

## Young Scientist Toxicology Award

### Ansätze zur Therapieverbesserung bei Vergiftungen mit phosphororganischen Verbindungen

---

TIMO WILLE

INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE DER BUNDESWEHR

Vergiftungen mit phosphororganischen Verbindungen (OP) stehen aufgrund des Einsatzes des Nervenkampfstoffs Sarin im syrischen Bürgerkrieg in 2013 und 2017 sowie dem Einsatz von Nervenkampfstoffen gegen Einzelpersonen in 2017 in Malaysia und 2018 in Großbritannien im medialen Fokus. Weniger bekannt ist, dass durch Vergiftungen mit OP-Pestiziden in Entwicklungs- und Schwellenländern - zumeist in suizidaler Absicht - jährlich mehr als 100.000 Mensch versterben [1]. Es bedarf also sowohl in Kriegs- als auch Friedenszeiten wirksamer therapeutischer Ansätze zur Behandlung dieser schwerwiegenden Vergiftungen. Bei Vergiftungen mit OP kommt es zur kovalenten Bindung des OP-Phosphylrestes an das lebenswichtige Enzym Acetylcholinesterase (AChE) mit Hemmung und konsekutivem Funktionsverlust. Der Neurotransmitter akkumuliert und führt zu einer massiven Überstimulation an muskarinergen und nikotinergen Acetylcholinrezeptoren [2]. Die Kombination aus Bronchorrhoe, Bronchokonstriktion, Lähmung der Atemmuskulatur und Störung des zentralen Atemantriebs führt häufig zum Tod bei OP-Vergiftungen. Die seit mehr als 60 Jahren etablierte Standardtherapie, bestehend aus Atropin als kompetitivem Muskarinrezeptorantagonist und Obidoxim als Reaktivator der OP-gehemmten AChE, erbringt bei einigen Vergiftungen keine entscheidende Verbesserung. Da die Reaktivierung gehemmter AChE die kausale Therapiekomponente darstellt, wurden neu entwickelte Oxime für schwer zu reaktivierende OP-Vergiftungen wie z.B. durch Tabun untersucht [3, 4]. In vitro konnte jedoch keine Überlegenheit zu klinisch etablierten Oximen gezeigt werden. Hier scheint vielmehr die Kombination von Oximen mit überlappenden Reaktivierungsspektren eine sinnvolle Alternative darzustellen [5]. Während Oxime erst bei OP-gehemmter AChE ihre Wirksamkeit entwickeln, haben Scavenger-basierte Therapien den Vorteil pharmakologisch deutlich früher eingreifen zu können. Die Verteilung der OP in die Zielgewebe kann durch Scavenger verhindert und die AChE geschützt werden. Cyclodextrine bilden Einschlussverbindungen mit OP und wurden mit einer reaktiven Gruppe so substituiert, dass OP detoxifiziert werden konnten [6, 7]. Aufgrund des stöchiometrischen Ansatzes wären jedoch hohe Mengen Scavenger zu verabreichen, wenn es sich um Hochdosis-Vergiftungen wie z.B. bei Pestizidvergiftungen in suizidaler Absicht handelt. Um deutlich geringere Scavengerdosen einsetzen zu können, wurden katalytische Bioscavenger untersucht. Die Entwicklung und Produktion von Bioscavengern bakteriellen Ursprungs ist zwar verhältnismäßig einfach, birgt jedoch ein immunogenes Risiko und kann zu einem schnellen Abfall der Plasmakonzentration des Bioscavengers führen [8, 9]. Analog zu den Oximen konnte bisher kein katalytischer Bioscavenger mit allumfassendem Wirkspektrum identifiziert werden – auch hier scheint derzeit eine Kombination von Bioscavengern mit überlappendem Spektrum die praktikabelste Lösung. In der klinischen Toxikologie wird der Einsatz von gefrorenem Frischplasma (FFP) mit stöchiometrischer (AChE und Butyrylcholinesterase) und katalytischer Komponente (Paraoxonase 1) kontrovers diskutiert. Durgeführte *in-vitro*-Studien zeigen, dass FFP einige Nervenkampfstoffe und Pestizide schnell abbauen kann, bei Phosphothioatpestiziden jedoch wirkungslos ist [10, 11]. Diese Heterogenität erschwert die Identifizierung von Patienten, die von einer FFP-Gabe profitieren könnten. Einen weiteren Therapieansatz stellt die

Kombination von stöchiometrischen Scavengern wie AChE und Butyrylcholinesterase aus Blutprodukten in Kombination mit Oximen dar. Dadurch können die stöchiometrischen Scavenger reaktiviert werden und die Kombination therapeutisch als „pseudokatalytischer“ Scavenger eingesetzt werden [12].

Zusammengefasst konnten bisher weder Scavenger noch Oxime mit einem alle OP abbauenden Wirkspektrum entwickelt werden. Vielmehr scheint eine Kombination von Scavengern und/oder Oximen mit komplementären Wirkspektren die vielversprechendste Strategie zu sein.

## Literatur

1. Mew E J., Padmanathan P, Konradsen F et al. (2017) The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15. Systematic review. *Journal of Affective Disorders* 219:93–104. DOI 10.1016/j.jad.2017.05.002
2. Elsinghorst P W., Worek F, Thiermann H, Wille T (2013) Drug development for the management of organophosphorus poisoning. *Expert Opin. Drug Discov.* 8(12):1467–1477. DOI 10.1517/17460441.2013.847920
3. Wille T, Ekström F, Lee J-C, Pang Y-P, Thiermann H, Worek F (2010) Kinetic analysis of interactions between alkylene-linked bis-pyridiniumaldoximes and human acetylcholinesterases inhibited by various organophosphorus compounds. *Biochem. Pharmacol.* 80(6):941–946. DOI 10.1016/j.bcp.2010.05.022
4. Worek F, Bierwisch A, Wille T, Koller M, Thiermann H (2012) Kinetic interactions of a homologous series of bispyridinium monooximes (HGG oximes) with native and phosphorylated human acetylcholinesterase. *Toxicol. Lett.* 212(1):29–32. DOI 10.1016/j.toxlet.2012.04.018
5. Worek F, Koller M, Thiermann H, Wille T (2016) Reactivation of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase by obidoxime, HI-6 and obidoxime+HI-6. Kinetic in vitro study with simulated nerve agent toxicokinetics and oxime pharmacokinetics. *Toxicology* 350-352:25–30. DOI 10.1016/j.tox.2016.05.001
6. Wille T, Tenberken O, Reiter G et al. (2009) Detoxification of nerve agents by a substituted beta-cyclodextrin. Application of a modified biological assay. *Toxicology* 265(3):96–100. DOI 10.1016/j.tox.2009.09.018
7. Worek F, Seeger T, Zengerle M, Kubik S, Thiermann H, Wille T (2014) Effectiveness of a substituted  $\beta$ -cyclodextrin to prevent cyclosarin toxicity in vivo. *Toxicol. Lett.* 226(2):222–227. DOI 10.1016/j.toxlet.2014.02.010
8. Wille T, Scott C, Thiermann H, Worek F (2012) Detoxification of G- and V-series nerve agents by the phosphotriesterase OpdA. *Biocatal. Biotransfor.* 30(2):203–208. DOI 10.3109/10242422.2012.661724
9. Worek F, Thiermann H, Wille T (2016) Catalytic bioscavengers in nerve agent poisoning. A promising approach? *Toxicol. Lett.* 244:143–148. DOI 10.1016/j.toxlet.2015.07.012
10. Wille T, Thiermann H, Worek F (2014) In vitro kinetics of nerve agent degradation by fresh frozen plasma (FFP). *Arch. Toxicol.* 88(2):301–307. DOI 10.1007/s00204-013-1130-5
11. Wellen J von der, Bierwisch A, Worek F, Thiermann H, Wille T (2016) Kinetics of pesticide degradation by human fresh frozen plasma (FFP) in vitro. *Toxicol. Lett.* 244:124–128. DOI 10.1016/j.toxlet.2015.07.014
12. Wille T, Wellen J von der, Thiermann H, Worek F (2016) Pseudocatalytic scavenging of the nerve agent VX with human blood components and the oximes obidoxime and HI-6. *Arch. Toxicol.* DOI 10.1007/s00204-016-1776-x