

# (Hyper)Sensitive Subpopulationen

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy

Gastwissenschaftlerin im Bundesinstitut für  
Risikobewertung (BfR) - Gastprofessorin in  
der Abteilung Toxikologie der Charité

unter Benutzung von Folien von  
Klaus Abraham und Hans Mielke, BfR

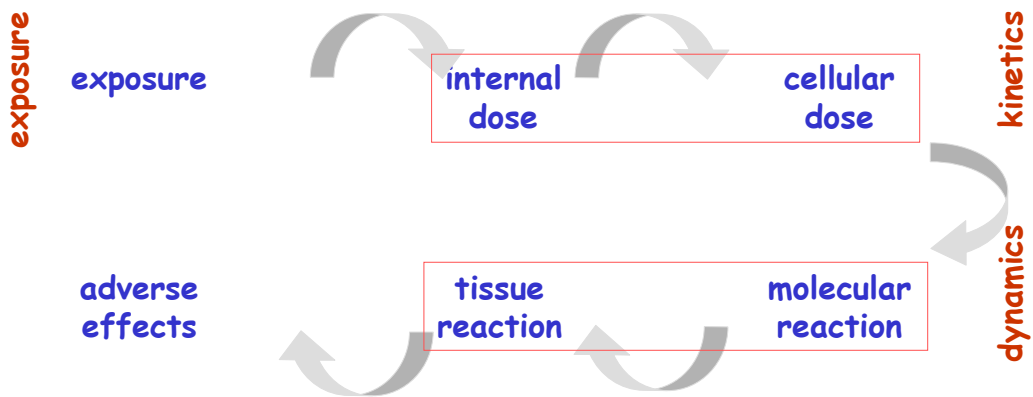


## Was ist das Ziel des Vortrags?

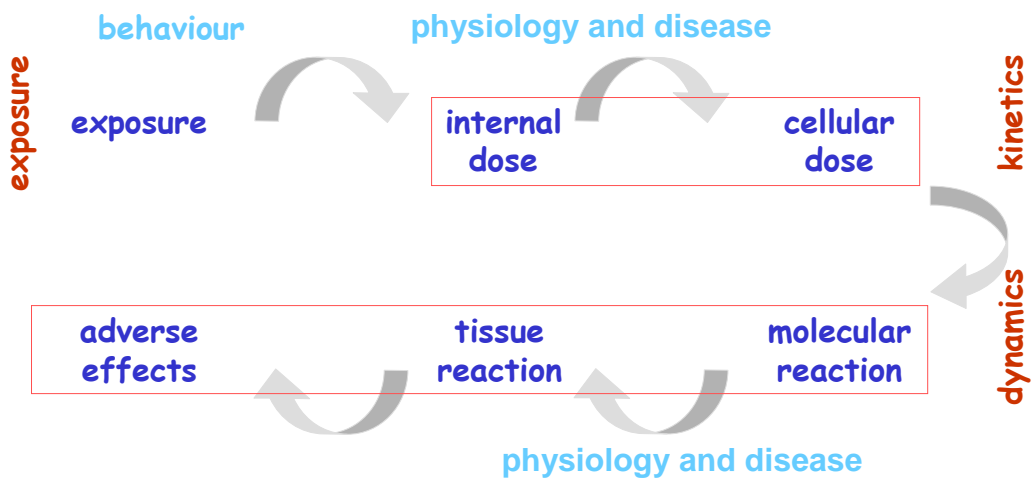
- (i) Darstellung von Konzepten des Zusammenhangs zwischen Exposition gegenüber chemischen Substanzen und adversen Effekten
- (ii) Erläuterung, wie in diesem Zusammenhang sensible Subpopulationen charakterisiert sind
- (iii) Darstellung einiger konkreter Beispiele

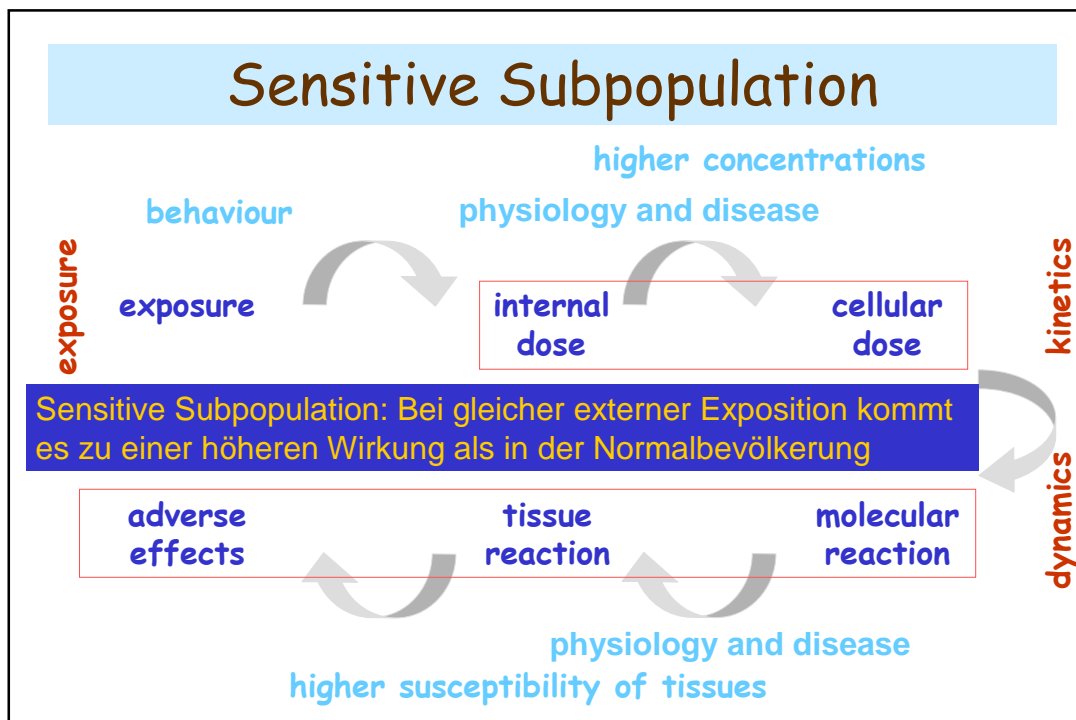


# Von der Exposition zum adversen Effekt



# Was bestimmt die Expositions-Wirkungsbeziehung?



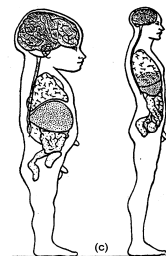


## Teil I: Toxikokinetik

**Welche Faktoren spielen bei der Toxikokinetik eine Rolle?  
Warum gibt es – kinetisch bedingte -  
“susceptible” Subpopulationen?**

**Kinetisch bedeutsame Unterschiede  
Beispiel: Neugeborener gegenüber  
Erwachsenem**

**Unterschiedliche relative Organgrößen und -  
gewichte**  
→ unterschiedliche Verteilung  
Bedeutet: ggf. Höhere Konzentration am  
Wirkort

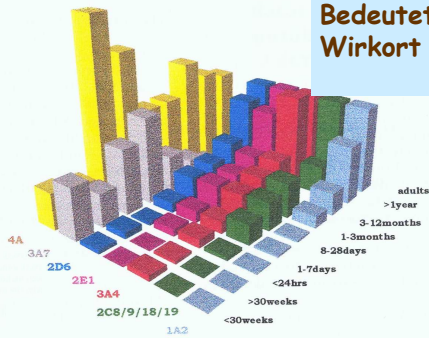


**Höherer Grundumsatz**  
→ höhere Atemfrequenz (hat auch ein Arbeiter unter körperlicher  
Anstrengung)  
Bedeutet: bei gleicher Konzentration in der Außenluft: höhere interne Exposition

## Kinetische Unterschiede Metabolismus/Abbau



Unterschiedliche hepatische Kapazität -  
verminderter Abbau  
Bedeutet: ggf. Höhere Konzentration am  
Wirkort



Trifft auch zu für:

- Arbeiter mit Enzym polymorphismus
- Arbeiter mit eingeschränkter Leberfunktion

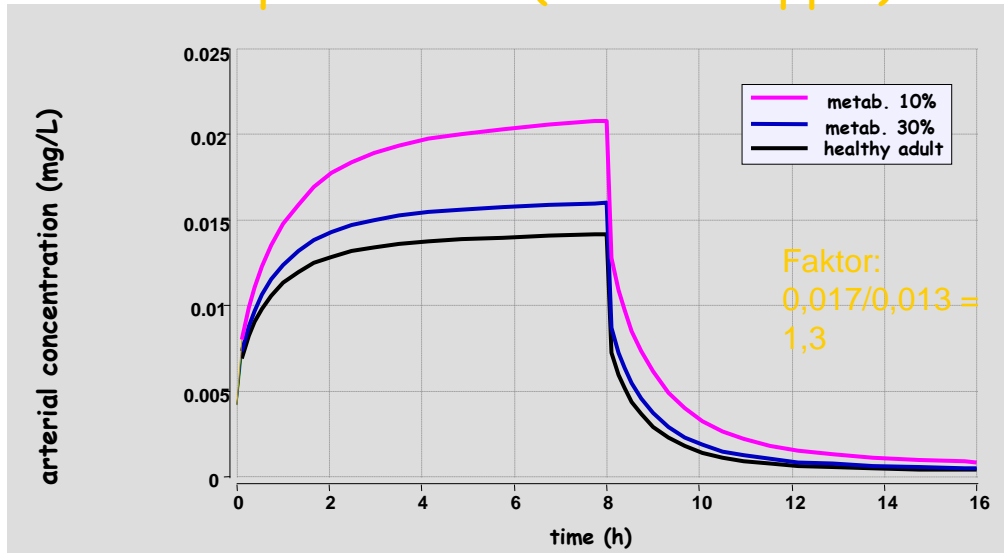
## Enzym polymorphismus: Beispiel Dichlormethan (DCM)

Begründung zu Dichlormethan in TRGS 900 Seite - 1 -  
Ausgabe: Januar 2006  
zuletzt geändert und ergänzt: Februar 2009  
Stand: September 2006

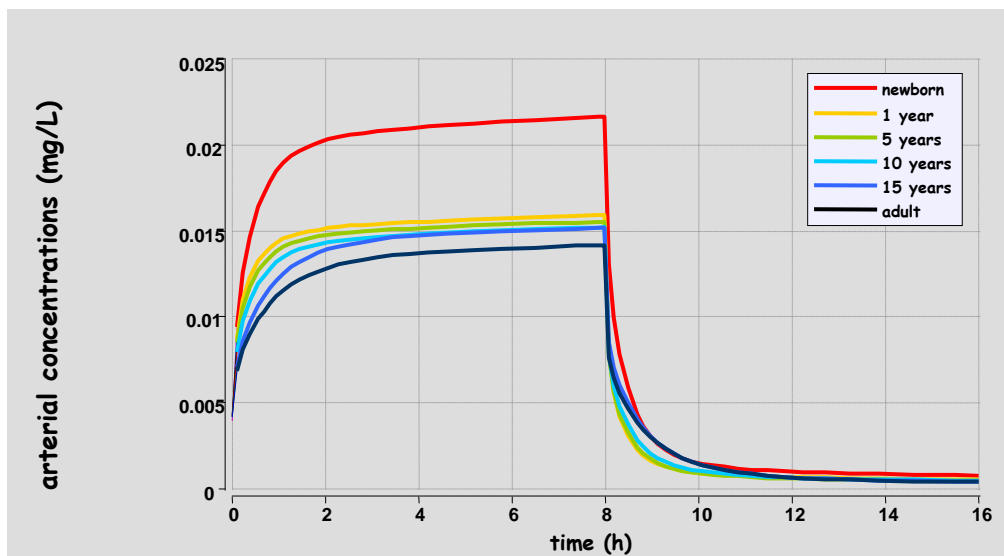
Dichlormethan (DCM) (CAS-Nummer: 75-09-2)

Hallier et al. (1993; 1994) dokumentieren eine Glutathion-S-  
Transferase (GST) in humanen Erythrozyten, die DCM  
metabolisiert kann. Ihre Enzymaktivität zeigt in der  
menschlichen Bevölkerung einen Polymorphismus: bei 25 - 40 %  
der untersuchten Personen war sie nicht vorhanden.

## Styren (1 ppm), Erwachsener mit Leberproblemen (AGW 20 ppm)



## kinetic simulation model Styrene, children, exposure 1 ppm

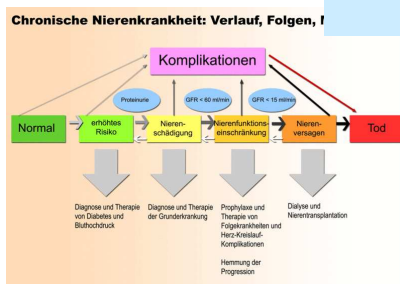


## Weitere Stoffe

Tetrachloroethylene	1,1
Trichloroethylene	1,2
Toluene	1,3
Acetone	1,2
m-Xylene	1,4
Styrene	1,3

## Kinetische Unterschiede Ausscheidung über die Niere

Eingeschränkte Nierenfunktion=verminderte  
Geschwindigkeit der Ausscheidung  
Bedeutet: höhere Konzentration am Wirkort,  
damit stärkerer Effekt



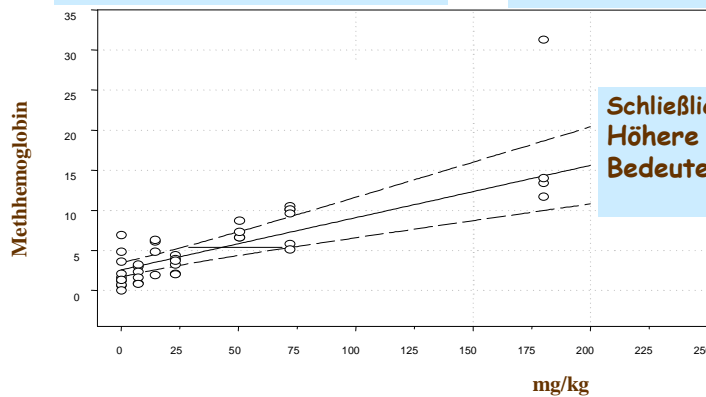
Prävalenz in den USA:  
13% der erwachsenen  
Bevölkerung

Chemikalienbeispiel: PFOA  
Halbwertszeit: 1,5 - 9 Jahre

## Toxikokinetik: Zusammenfassung

Unterschiedliche hepatische Kapazität - verminderter Abbau  
Bedeutet: Höhere Konzentration im Körper

Eingeschränkte Nierenfunktion - verminderte Ausscheidung  
Bedeutet: Höhere Konzentration im Körper

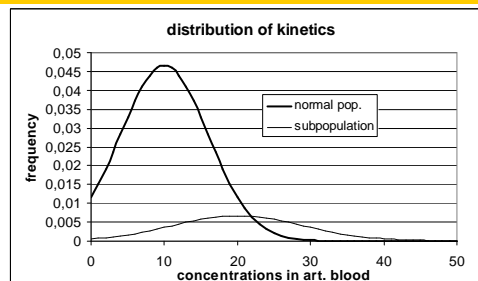


Schließlich:  
Höhere Konzentration im Körper  
Bedeutet: stärkerer Effekt

## Zusammenfassung

Unterschiede in der Ausscheidungs-/Metabolisierungskapazität können zu erhöhten Blut-/Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Standardperson führen.

Außer bei Polymorphismen mit fehlender metabolischer Kompetenz und bei renaler Insuffizienz ab mittlerem Grad sollte der default factor von 5 ausreichen. Aber: die Variabilität in der Untergruppe kann größer sein.



## Teil II: Toxikodynamik

### Toxikodynamik: Berücksichtigung von Personen mit Vorerkrankungen

- Welche adversen Effekte (Spektrum) gibt es?
- Wie häufig ist die Erkrankung? Welche Schweregrade?
- Gibt es Daten, die eine Quantifizierung möglich machen?

## Problemfeld: Schwangerschaft

- Schwangere an sich sind keine sensible Subpopulation.

Aber: Ist eine Schädigung des Embryo/Feten möglich?  
Vorgehen für AGWs

„Y“ = Risiko beim AGW nicht zu erwarten

„Z“ = Risiko beim AGW nicht auszuschließen

Bei Vergabe der Kategorie „Y“ ist für den Abstand des NOAEL für Befunde zur Entwicklungsschädigung zum Grenzwert (AGW), unter Berücksichtigung des allometrischen Scalings nach Grundumsatz, eine Absenkung um den Faktor 10 anzuwenden.

## Personen mit Erkrankungen

→ Wir betrachten Personen mit Erkrankungen, die durch diese Erkrankung eine besondere Empfindlichkeit besitzen für:

- Lokale Effekte (Respirationstrakt)
- Systemische Effekte

# Lokale Effekte im Respirationstrakt

Exposition gegenüber irritativen und korrosiven Substanzen

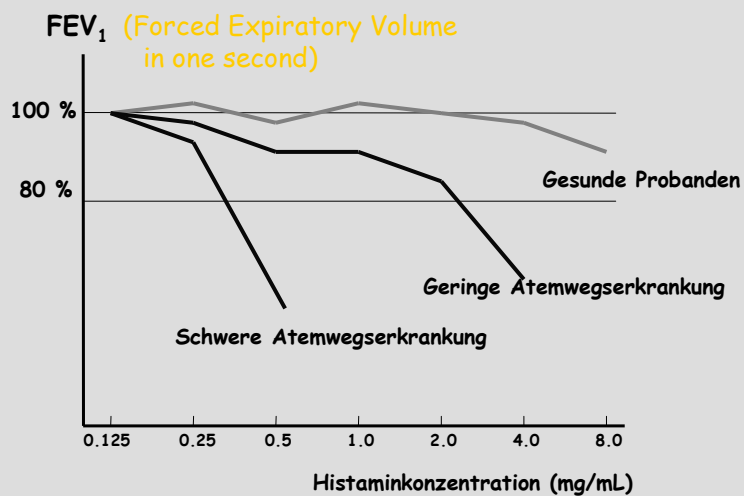
Betroffen sind Personen mit Asthma und COPD  
(Prävalenz Asthma: 5% der erw. Bevölkerung; 10% bei Kindern  
Prävalenz COPD: 3-6% der Bevölkerung)

Das individuelle Risiko hängt ab von

- der guten Einstellung der Asthmatherapie
- der verbleibenden Lungenfunktion

## Personen mit Asthma

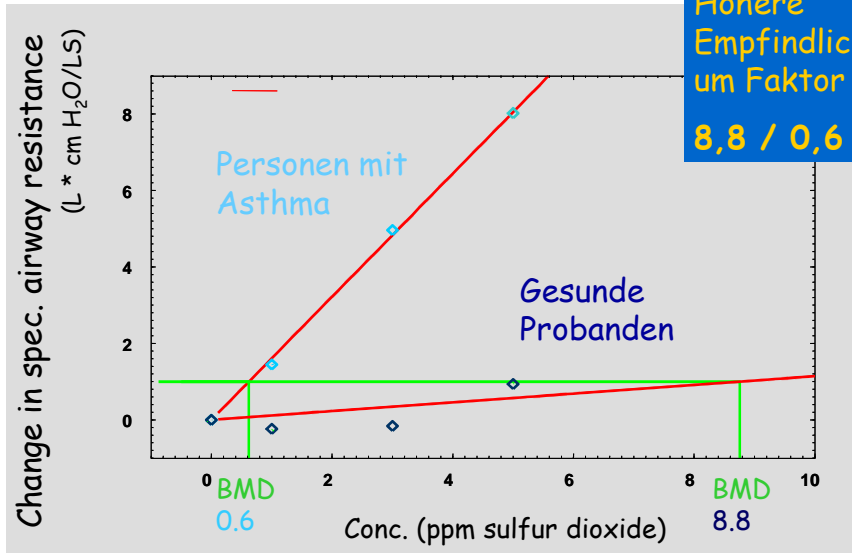
Ergebnisse eines Provokationstests mit Histamin



Höhere Empfindlichkeit um Faktor

$$5 / 0,25 = 20$$

# SO<sub>2</sub>: Experimentelle Daten

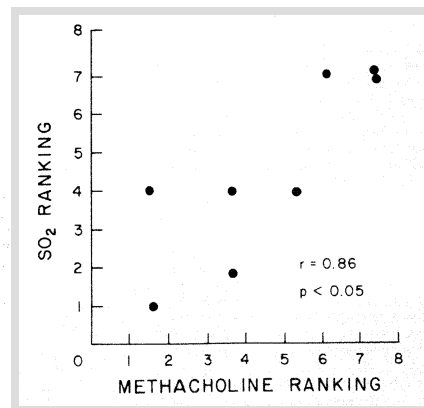
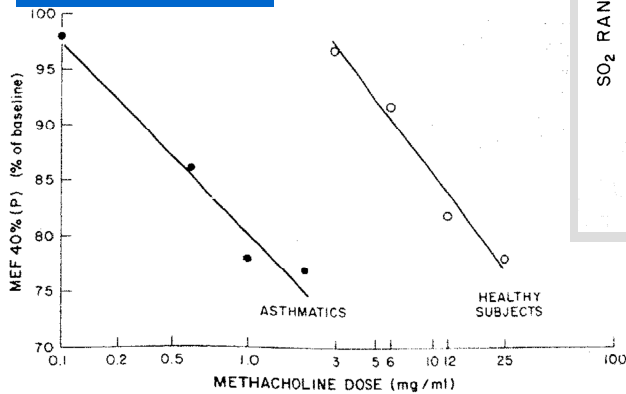


Höhere Empfindlichkeit um Faktor  
 $8,8 / 0,6 = 13$

Data: Sheppard et al. 1980

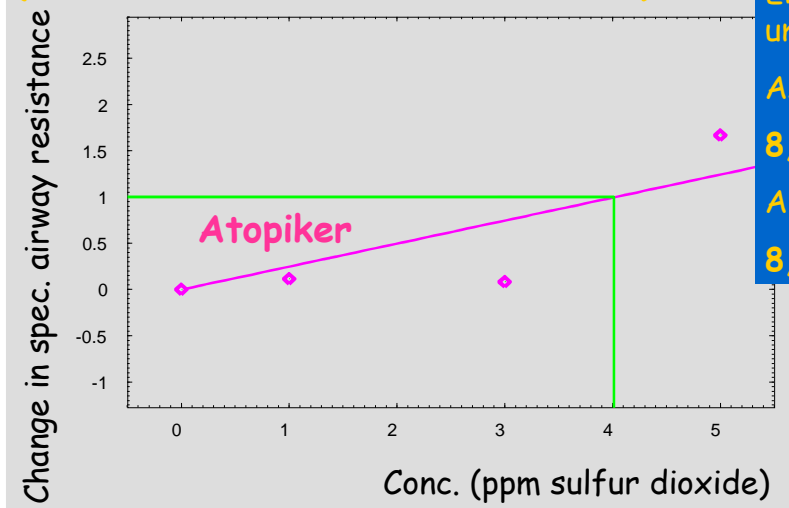
# Methacholin und SO<sub>2</sub>

Höhere Empfindlichkeit um Faktor  
 $20 / 1 = 20$



Data: Witek et al. 1985

## SO<sub>2</sub> und Personen mit Atopien (Ekzem, Neurodermitis)



Höhere  
Empfindlichkeit  
um Faktor

Asthmatiker

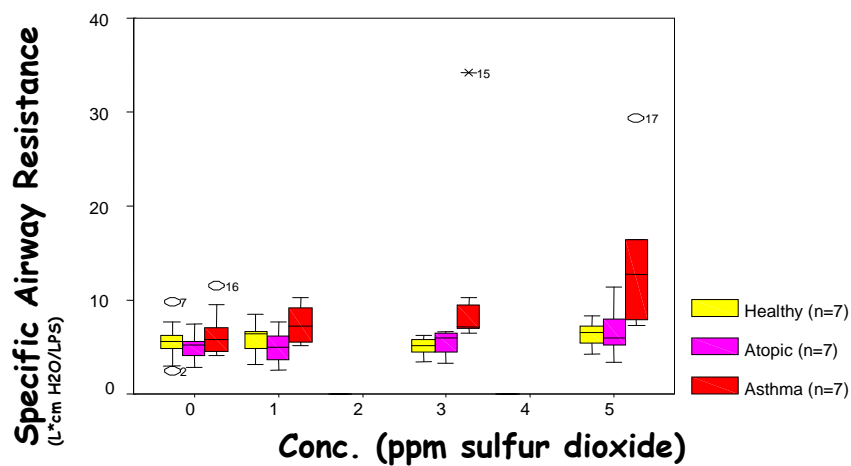
$$8,8 / 0,6 = 13$$

Atopiker

$$8,8 / 4,0 = 2,2$$

BMD  
4.0 ppm

## Exposure to irritants: Bronchoconstriction



## Zusammenfassung

Unterschiede in Ansprechbarkeit/Empfindlichkeit der Atemwege sind bei Asthmatikern vorhanden. Die Quantifizierung wurde für eine geringe Anzahl von Substanzen vorgenommen.

Die Daten sprechen für eine Erhöhung um ein Vielfaches. Der Faktor liegt zwischen 10 und 20. Der default factor von 5 reicht nicht aus.

Unterschiede in Ansprechbarkeit/Empfindlichkeit der Atemwege sind auch bei Atopikern vorhanden. Die Quantifizierung wurde für eine einzige Substanz vorgenommen. Der Wert von 2,2 liegt im Bereich des default factors von 5.

## Systemische Effekte

Vorgehen entsprechend  
Mechanismus

Adverser Effekt	Stoff	Grunderkrankungen
Gewebshypoxie	CO, HCN, H <sub>2</sub> S	koronare Herzerkrankung möglicher Effekt: Angina pectoris Anfall; Herzinfarkt

# Systemische Effekte

Vorgehen entsprechend Stoff

Stoff	Adverser Effekt	Erkrankungen
Anilin	MethHb-Bildung	mit stärkerer Methhb bildung Hämoglobin M, Alkoholiker möglicher Effekt: Angina pectoris Anfall Herzinfarkt; Schlaganfall Anämie, COPD möglicher Effekt: Angina pectoris Anfall Herzinfarkt; Schlaganfall

## ANILINE

### Specific sub-populations

#### Methaemoglobin - direct

#### Methaemoglobin reducing deficiencies

Due to the reduced ability to regenerate haemoglobin from methaemoglobin, it is expected that individuals with methaemoglobin reducing deficiencies are at greater risk from aniline exposure than the general population.

#### Haemoglobin M

Due to their impaired ability to transport oxygen individuals with haemoglobin M are expected to show symptoms at lower methaemoglobin levels than the general population.

#### Methaemoglobin-inducing therapeutics

As several therapeutic agents can promote methaemoglobinemia, individuals currently taking them are at greater risk from aniline exposure than the general population.

## ANILINE

### Specific sub-population

#### Methaemoglobin – indirect

##### Young children (new-borns and infants)

Young children are more susceptible to methaemoglobin-generating chemicals than the general population due to a reduced level of NADH, reduced activity of NADH methaemoglobin reductase, high concentration of foetal haemoglobin and high ventilation rate.

##### Alcohol consumption

As alcohol increases the methaemoglobin-forming potential of aniline or its metabolites by 7-20 fold it is expected that individuals who are intoxicated with alcohol are at greater risk from aniline exposure than the general population. In order to protect this sub-population an additional assessment factor of 10 is recommended.

##### Infections (especially gastrointestinal infections)

As infections, especially gastrointestinal infections, can generate systemic oxidants capable of directly or indirectly oxidising haemoglobin to methaemoglobin, it is expected that individuals with infections are at greater risk from aniline exposure than the general population.

## ANILINE

### Specific sub-population

#### OxygenSupply

##### Pre-existing critical oxygen supply

Individuals with anaemia, coronary artery disease, ischemic heart disease, cyanotic heart defects, insufficient cerebral perfusion and respiratory insufficiency may be less able to tolerate a decrease in oxygen delivery and therefore show symptoms at lower methaemoglobin concentrations. In order to protect this sub-population an additional assessment factor of 3 is recommended.

## Spezifische Untergruppen - systemische Effekte

### Zusammenfassung

1. Es gibt praktisch keine Daten zu dieser Fragestellung.
2. Aussagen beruhen daher auf plausiblen Erwägungen
3. Eine Quantifizierung ist nicht möglich.

## (Hyper)Sensitive Subpopulationen

### Zusammenfassung

- Auswirkungen von Besonderheiten der Verstoffwechslung/renalen Ausscheidung können gut quantifiziert werden (Voraussetzung vorhandene kinetische Grunddaten)
- Auswirkungen von lokal an den Atemwegen angreifenden Stoffen können abgeschätzt und cum grano salis quantifiziert werden.
- Für systemisch wirkende Stoffe kann lediglich eine plausible Betrachtung angestellt werden, welche Personen besonders empfindlich sind. Eine quantifizierende Betrachtung ist nicht möglich.

