
0-2%
Schwarz/
asiatisch

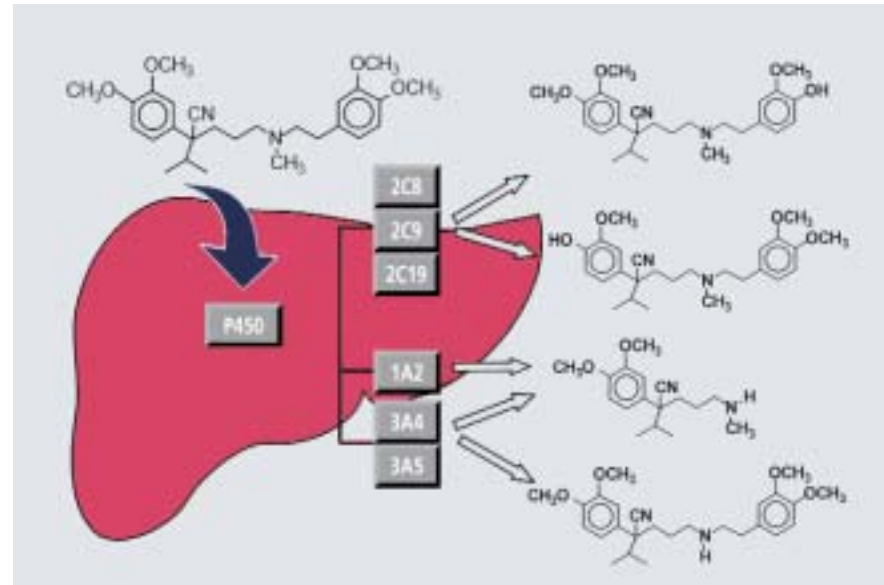
Codein
Dextrometorphan
Trizyklika
Captopril
Flecainid
und andere

CYP 1A2
12% weiss
schwarz
asiatisch

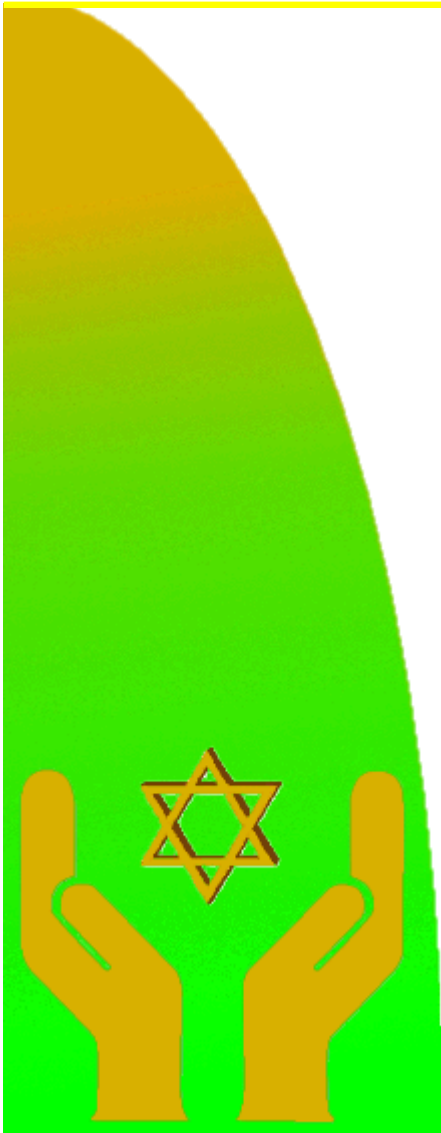
Caffein
Theophillin
Paracetamol
Propranolol
und andere



CYP450



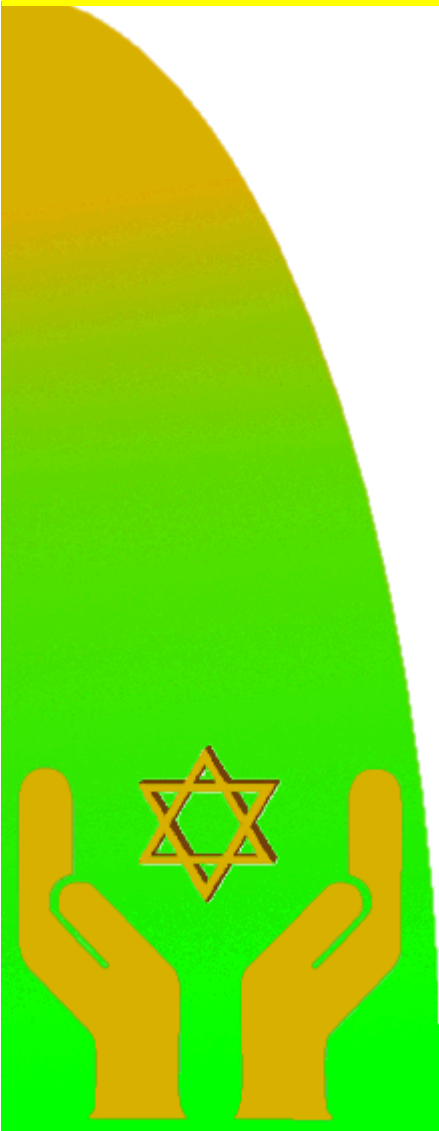
Am Metabolismus des Kalziumantagonisten Verapamil sind mehrere Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt. Dieses Beispiel belegt die Multiplizität der am Phase-1-Metabolismus beteiligten P450-Isoenzyme.



Biotransformation

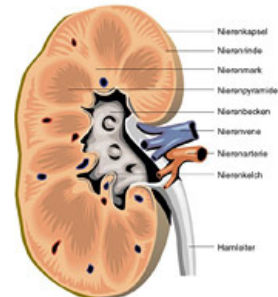
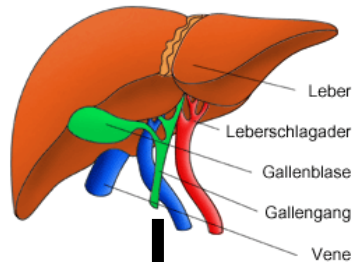
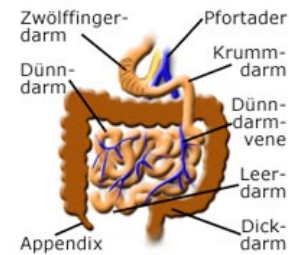
Fremdstoffaufnahme des Menschen
mit der Nahrung:

ca. 10.000 nicht verwertbare Stoffe,
meist aus Pflanzen. Davon etwa
1,5 Gramm natürliche Pestizide
(pflanzliche Phenole, Flavonoide,
Saponine) und Carcinogene
(Aflatoxine, Pyrrolizidin-Alkaloide ...)



Biotransformation

Fremdstoffmetabolisierende Enzyme und Transporter



PHASE I

Alkoholdehydrogenasen
Aldehyddehydrogenasen
Cytochrome P450
Monooxygenasen
Epoxidhydrasen

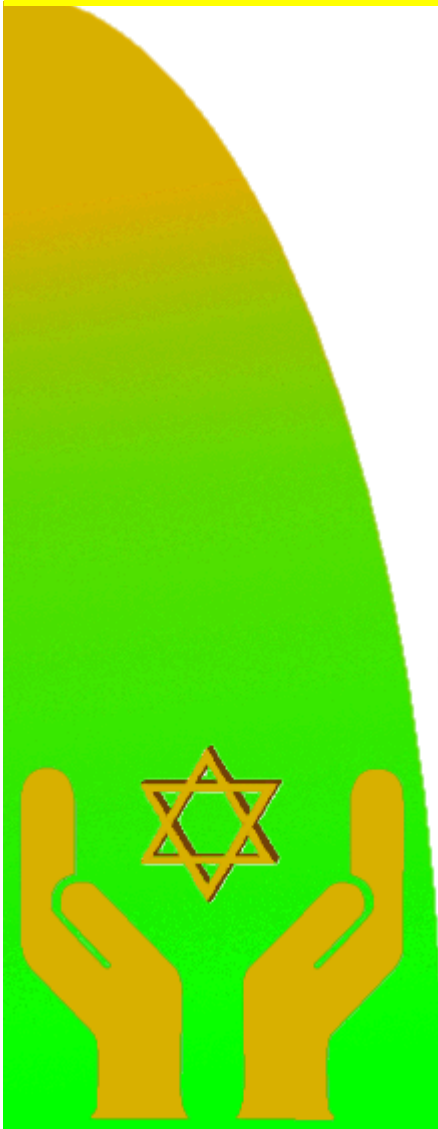
Genfamilien

PHASE II

Glutathion-S-Transferasen
Methyltransferasen
N-Acetyltransferasen
Sulfotransferasen
UDP-Glucuronosyl-
Transferasen

Transporter

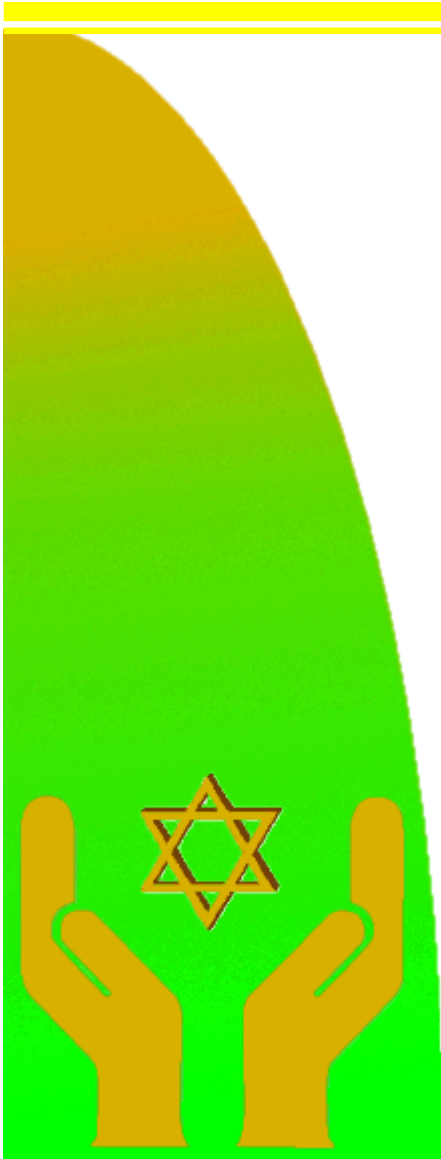
MDR (P-Glykoprotein)
MRP
OATP
OAT
OCT



Biotransformation

Genetik der Entgiftung und des Stoffwechsels

Ungünstige genetische Ausstattungen des Entgiftungssystems können nicht nur unerwünschte Fremdstoffwirkungen hervorrufen, sondern auch die Entwicklung verschiedener Erkrankungen fördern. Dazu gehören Migräne, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), multiple Chemikalien Sensitivität (MCS), Tumore, Rheuma, Alzheimer und andere chronische Erkrankungen.

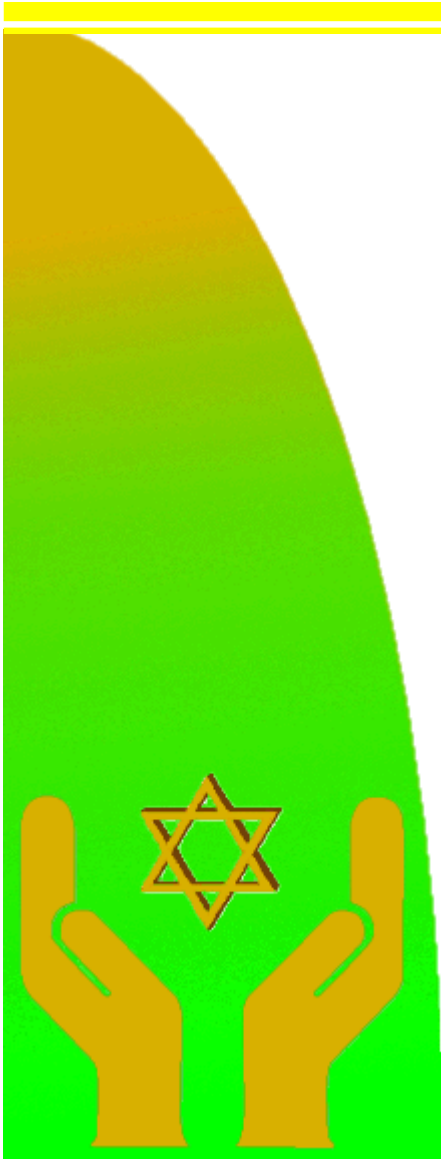


Biotransformation

Genetik der Entgiftung und moderne Exposition

Heute werden viele Stoffe diskutiert, die Einfluss auf unseren Stoffwechsel haben. Zum Beispiel:

- Nikotin
- Bisphenol A
- Tributylzinn
- Hormonähnliche
- Geruchs- und Aromastoffe

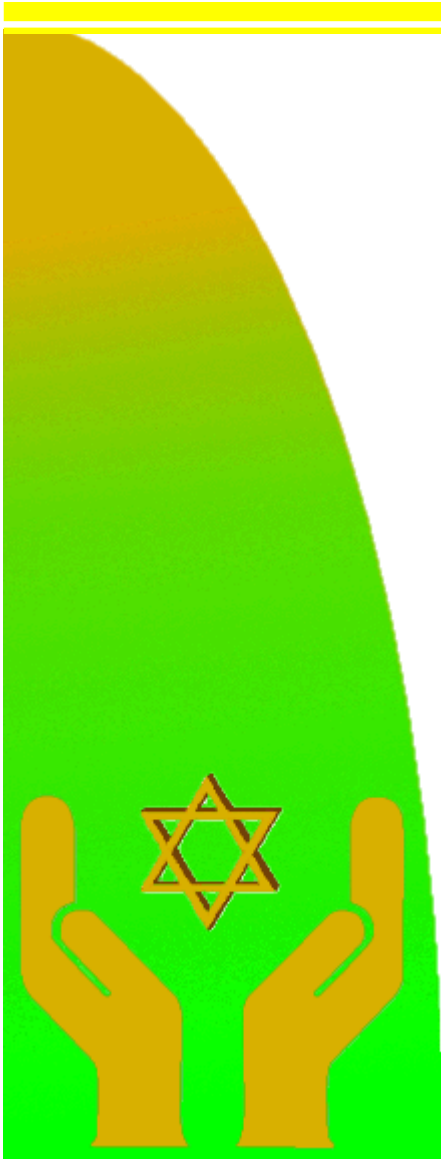


Take Home

Die Hemmung und Induktion des Stoffwechsels sind wichtige Mechanismen für Xenobiotikainteraktionen

Eine Relevanz ist im Einzelfall festzulegen

Und es gilt immer wieder kritisch das Gegebene zu hinterfragen.



Fragen die offen bleiben

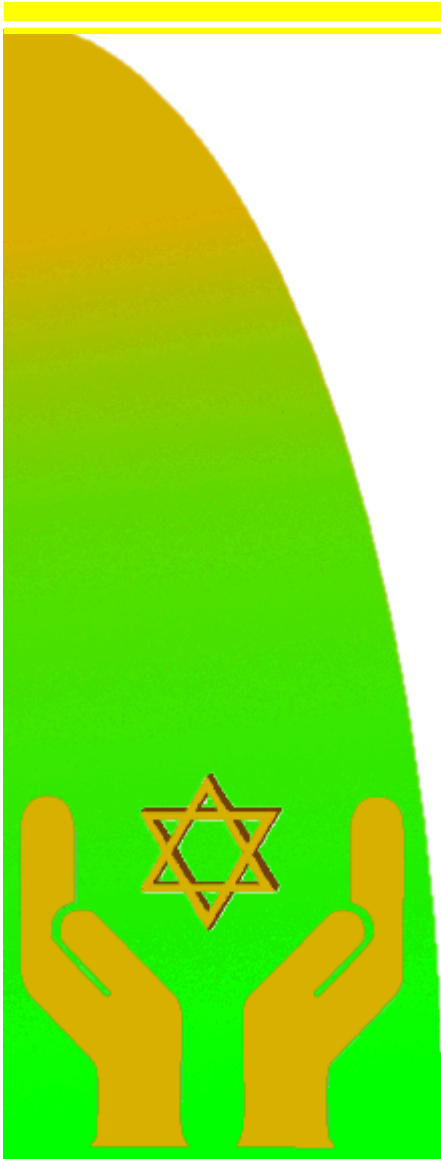
Wie werden Interaktionen berücksichtigt?

Wie gross ist ein genügender Sicherheitsabstand?

Wie weit sollen personenspezifische Eigenheiten (z. B. Transplantate, HIV+) berücksichtigt werden?

Was bedeutet diesbezüglich ArG Art. 6 ?

???



Merci



herbert.manser@fgg.ch

ArG Art. 6

(http://www.admin.ch/ch/d/sr/822_11/a6.html)

Pflichten der Arbeitgeber und Arbeitnehmer

1 Der Arbeitgeber ist verpflichtet, zum Schutze der Gesundheit der Arbeitnehmer alle Massnahmen zu treffen, die nach der Erfahrung notwendig, nach dem Stand der Technik anwendbar und den Verhältnissen des Betriebes angemessen sind. Er hat im Weiteren die erforderlichen Massnahmen zum Schutze der persönlichen Integrität der Arbeitnehmer vorzusehen.

2 Der Arbeitgeber hat insbesondere die betrieblichen Einrichtungen und den Arbeitsablauf so zu gestalten, dass Gesundheitsgefährdungen und Überbeanspruchungen der Arbeitnehmer nach Möglichkeit vermieden werden.

2^{bis} Der Arbeitgeber hat dafür zu sorgen, dass der Arbeitnehmer in Ausübung seiner beruflichen Tätigkeit keinen Alkohol oder andere berauschende Mittel konsumieren muss. Der Bundesrat regelt die Ausnahmen.

3 Für den Gesundheitsschutz hat der Arbeitgeber die Arbeitnehmer zur Mitwirkung heranzuziehen. Diese sind verpflichtet, etz. etz.