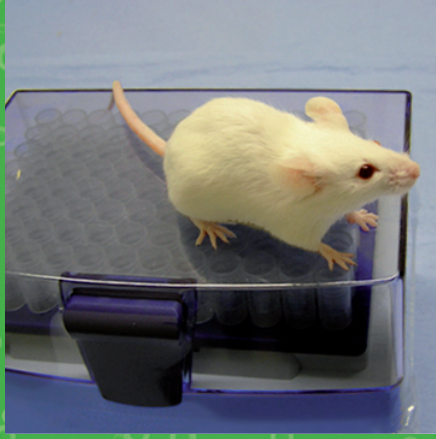
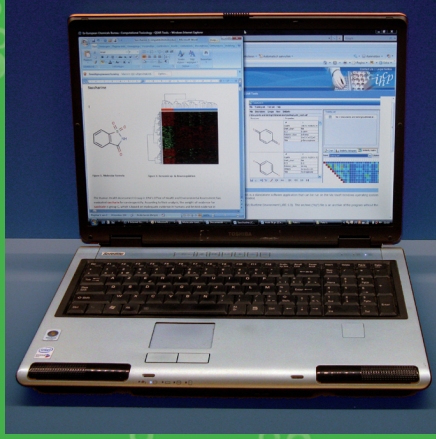




TOXICOLOGIESTUDIES IN EVOLUTIE

KENNISMAKING MET HET TOXICOLOGISCH ONDERZOEK IN VIVO, IN VITRO EN IN SILICO

*Koen Van Deun
Philippe Vanparys*

Van Deun, Koen – Toxicologiestudies in evolutie / Koen Van Deun;
Geel: Campinia Media vzw, 2009;
278 p; index; 25 cm; gelijmd.
ISBN: 978.90356.1237.2; NUR 120.

Wettelijk depot België: D/2009/3941/3

Campinia Media vzw
Kleinhoefstraat 4
B – 2440 – GEEL (Belgium)

Tel.: (+32) 014/59 09 59
Fax: (+32) 014/59 03 44
e-Mail: <info@campiniamedia.be>
URL: <www.campiniamedia.be>

Copyright 2009: No part of this book may be reproduced in any form, by print, photoprint, microfilm or any other means without written permission of the publisher.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, print, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Inhoudstabel

Inhoudstabel	1
Dankwoord.....	6
Algemene inleiding	7
1. Domeinen, principes en mechanismen.....	9
1.1. Vroege historiek.....	9
1.2. Latere toepassingsdomeinen van de toxicologie	12
1.3. Mechanisme van toxiciteit.....	16
1.3.1. Expositiefase	17
1.3.2. Kinetische fase	18
1.3.3. Dynamische fase	23
1.4. Biotransformatieprocessen in het lichaam.....	30
1.4.1. Fase I reacties.....	31
1.4.2. Fase II reacties	34
1.4.3. Belangrijke factoren voor biotransformatiereacties	37
1.4.4. Inductie en inhibitie van enzymsystemen	40
1.5. Farmaco- of toxicokinetische toepassingen	42
1.5.1. Inleiding	42
1.5.2. Concentratietingen	43
1.5.3. Afgeleide parameters	47
1.6. Referenties	50
2. Klinische, analytische en forensische toxicologie.....	51
2.1. Veel voorkomende vergiftigingen	51
2.1.1. Soorten oproepen en productgroepen	51
2.1.2. Voorbeelden van gevaarlijke producten	55

Toxicologiestudies in evolutie

2.1.3. Fasen van intoxicatie	58
2.2. Preventie van absorptie	59
2.3. Diagnose en behandeling van ernstige intoxicaties.....	62
2.3.1. Stabilisatie.....	62
2.3.2. Eerste inschatting van de intoxicatie	63
2.3.3. Eerste diagnose en behandeling.....	64
2.3.4. Laboratoriumonderzoek op serum of urine	66
2.3.5. Andere laboratoriumonderzoeken	70
2.3.6. Behandeling met antidota, chelatoren of antistoffen	72
2.4. Eliminatietechnieken en opvolging	74
2.4.1. Eliminatietechnieken	74
2.4.2. Resolutie	77
2.5. Therapeutische drugmonitoring (TDM).....	77
2.6. Forensische toxicologie.....	80
2.6.1. Methodiek	80
2.6.2. Voorbeelden.....	81
2.7. Referenties.....	83
3. Toxicologiestudies.....	85
3.1. Toxicologiestudies voor de veiligheid van de mens	85
3.1.1. Vermindering, verfijning en vervanging	86
3.1.2. Validatieproces van alternatieve methoden	86
3.1.3. Regulatorische goedkeuring	89
3.1.4. Acute toxiciteitsstudies.....	90
3.1.4.1. <i>In vivo</i> tests.....	90
3.1.4.2. <i>In vitro</i> tests.....	92
3.1.5. (Sub)chronische toxiciteit (Repeated dose toxicity).....	98

Toxicologiestudies in evolutie

3.1.5.1. <i>In vivo</i> tests	98
3.1.5.2. <i>In vitro</i> tests	100
3.1.6. Genetische toxiciteit.....	103
3.1.6.1. Standaard testmethoden.....	104
3.1.6.2. Vroegere testmethoden.....	112
3.1.6.3. Extra testmethoden	113
3.1.6.4. Screeningstesten	117
3.1.7. Lokale tolerantie	119
3.1.7.1. Huidcorrosie en irritatie.....	119
3.1.7.2. Oogirritatie en –corrosie.....	127
3.1.7.3. Sensitizatietesten	135
3.1.7.4. Fototoxiciteit	137
3.1.8. Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit	139
3.1.8.1. Klassieke studies	140
3.1.8.2. Alternatieve studies	145
3.1.8.3. Andere <i>ex vivo</i> reproductietoxiciteitstests.....	150
3.1.9. Carcinogeniciteit	151
3.1.9.1. Inleiding.....	155
3.1.9.2. Klassieke kankerstudies	156
3.1.9.3. Alternatieve kankerstudies	159
3.1.10. Farmaco- en toxicokinetiek.....	161
3.1.10.1. Klassieke studies	161
3.1.10.2. Alternatieve studies	163
3.1.11. Het zebravisje.....	164
3.2. Ecotoxicologiestudies	166
3.2.1. Toxiciteit in aquatisch milieu.....	167

Toxicologiestudies in evolutie

3.2.2. Effecten op terrestrische organismen.....	171
3.2.3. Uiteindelijk lot en gedrag in het milieu.....	174
3.3. Andere methoden.....	177
3.3.1. <i>In silico</i> en Cross-over methoden	177
3.4. Referenties.....	180
4. Toepassingsdomeinen.....	183
4.1. Geneesmiddelen	183
4.1.1. Standaard onderzoek van geneesmiddelen	183
4.1.2. Klinisch onderzoek of klinische ontwikkeling	184
4.1.3. Preklinisch onderzoek of preklinische ontwikkeling.....	185
4.1.4. Extra onderzoek voor geneesmiddelen.....	187
4.1.4.1. Farmacologisch onderzoek.....	188
4.1.4.2. Chemisch/farmaceutisch onderzoek.....	189
4.1.4.3. Afwijkingen van het prefase I pakket	191
4.2. Vergelijking met cosmetica.....	191
4.2.1. Richtlijnen voor toxicologisch onderzoek.....	192
4.3. Chemicaliën.....	194
4.3.1. Richtlijnen voor registratie van chemicaliën	194
4.3.2. Hazard assessment (HA).....	198
4.3.2.1. Toxicologische informatie	198
4.3.3. Ecotoxicologische informatie	201
4.3.4. Exposure assessment (EA) & Risk characterisation (RC).....	204
4.4. Bestrijdingsmiddelen.....	209
4.4.1. Inleiding: definitie en indeling	209
4.4.2. Richtlijnen voor bestrijdingsmiddelen.....	211
4.4.3. Richtlijnen voor toxicologisch onderzoek van een gewasbeschermingsmiddel ..	211

Toxicologiestudies in evolutie

4.4.4. Richtlijnen voor ecotoxicologisch en residu-onderzoek van een gewasbeschermingsmiddel.....	213
4.4.5. Richtlijnen voor inschatting van blootstelling.....	214
4.4.6. Eindpunten en grenswaarden	214
4.5. Werkplaatstoxicologie (occupational toxicology).....	216
4.6. Etikettering en klassificatie van gevaarlijke producten.....	217
4.6.1. Gevarensymbolen.....	217
4.7. Globaal harmonisatie systeem (GHS)	220
4.8. Referenties	224
Bijlage 1: Opzoekbronnen voor toxicologie	227
Bijlage 2: R- en S-zinnen	233
Bijlage 3: Lijst van H- en P-zinnen.....	243
5. Afkortingenlijst.....	255
6. Index	263