

Wechselwirkungen

zwischen Partydrogen und
antiretroviralen Medikamenten

Tibor Harrach

Im Auftrag der Deutschen Aidshilfe

Stand: August 2002

Tibor Harrach
Lettestraße 3
10437 Berlin

fon: 030 – 4486759 e-mail: tibor.harrach@snafu.de

URL: <http://www.eve-rave.net/abfahrer/download/eve-rave/bericht129.pdf>

1	<u>EINLEITUNG.....</u>	6
2	<u>GRUNDBEGRIFFE.....</u>	8
3	<u>PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN.....</u>	10
3.1	GRUNDLAGEN PHARMAKODYNAMISCHER INTERAKTIONEN.....	10
3.1.1	SYNERGISTISCHE EFFEKTE.....	10
3.1.2	ANTAGONISTISCHE EFFEKTE.....	11
3.1.3	KOMBINATIONSPRÄPARATE.....	12
3.2	PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN VON PARTYDROGEN.....	12
3.2.1	PARTYDROGEN UND MAO-HEMMER.....	12
3.2.2	PARTYDROGEN UND BETABLOCKER.....	13
3.2.3	PARTYDROGEN UND HYPERTHERMIE AUSLÖSENDE MEDIKAMENTE.....	14
3.2.4	PARTYDROGEN UND MEDIKAMENTE MIT PSYCHOTROPEN NEBENWIRKUNGEN.....	15
3.2.5	INHALIERBARE NITRITE UND PHOSPHODIESTERASE-HEMMER.....	16
4	<u>PHARMAKOKINETISCHE GRUNDLAGEN.....</u>	18
4.1	PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER.....	19
4.1.1	SYSTEMISCHE VERFÜGBARKEIT.....	19
4.1.2	BIOVERFÜGBARKEIT.....	19
4.1.3	VERTEILUNGSVOLUMEN.....	20
4.1.4	CLEARANCE.....	20
4.1.5	HALBWERTSZEIT.....	20
4.1.6	Q ₀ -WERT.....	20
4.1.7	NICHTLINEARE PHARMAKOKINETIK.....	20
4.1.8	KUMULATION.....	21
4.1.9	STEADY-STATE.....	21
4.2	SUBSTANZ-GEBRAUCHER BEI ORGANSCHÄDEN.....	21
4.2.1	HERZINSUFFIZIENZ.....	21
4.2.2	NIERENINSUFFIZIENZ.....	22
4.2.3	LEBERINSUFFIZIENZ.....	22
4.2.4	ERKRANKUNGEN DES MAGEN-DARM-TRAKTES.....	23
5	<u>PHARMAKOKINETISCHE INTERAKTIONEN.....</u>	24
5.1	WECHSELWIRKUNGEN BEI DER RESORPTION UND VERTEILUNG.....	24
5.1.1	MAGEN-DARM-PASSAGE.....	24
5.1.2	MOLEKÜLPUMPEN.....	24
5.1.3	VERDRÄNGUNG AUS DER PLASMAEWEISSBINDUNG.....	25
5.2	WECHSELWIRKUNGEN BEI DER ELIMINATION.....	25
5.3	WECHSELWIRKUNGEN BEI DER BIOTRANSFORMATION.....	25
5.3.1	BIOTRANSFORMATION.....	25
5.3.2	DAS CYTOCHROM-P-450-ENZYSYSTEM.....	26
5.3.3	VORHERSAGBARKEIT VON INTERAKTIONEN BEI DER BIOTRANSFORMATION.....	27

6 PHARMAKOGENETISCHE ASPEKTE DER METABOLISIERUNG..... 31

6.1	PHARMAKOGENETIK.....	31
6.2	GENETISCHE GRUNDLAGEN.....	31
6.3	DER FLUSS DER GENETISCHEN INFORMATION.....	32
6.4	GENETISCHE VERSCHIEDENHEIT.....	33
6.5	GENETISCHE POLYMORPHISMEN.....	34
6.5.1	URSACHEN FÜR GENETISCHE POLYMORPHISMEN.....	34
6.5.2	VARIABILITÄT VON SUBSTANZWIRKUNGEN DURCH GENETISCHE POLYMORPHISMEN.....	34
6.5.3	GENETISCHE POLYMORPHISMEN BEI BIOTRANSFORMATIONSENZYMEN.....	35
6.5.4	PHÄNOTYPISCHE KONSEQUENZEN POLYMORPHER BIOTRANSFORMATIONSENZYME.....	36
6.5.5	DIAGNOSE VON POLYMORPHISMEN BEI BIOTRANSFORMATIONSENZYMEN.....	36
6.5.6	METHODEN ZUR GENOTYPISIERUNG: PCR UND DNA-CHIPS.....	37
6.5.7	WEITERE EINSATZMÖGLICHKEITEN VON PCR UND DNA-CHIPS.....	37
6.5.8	KLINISCH RELEVANTE POLYMORHISMEN BEI CYP-P-450-ENZYMEN.....	39

7 DIE ANTIRETROVIRALE THERAPIE..... 42

7.1	ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE.....	42
7.2	PHARMAKOKINETIK DER ANTIRETROVIRALEN WIRKSTOFFE.....	42
7.2.1	NUCLEOSIDISCHEN-REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN (NRTI).....	42
7.2.2	NUKLEOTIDISCHE REVERSE TRANSKRIPTASE INHIBITOREN (NTRTI).....	43
7.2.3	NICHT-NUCLEOSIDISCHEN-REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN (NNRTI).....	43
7.2.4	HIV-PROTEASEHEMMER (PI).....	43
7.3	VORHERSAGE PHARMAKOKINETISCHER INTERAKTIONEN MIT PARTYDROGEN.....	46

8 ECSTASY..... 47

8.1	WIRKMECHANISMEN.....	47
8.2	WIRKUNGEN.....	47
8.3	RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN.....	48
8.3.1	AKUTE (VORÜBERGEHENDE) NEBENWIRKUNGEN.....	48
8.3.2	TODESFÄLLE.....	48
8.3.3	LEBERSCHADEN DURCH ECSTASY?.....	48
8.3.4	PSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN DURCH ECSTASY?.....	49
8.3.5	NEUROTOXIZITÄT DURCH ECSTASY?.....	49
8.4	PHARMAKOKINETIK VON ECSTASY.....	51
8.5	ECSTASY METABOLISIERENDE CYTOCHROM-P-450-ENZYME.....	53
8.6	ECSTASY-INTERAKTIONEN.....	54
8.6.1	FALL 1: TOD NACH ECSTASY UND RITONAVIR BEI EINEM LEBERSCHADEN.....	54
8.6.2	FALL 2: ECSTASY, GHB UND HIV-PROTEASEHEMMER.....	56
8.7	SCHWÄCHT ECSTASY DAS IMMUNSYSTEM?.....	56

9	KOKAIN	58
9.1	KOKAIN ALS POSITIVER VERSTÄRKER	58
9.2	WIRKMECHANISMUS	58
9.3	RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN	59
9.3.1	AKUTE PHYSISCHE UND PSYCHISCHE KOKAIN-WIRKUNGEN	59
9.3.2	WIRKUNGEN BEI CHRONISCHER ANWENDUNG	59
9.3.3	TODESFÄLLE DURCH KOKAINÜBERDOSIS	59
9.4	PHARMAKOKINETIK VON KOKAIN	60
9.4.1	RESORPTION BEI UNTERSCHIEDLICHEN APPLIKATIONS-FORMEN	60
9.4.2	VERTEILUNG	62
9.4.3	METABOLISIERUNG UND ELIMINATION	64
9.5	KOKAIN-INTERAKTIONEN	65
9.5.1	PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN	65
9.5.2	PHARMAKOKINETISCHE INTERAKTIONEN	66
9.6	KOKAIN UND AIDS	66
10	SPEED	68
10.1	WIRKMECHANISMUS	68
10.2	WIRKUNGEN	68
10.3	RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN	69
10.3.1	AKUTE NEBENWIRKUNGEN	69
10.3.2	AKUTE ÜBERDOSIERUNG	69
10.3.3	RISIKEN BEI CHRONISCHEM GEBRAUCH	69
10.4	PHARMAKOKINETIK DER AMPHETAMINE	70
10.4.1	AMPHETAMIN	70
10.4.2	METHAMPHETAMIN	70
10.5	AMPHETAMIN-INTERAKTIONEN	72
10.6	AMPHETAMIN UND AIDS	72
11	PSYCHEDELISCHE TRYPTAMINE	73
11.1	WIRKUNGSMECHANISMUS	73
11.2	RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN	73
11.3	PHARMAKOKINETIK DER TRYPTAMINE	74
11.3.1	LSD	74
11.3.2	PSILOCYBINHALTIGE PILZE	74
11.4	TRYPTAMIN-INTERAKTIONEN	75
11.4.1	PSYCHEDELIKA UND ANTIRETROVIRALE MEDIKAMENTE ODER PSYCHOPHARMAKA	75
11.4.2	DRUG-SET-SETTING	76
11.4.3	PSYCHEDELIKA BEI PSYCHISCHEN ODER PSYCHIATRISCHEN PROBLEMLAGEN	76
11.4.4	PSYCHISCHEN ODER PSYCHIATRISCHEN PROBLEMLAGEN BEI HIV UND AIDS	76
11.4.5	OPTIONEN DER ART BEI PSYCHIATRISCHER KOMORBIDITÄT	77
12	FÖRDERT DROGENKONSUM DIE PROGRESSION ZU AIDS?	78

13	PARTYLEBEN UNTER ART.....	79
13.1	COMPLIANCE UND THERAPIEMÜDIGKEIT.....	79
13.2	RESISTENZENTWICKLUNG BEI THERAPIEUNTERBRECHUNGEN.....	79
13.3	THERAPIE-UNTERBRECHUNGEN.....	80
13.4	STRUKTURIERTER THERAPIEPAUSEN.....	80
13.5	GRÜNDE FÜR MANGELNDE COMPLIANCE IM PARTY-SETTING.....	82
13.6	WEITERE RISIKOFAKTOREN IM PARTYSETTING.....	82
14	PHARMAKOKINETIK IN DER KLINISCHEN PRÜFUNG.....	84
14.1	PHASE-I-STUDIE.....	85
14.2	PHASE-II-STUDIE.....	85
14.3	PHASE-III-STUDIEN.....	85
14.4	POPULATIONS-PHARMAKOKINETIK.....	85
14.5	PHASE-IV-STUDIEN.....	86
14.6	KONSEQUENZEN BEI AUFGEDECKTEN INTERAKTIONSMÖGLICHKEITEN.....	86
14.7	EVIDENZBEWERTUNG.....	87
15	PHARMAKOEPIDEMIOLOGIE.....	88
15.1	STUDIENDESIGN.....	89
15.1.1	INITIIERUNG PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHER STUDIEN.....	89
15.1.2	GENERIERUNG VON HYPOTHESEN.....	89
15.1.3	FORMULIERUNG DER „ENDPUNKTE“.....	90
15.1.4	WAHL DER STUDIENFORM.....	90
15.1.5	DOKUMENTATION UND STUDIENABLAUF.....	91
15.1.6	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	91
15.1.7	STUDIENBEGLEITUNG.....	91
15.1.8	STUDIENAUSWERTUNG UND INTERPRETATION.....	91
15.2	STUDIENFORMEN.....	92
15.2.1	KASUISTIKEN.....	92
15.2.2	SPONTANERFASSUNG.....	92
15.2.3	BEVÖLKERUNGSBEZOGENE KORRELATION.....	92
15.2.4	QUERSCHNITTSSTUDIEN.....	93
15.2.5	FALL-KONTROLL-STUDIEN.....	93
15.2.6	KOHORTENSTUDIEN.....	93
15.2.7	QUASI-EXPERIMENTELLE STUDIEN.....	94
15.2.8	STUDIEN MIT EXPERIMENTELLEM ANSATZ.....	94
16	EPIDEMIOLOGIE IM DROGENBEREICH.....	96
16.1	ZIELE EPIDEMIOLOGISCHER FORSCHUNG IM DROGENBEREICH.....	96
16.2	ERKENNTNISQUELLEN.....	96
16.2.1	KRIMINALSTATISTIKEN.....	96
16.2.2	DROGEN-TODESFALLSTATISTIKEN.....	96
16.2.3	BEVÖLKERUNGSUMFRAGEN.....	96
16.2.4	EBIS- UND SEDOS-DOKUMENTATIONS-SYSTEME.....	97
16.3	LIMITATIONEN IN DER DROGEN-EPIDEMIOLOGIE.....	97
16.4	BEWEISKRÄFTIGE INTERAKTIONSFORSCHUNG IM ILLEGALEN BEREICH?.....	98
17	INFORMATIONSQLLEN ZU INTERAKTIONEN.....	99
18	FAZIT.....	101
19	ABKÜRZUNGEN.....	107
20	LITERATUR.....	108

1 Einleitung

Der Techno- und Partyszene gehören selbstverständlich auch Menschen mit HIV und AIDS an. Diese Gruppe gebraucht einerseits – wie viele Partygänger – legale und illegale psychoaktive Substanzen, die in diesem Setting als Partydrogen bezeichnet werden. Andererseits erhalten viele HIV-positive Partygänger eine antiretrovirale Therapie (ART) sowie Arzneimittel gegen opportunistische Infektionen bzw. gegen bestimmte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerz, und psychische Beschwerden. Daraus ergeben sich viele Möglichkeiten von unerwünschten Wirkungen einschließlich Substanz-Wechselwirkungen (Interaktionen). Dem hohen Informationsbedürfnis der Betroffenen stehen relativ wenig solides Wissen und z.T. widersprüchliche Aussagen bezüglich der Bedeutung und gesundheitlichen Risiken von Interaktionen zwischen den Partydrogen und antiretroviralen Wirkstoffen gegenüber.

Die meisten Publikationen zu dieser Thematik stützen sich auf theoretische Überlegungen oder in-vitro („im Reagenzglas“) Untersuchungen und daraus abgeleiteten Aussagen oder auf sehr wenige in medizinischen Fachzeitschriften beschriebene Einzelfallberichte, darunter ein Todesfall aus dem Jahr 1996: Philip Kay wurde mit dem HIV-Proteasehemmer Ritonavir (Norvir®) behandelt und verstarb nach der Einnahme von zweieinhalb Ecstasy-Tabletten. Der MDMA-Blutspiegel entsprach ungefähr dem, der nach der Einnahme von 22 Ecstasy-Tabletten zu erwarten gewesen wäre. Daher wurde eine Substanz-Interaktion als mögliche Todesursache in Betracht gezogen, der zu Grunde liegende Pathomechanismus konnte zunächst allerdings nicht vollständig aufgeklärt werden. Trotzdem wurden Empfehlungen für unter Ritonavir-Behandlung stehende HIV-Patienten pauschal im Sinne eines absoluten Vermeidungsverhaltens gegenüber von Partydrogen formuliert.

Die Nachricht über die „tödliche Interaktion“ wurde in den Szenemedien und auch in den Massenmedien z.T. in reißerischer Form verbreitet (Der Spiegel 1997; Concar 1997). Dies führte einerseits zu einer Sensibilisierung der Patienten und Fachöffentlichkeit bezüglich der Interaktions-Thematik, andererseits aber auch zu einer Verunsicherung der Betroffenen. Verstärkt wurden die Verunsicherungen durch die anfänglich ignorante Haltung der Herstellerfirma Abbott, die sich in folgender Aussage eines Firmenvertreters widerspiegelt: *„Abbott hat keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Ritonavir und irgendeiner illegalen Substanz, einschließlich Ecstasy durchgeführt [...] weil illegale Drogen nie sicher zu benutzen sind, wird Abbott ihre Benutzung unter keinen Umständen billigen“* (Mirken, 1997). Auch als Folge solchen Desinteresses eines pharmazeutischen Herstellers gegenüber den vitalen Bedürfnissen und Lebensgewohnheiten seiner Zielgruppe unterbrechen viele HIV-Patienten aus Furcht vor lebensgefährlichen Wechselwirkungen in Perioden intensiven Partylebens einschließlich Drogengebrauchs ihre ART. Die möglichen negativen Auswirkungen eines solchen "Therapieurlaubs" wie z.B. die Gefahr einer Resistenzbildung der HI-Viren gegenüber antiretroviralen Medikamenten werden dabei in Kauf genommen (Harrach 2001).

Mit Beiträgen in Szenemedien, Broschüren, Fachvorträgen und Seminarveranstaltungen für Szenemultiplikatoren wurde und wird einerseits versucht, die Partydrogengebraucher unter den HIV-Patienten objektiv bezüglich des sie betreffenden Interaktionsgeschehens zu informieren sowie die realen Probleme im Zusammenhang mit ART und Partyleben auszuloten (Harrach 1998, Helmut 2000, Gölz 2000 u. 2001, Deutsche Aidshilfe 2001). Andererseits wurden seitens der pharmazeutischen Industrie bis heute keine Studien bezüglich der Interaktionen zwischen ihren antiretroviralen Wirkstoffen und den szeneüblichen Partydrogen durchgeführt bzw. publiziert. Im Gegensatz zu den Aussagen eines Herstellers (Gözl 2001 für Bristol-Myers Squibb) sind kontrollierte Studien mit verkehrsfähigen (Amphetamin u. Kokaïn) und nicht verkehrsfähigen Betäubungsmitteln (Ecstasy, LSD u. Psilocybin) im Rahmen der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften prinzipiell möglich, wenn auch ihre Durchführung administrativ erschwert wird. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

(BfArM) als zuständige Behörde hat sich der Problematik bereits geöffnet (Poethko-Müller 2001) und selbst die christdemokratische Opposition im Deutschen Bundestag hat in einer parlamentarischen Anfrage ihr Interesse an dieser Interaktionsthematik artikuliert (Hüppe et al. 1999). Jetzt ist es Sache der Industrie, endlich entsprechende Studien vorzubereiten, Genehmigungen zu beantragen, deren Durchführung zu finanzieren und die Resultate zu verbreiten.

Die vorliegende Ausführung "Partydrogen und antiretrovirale Therapie" beschreibt und erklärt zunächst die bekannten und klinisch relevanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Partydrogen und Arzneimitteln. Anschließend werden pharmakokinetische Vorgänge der Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung (Metabolisierung) und Ausscheidung beschrieben und Interaktionsmöglichkeiten aufgezeigt. Die Bedeutung von Organschäden für pharmakokinetischen Vorgänge und die daraus resultierende Risiken werden erklärt. Der Schwerpunkt liegt auf dem für die Substanz-Metabolisierung entscheidenden Cytochrom-P-450 (CYP) Enzymsystem einschließlich der bei diesen Enzymen auftretenden genetischen Polymorphismen. Es wird der Frage nachgegangen, inwieweit individuelle (genetische) Faktoren die Verteilung, Verstoffwechslung und das Interaktionsgeschehen beeinflussen und gesundheitliche Risiken mit bestimmen. Die Partydrogen Ecstasy, Kokain, Speed (Amphetamin und Methamphetamin) und psychedelische Tryptamine (LSD u. psilocybinhaltige Pilze) werden hinsichtlich Wirkungen, Nebenwirkungen und Kinetik beschrieben. Der aktuelle Wissensstand zu den Wechselwirkungen zwischen Partydrogen und antiretroviralen Arzneistoffen bzw. anderen Medikamenten wird dargelegt und bewertet. Abschließend werden Möglichkeiten und Grenzen von Interaktionsforschung im Rahmen von klinischen Studien und verschiedene epidemiologische Studiendesigns aufgezeigt.

Die Frage, in wie weit bei HIV-infizierten Menschen der Konsum von Drogen die Progression zu AIDS beschleunigt und welche Auswirkungen Partyleben auf die Resistenz-Entwicklung gegenüber antiretroviralen Arzneistoffen hat, ist von zentraler Bedeutung für die Betroffenen. Die Risiken von Partyleben unter ART werden aber bei weitem nicht nur von medizinisch-naturwissenschaftlichen Faktoren beeinflusst, vielmehr lässt sich die gesundheitliche Situation der HIV-positiven Partypeers vor allem durch organisatorische und strukturelle Maßnahmen in ihren Lebenswelten und durch die Unterstützung sozialer Gruppenzusammenhänge verbessern. Die Umsetzung solcher lebensweltbezogener Präventionsansätze dürften schließlich auch zu einem Rückgang der Neu- bzw. Reinfektionen mit HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten im Zusammenhang mit Partyleben und Drogenkonsum führen.

2 Grundbegriffe

Unerwünschte Substanzwirkungen oder **Nebenwirkungen** sind unerwünschte Ereignisse, die durch eine Substanz zumindest mit-**verursacht** werden einschließlich Interaktionen und Folgen von Überdosierung.

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“

Gustav Kuschinsky

Wechselwirkungen zwischen Substanzen können immer dann auftreten, wenn mehrere Fremdstoffe (Xenobiotika) wie Arzneistoffe, Drogen-Wirkstoffe, bestimmte Nahrungsmittel-Bestandteile und/oder Umwelt-Chemikalien durch zeitnahe Applikation sich gleichzeitig im Körper befinden. Daraus können sowohl synergistische (verstärkende) als auch antagonistische (und damit sich abschwächende) Effekte resultieren. Eine klinische Relevanz besitzen Wechselwirkungen besonders dann, wenn sie zu einer deutlich abgeschwächten Wirkung eines Arzneimittels führen oder toxische Nebenwirkungen verstärken. Unterschieden wird prinzipiell in pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen. Besteht ein detailliertes Wissen zu pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen, lassen sich einige Interaktionen theoretisch vorhersagen.

Die **Pharmakodynamik** befasst sich mit der Wirkung von Substanzen an den Wirkorten und der damit verbundenen Beeinflussung von Körperfunktionen.

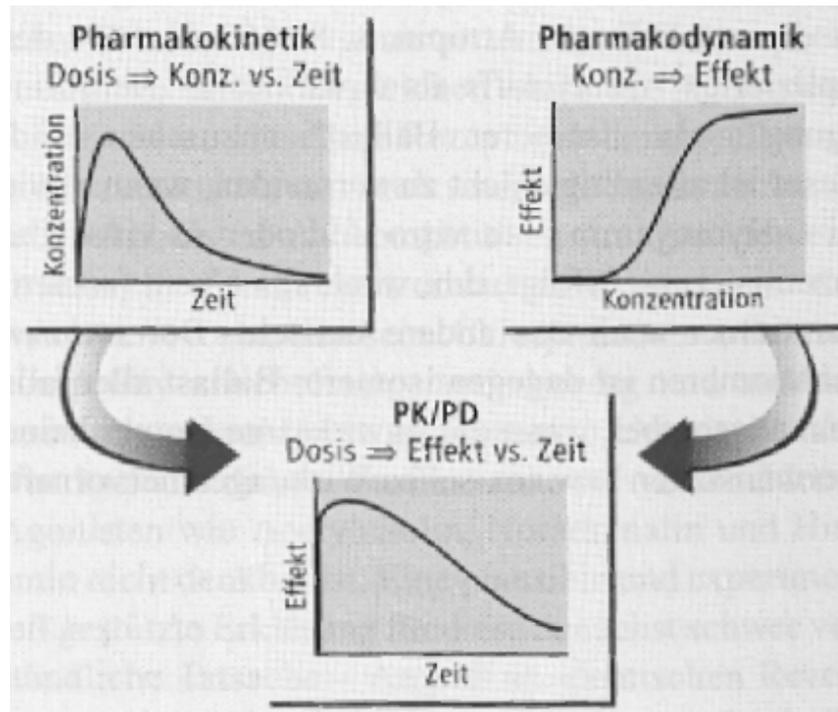
Pharmakodynamik = Wirkung der Substanz auf den Organismus

Die **Pharmakokinetik** untersucht das Schicksal der Wirkstoffe im Organismus und beschreibt die damit verbundenen Konzentrationsveränderungen der Wirkstoffe im Körper in Abhängigkeit von der Zeit. Dabei werden die Resorption, die Verteilung, die Metabolisierung (Veränderungen der Molekülstruktur) und Ausscheidung der Wirkstoffe betrachtet.

Pharmakokinetik = Wirkung des Organismus auf die Substanz

Verknüpfung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

In der Vergangenheit hat man Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Wirkstoffs unabhängig voneinander beschrieben. Die neue Disziplin Pharmakokinetik/Pharmacodynamic-Modeling (PK/PD-Modeling) befasst sich nun damit, beide Teilgebiete miteinander zu verbinden und somit die zeitabhängige Wirkung zu beschreiben. PK/PD-Modeling führt zu einem verbesserten Verständnis der Arzneimittelwirkung. Insbesondere im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneimittel kann ein PK/PD-Modeling dazu beitragen, entscheidungen zur Dosisfindung zu beschleunigen. Es soll zukünftig auch einen Beitrag zur Findung eines individuellen Dosisregimes leisten (Mutschler Seite 86).



aus Mutschler, Seite 86

Abbildung 1: Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: In der Pharmakokinetik werden Konzentrationsverläufe in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet und in Konzentrations-Zeit-Kurven (meist Plasmaspiegelkurven) dargestellt. In der Pharmakodynamik wird in Dosis-Wirkungs-Kurven die Stärke eines Effekts in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis beschrieben. Wird die Dosis logarithmisch auf der Abszisse und die Stärke des Effekts linear auf der Ordinate aufgetragen, erhält man meist eine S-förmige (sigmoide) Kurve. PK/PD-Modeling beschreibt die zeitabhängige Veränderung eines Substanz-Effekts¹.

Die **Pharmakogenetik** versucht, individuelle Unterschiede in der Wirkung von Pharmaka mit genetischen Faktoren in Zusammenhang zu bringen.

¹ Eine sehr anschauliche Art von PD/PK-Modeling betreiben Drogengebraucher, die nach Substanzapplikation (z.B. der Einnahme einer Ecstasy-Tablette), den Verlauf der Rauschwirkung auf ihrer Uhr mitverfolgen.

3 Pharmakodynamische Interaktionen

Die Pharmakodynamik ist die Lehre von den Substanzwirkungen am Wirkort. Wo, wie und warum wirkt eine Substanz auf den Organismus? Pharmakodynamik beschäftigt sich mit folgenden Aspekten (Mutschler Seite 60):

- ◆ Art der Wirkung: Wirkprofil, Wirkqualität, Struktur-spezifischen und Struktur-unspezifischen Wirkungen.
- ◆ Wirkmechanismus
- ◆ Ort der Wirkung
- ◆ Wirkstärke (Potency): Maß für die Dosis bzw. Konzentration, die zur Erreichung einer bestimmten Wirkung erforderlich ist. Je größer die Wirkstärke, desto niedriger die notwendige Dosis.
- ◆ Wirksamkeit (Efficacy): Wertender klinischer Begriff; bezeichnet mit einem Arzneimittel zu erreichende Heilung, Besserung, Linderung oder Prophylaxe einer Erkrankung.

3.1 Grundlagen pharmakodynamischer Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen sind immer dann zu erwarten, wenn die miteinander interferierenden Wirkstoffe

- ◆ an einem Rezeptor, Transportsystem (z.B. Ecstasy od. Fluoxetin am Serotonin-Transporter), Enzym
- ◆ an einem Erfolgsorgan
- ◆ in einem Regelkreis

wirken. Durch pharmakodynamische Interaktionen kann einen Effekt in folgende Richtungen verändert werden (Mutschler Seite 99):

- ◆ synergistisch, verstärken den Effekt
- ◆ antagonistisch (subadditiv), wirken entgegengesetzt

3.1.1 Synergistische Effekte

Ein Synergismus liegt vor, wenn bei der gleichzeitigen Anwendung von zwei oder mehr Wirkstoffen der gemessene Effekt der Kombination größer ist als der der Einzelsubstanzen. Man unterscheidet:

- ◆ **Additiver Synergismus**, die Einzeleffekte addieren sich, die Gesamtwirkung entspricht der Summe der Einzelwirkungen.
- ◆ **Überadditiver Synergismus** (Potenzierung), der Gesamteffekt ist höher als die Summe der Einzeleffekte.

Überadditiver Synergismen sind selten. Voraussetzung hierfür ist ein Angriff der Wirkstoffe an unterschiedlichen Rezeptor- bzw. Effektorsystemen. Bei der Beurteilung eines solchen Effekts muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Dosis-Wirkungskurve meist nicht linear,

sondern sigmoid verlaufen. Es ist daher unzulässig, ohne weiteres zu folgern, dass eine Potenzierung vorliegt, wenn die beobachtete Wirkung nicht linear mit der Addition der Einzeldosen korreliert ist. Ein solcher Schluss ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Effekte im linearen Bereich der Kurve liegen. Um zu einer zuverlässigen Aussage zu kommen, muss somit die Wirkungssteigerung mit Hilfe der zugehörigen Dosis-Wirkungs-Kurve beurteilt werden. Erst danach lässt sich sicher entscheiden, ob eine Substanz-Kombination additiv, überadditiv oder subadditiv (antagonistisch) wirkt (Mutschler Seite 82).

Ein überadditiver Synergismus ist beispielsweise bei der Kombination von MAO-Hemmern und Partydrogen zu beobachten, die Folge kann eine Blutdruckkrise sein (siehe Kapitel Partydrogen und MAO-Hemmer).

3.1.2 Antagonistische Effekte

Antagonistische (subadditive) Effekte spielen sich wie die Synergismen an bestimmten Zielmolekülen (Rezeptoren, Enzyme, Transportmoleküle), Organen oder Regelkreisen ab. Eine besondere Bedeutung besitzen rezeptorvermittelte Antagonismen.

Als Agonisten werden Wirkstoffe bezeichnet, die wie die körpereigenen Liganden (z.B. Serotonin, Dopamin od. Noradrenalin) am Rezeptor binden und eine entsprechende Wirkung auslösen. Die Fähigkeit eines Wirkstoffs nach der Bindung an den Rezeptor eine Wirkung auszulösen, wird als *intrinsic activity* bezeichnet. Sie ist ein Maß dafür, welche maximale Wirkung mit einer Substanz in dem jeweiligen biologischen System zu erreichen ist. Antagonisten binden in der Regel ebenfalls an den Rezeptor, blockieren aber die Wirkung des natürlichen Ligandens oder Agonisten (besitzen keine *intrinsic activity*). Antagonisten lassen sich in folgende Typen unterteilen (Mutschler Seite 72-76):

- ◆ **Kompetitive Antagonisten** konkurrieren mit dem Agonisten um den selben Rezeptor, im Gegensatz zu dem Agonisten sind sie aber nicht befähigt, einen Effekt auszulösen (Sie weisen keine *intrinsic activity* auf). Durch Erhöhung der Agonisten-Konzentration lässt sich der Antagonist verdrängen und der volle Agonisten-Effekt erreichen.
- ◆ **Nichtkompetitive Antagonisten** inaktivieren den Rezeptor ohne die Bindungsstelle des Agonisten zu blockieren. Dadurch lässt er sich auch durch höhere Konzentrationen des Agonisten nicht verdrängen, der Maximaleffekt ist nicht mehr zu erreichen.
- ◆ **Funktionelle Antagonisten** sind eigentlich auch Agonisten an ihrem Rezeptor, schwächen aber die Wirkung eines anderen Agonisten, der an einen anderen Rezeptor im selben Zellsystem bindet, durch den ausgelösten Effekt ab. Ein Beispiel hierfür ist der Antagonismus zwischen histaminergen und β -adrenergen Substanzen an der Bronchialmuskulatur.
- ◆ **Physiologische Antagonisten** sind ebenfalls Agonisten an ihrem Rezeptor. Die Agonisten wirken jedoch an unterschiedlichen Zellsystemen und lösen entgegengesetzte Effekte in dem Gesamt-System und damit entgegengesetzte Beiträge zu dem gemessenen Effekt aus. Ein Beispiel ist die Zunahme des Herzschlagvolumens durch Digitalisglykoside, wodurch der Blutdruck erhöht wird, und die Antagonisierung der Blutdrucksteigerung durch gefäßerweiternde Substanzen.
- ◆ **Chemische Antagonisten** sind Substanzen, die chemisch mit einem Wirkstoff reagieren und diesen dabei inaktivieren. Diese Art von Antagonismus ist vor allem bei der Behandlung von Überdosierungen und Vergiftungen bedeutungsvoll.

3.1.3 Kombinationspräparate

Kombinationspräparate gehören zu den meist verordneten bzw. meist verkauften Arzneimitteln. Diese Tatsache gilt als bedenklich, da zahlreiche Kombinationspräparate den Anforderungen an eine rationale und rationelle Therapie nicht genügen. Ein bedeutsames Argument für die fixe Kombination, sofern zwei oder mehr Wirkstoffe aus pharmakodynamischen Gründen gleichzeitig gegeben werden müssen, ist die verbesserte Compliance (Mitarbeit des Patienten). Untersuchungen ergaben, dass selbst unter klinischen Bedingungen nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten ihre Medikamente nach Vorschrift einnehmen. Gegen die fixe Kombination von Wirkstoffen spricht u.a., dass nur in Ausnahmefällen die Wirkstoffe die gleiche Pharmakokinetik und damit die gleiche Wirkdauer besitzen, die sich zudem im Laufe der Therapie durch Enzyminduktion bzw. -hemmung verändern kann. Hier zwei Beispiele, wo fixe Kombinationen pharmakodynamisch sinnvoll erscheinen (Mutschler Seite 117-118):

- ◆ **Blutdrucksenkende Mittel:** Eine angemessene Therapie mit Monopräparaten ist nur in 50% der Fälle möglich. Bei den restlichen 50% werden zwei oder mehr Wirkstoffe mit verschiedenen Angriffspunkten verabreicht.
- ◆ **Antiretrovirale Therapie** bei HIV und AIDS: Hier sprechen zwei Gründe für eine Kombinationstherapie. Zum einen werden Wirkstoffe mit verschiedenen Angriffspunkten im viralen Vermehrungsprozess verabreicht, um die HIV Vermehrung effektiv zu unterdrücken. Zum anderen werden Wirkstoffe mit dem gleichen Wirkprinzip eingesetzt, um einer Resistenzentwicklung der HI-Viren entgegen zuwirken.

3.2 Pharmakodynamische Interaktionen von Partydrogen

3.2.1 Partydrogen und MAO-Hemmer

Die parallele oder gleichzeitige Einnahme von indirekt wirkenden Sympathomimetika, dazu gehören die als Partydrogen verwendeten Substanzen Amphetamin und Methamphetamin und im weiteren Sinne auch die Wirkstoffe der Ecstasy-Gruppe (MDA, MDMA, MDE, MBDB u. BDB), mit nicht-selektiven und irreversiblen Hemmern der Monaminoxidase (MAO) wie Isocarboxazid, Pargylin, Phenelzin und Tranylcypromin kann zu Blutdruckanstieg und Bluthochdruck-Krisen mit Kopfschmerzen und Sehstörungen sowie zur Gefahr von Hirnblutungen und Organschäden führen. Es handelt sich um einen überadditiven Synergismus (siehe Kapitel Synergismus).

Durch die Hemmung der Monaminoxidase wird der Abbau von Monaminen, besonders von Noradrenalin, in der Leber und im Darm sowie intraneuronal verhindert. Noradrenalin kann dann nur durch die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Speichervesikel inaktiviert werden, so dass sich die Menge des gespeicherten Noradrenalin erhöht. Unter diesen Bedingungen können die oben aufgeführten Partydrogen-Wirkstoffe große Mengen an Noradrenalin freisetzen, was eine überschießende sympathomimetische Wirkung zur Folge hat. Reversible und selektive MAO-Hemmer wie Brofaromin, Moclobemid und Selegilin sind von dieser Interaktion in geringerem Ausmaß betroffen.

Mindestens ein Monat soll zwischen der Einnahme von MAO-Hemmern und den genannten Partydrogen liegen, da die beschriebene Interaktion bis zu zwei Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers aufgetreten ist. Im Notfall sollen Bluthochdruckkrisen in Folge dieser Wechselbeziehung durch die Gabe von Nifedipin oder Prazosin behandelt werden (Smilkstein et al. 1987; ABDA-Interaktions-Datenbank, Stand Oktober 2001).

3.2.2 Partydrogen und Betablocker

Bei gleichzeitiger Einnahme von nicht-selektiven bzw. kardioselektiven Betablockern und Sympathomimetika kann der Blutdruck unmittelbar stark ansteigen, gefolgt von einer Bradykardie. Ein AV-Block kann auftreten. Gravierende Zwischenfälle (hypertensive Krise, Subarachnoidalblutungen) mit letalem Ausgang sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Sympathomimetika und nicht-selektiven Beta-Blockern aufgetreten. Die Blockade von β_1 - und β_2 -Rezeptoren durch Beta-Blocker lässt möglicherweise die Stimulation von α -Rezeptoren durch Sympathomimetika stärker hervortreten. Bei kardioselektiven Betablockern ist dieser Effekt aber deutlich geringer ausgeprägt als bei nicht-selektiven Beta-Blockern, da die Gegenregulation (Vasodilatation) über die β_2 -Rezeptoren nicht ausgeschaltet ist.

Kokain, das die Wiederaufnahme von Katecholaminen aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle hemmt, kann ebenfalls eine Interaktion, insbesondere mit nicht-selektiven Betablockern, hervorrufen. Eine verstärkte Kontraktion von Koronargefäßen, in einem Fall verbunden mit Angina-pectoris-Symptomen, wurde nach Gabe von Propranolol beschrieben. Obwohl Beta-Blocker zur Behandlung von Kokain-Vergiftungen empfohlen werden, scheinen sich zumindest nicht-selektive Beta-Blocker dafür nicht zu eignen. Das Gleiche gilt für Notfälle im Zusammenhang mit Ecstasy-Konsum. Die beschriebene Interaktion ist auch zwischen (nicht-selektiven) Beta-Blockern und Ecstasy zu erwarten. Bei einem anaphylaktischen Schock unter Beta-Blockern ist die Wirksamkeit von Adrenalin (Epinephrin) vermindert. Trotzdem soll Adrenalin in jedem Fall gegeben werden (Lange et al. 1990; Boehrer et al. 1993; Kampman et al. 2001; ABDA-Interaktions-Datenbank, Stand Oktober 2001).

3.2.3 Partydrogen und Hyperthermie auslösende Medikamente

Bestimmte Interleukine (z.B. Interleukin-2) und Interferone (z.B. Interferon- α und Peginterferon- α -2b) erhöhen ebenso wie die Wirkstoffe der Ecstasy-Gruppe, Stimulanzien wie Kokain und Speed (Amphetamin, Methamphetamin) sowie die psychedelischen Tryptamine (z.B. LSD u. Psilocybin) die Körpertemperatur. Die gleichzeitige Applikation erhöht dann das Risiko einer hyperthermen Krise (Callaway et al. 1994; Ammon, Seite 376 bis 378 und 1381 bis 1384; Julien, Seite 144; Kovar et al. 2000; Deutsche Aidshilfe 2000/b).

Auch die Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Abacavir (Ziagen® u. Bestandteil von Trizivir®) und Nervirapin (Viramune®) können Fieberschübe auslösen.

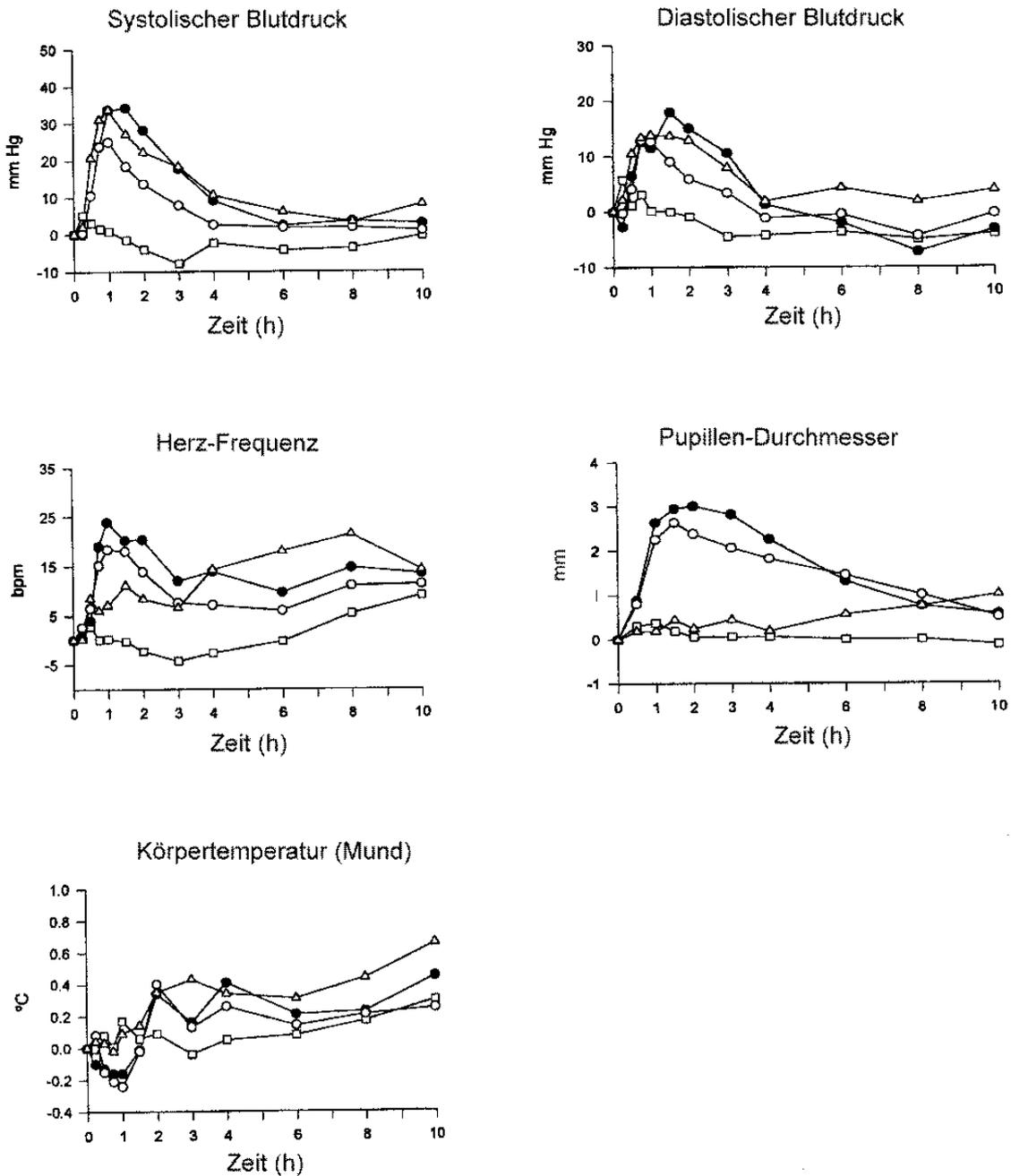


Abbildung 2: Effekte von MDMA und Amphetamin auf das Herz-Kreislauf-System, die Körpertemperatur und den Pupillen-Durchmesser. In einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (cross-over Design) an acht Männern im Alter von 21 bis 30 Jahren. Jeder Proband nahm an vier Sitzungen (10 Stunden) teil, zwischen den Testtagen lag jeweils eine Woche Pause. Die Sitzungen wurden in einem Ruheraum bei 20-21°C durchgeführt. Alle Probanden waren bezüglich CYP2D6 als normale Metabolisierer (EM) phänotypisiert worden (Mas et al., 1999).

Bei zeitnaher Einnahme von Medikamente oder Drogenwirkstoffe, die ebenfalls den Blutdruck, die Herzfrequenz und/oder die Körpertemperatur erhöhen, besteht die Möglichkeit einer (gefährlichen) Verstärkung dieser unerwünschten Ecstasy- und Amphetamin-Wirkungen. Personen mit einem vorgeschädigten Herz-Kreislauf-System tragen ein besonders hohes gesundheitliches Risiko.

3.2.4 Partydrogen und Medikamente mit psychotropen Nebenwirkungen

Efavirenz (Sustiva®) besitzt insbesondere in den ersten Wochen der Einnahme bei ca. 50% der Patienten psychoaktive Nebenwirkungen. Zu den Symptomen zählen Konzentrationschwächen, Angstsymptome, Alpträume bzw. lebhafte Träume, Schwindel, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, gereizte Stimmung, aber auch Euphorie. Die Nebenwirkungen können sich bei gleichzeitiger Einnahme anderer psychoaktiver Substanzen verstärken und zu unvorhersehbaren psychischen Reaktionen und Krisen führen (Poehlke 1999; Berliner Aidshilfe 1998; Deutsche Aidshilfe 2000; Clarke et al. 2000; De la Garza et al. 2001; Blanch et al. 2001; Peyriere et al. 2001). Efavirenz steht im Verdacht falsch positive Cannabis-Tests zu verursachen (Crit Path AIDS Proj 1998; Gottesman 1999).

Zudem sind Berichte über neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Nevirapin (Viramune®) publiziert. Die beschriebenen Fälle entwickelten Delirien, organische affektive Störungen und organische Psychosen. Möglicherweise stehen die neuropsychiatrischen Reaktionen in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Einnahme von dem Makrolid-Antibiotikum Clarithromycin (u.a. Klacid®), das im Verdacht steht, psychiatrische Erkrankungen auslösen zu können und als CYP3A-Inhibitor (oder Induktor) zu fungieren (Deutsche Aidshilfe 2002/d).

Das Phänomen „Angst“ als medikamenten-induzierte Veränderung kann durch Didanosin (Videx®) und Cannabinoide wie z.B. THC (Marinol®) hervorgerufen werden. Depressinogene Medikamente, die im Rahmen einer AIDS-Erkrankung verwendet werden, sind Ciprofloxacin, Pyrimethamin und Vinblastin. Zu Benommenheit können Ciprofloxacin, Didanosin, Ethambutol, Foscarnet, Indinavir, Itraconazol, Lamivudin und Zidovudin führen. Schlafstörungen treten nach der Einnahme von Ciprofloxacin und Stavudin auf. Schließlich gibt es Hinweise auf das Auslösen von Manien durch Stavudin und von Psychosen durch Isoniazid und Ofloxacin (Poehlke 1999).

Eine gleichzeitige Einnahme von Drogen bedeutet hier ein erhöhtes Risiko, die psychotropen Nebenwirkungen zu verstärken (siehe auch Kapitel „Psychedelika bei psychischen oder psychiatrischen Problemlagen“). Unter Umständen werden Drogen auch dazu benutzt, solche psychotropen Nebenwirkungen im Sinne einer „Selbstmedikation“ zu behandeln (Krausz et al. 2000; Stohler a u. b 2000).

3.2.5 Inhalierbare Nitrite und Phosphodiesterase-Hemmer

Als eine „szenerrelevante“ Kombination, die eine lebensgefährliche Interaktion induzieren kann, ist die Inhalation von Amyl-, Buthyl- bzw. Isobutylnitrit (Poppers) unter Sildenafil-Einfluss (Viagra®) und unter den Folgepräparaten Vardenafil (Nuviva®) und Cialis®. Das aus Poppers schnell freigesetzte Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert die Guanylatcyclase zur Bildung des körpereigenen Botenstoffs cGMP, dessen Abbau mittels des Enzyms Phosphodiesterase (Typ 5) durch Sildenafil und Vardenafil gehemmt wird. Das so akkumulierte cGMP führt zu einer Entspannung der Gefäßmuskulatur und zu einem dramatischen Abfall des Blutdrucks. Die koronare Perfusion nimmt ab mit der möglichen Folge eines lebensbedrohlichen Herzinfarkts (Deutsche Aidshilfe 1998; Rockstroh et al. 2001; Bayer AG 2000 u. 2001/a; Bleh 2002).

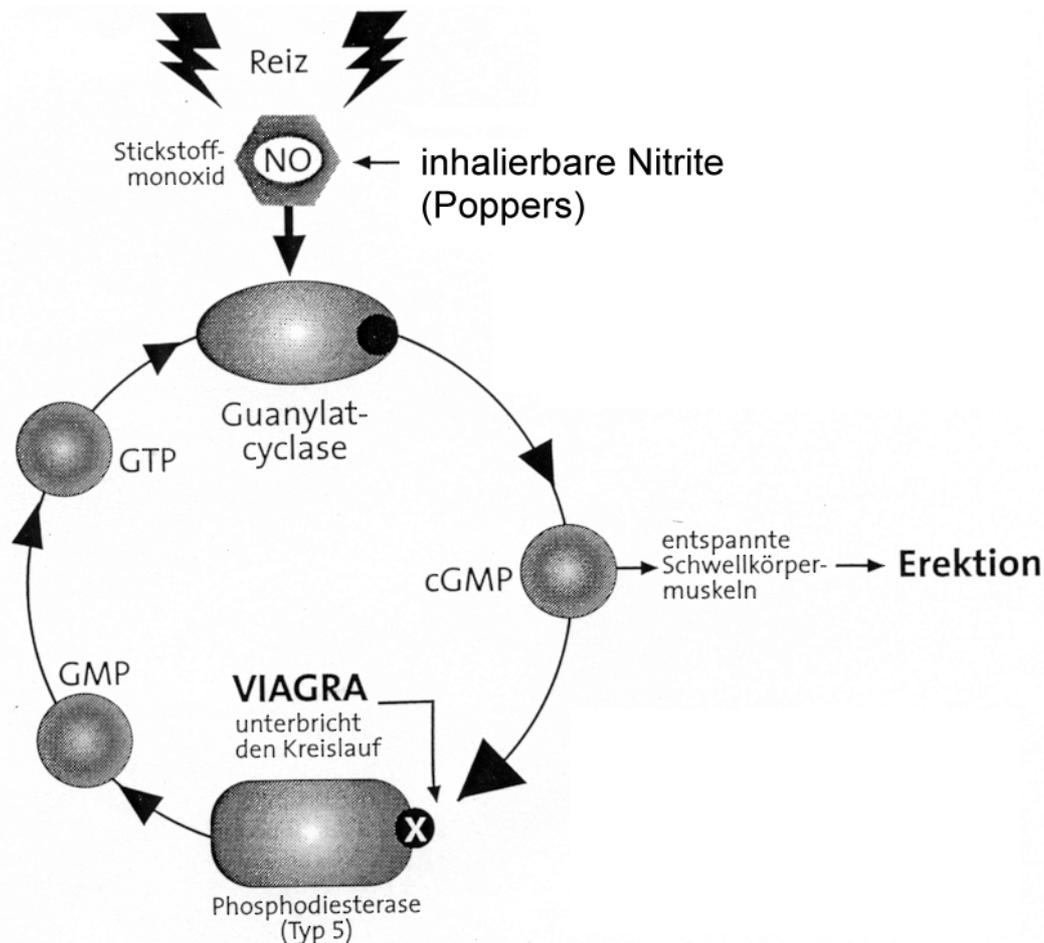


Abbildung 3: Durch die Nervenreize aus dem Gehirn wird in den Schwellkörpern des Penis der Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt. NO aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, welches GTP zu cGMP (sekundärer Botenstoff) umsetzt. Das cGMP bewirkt eine Entspannung der Gefäßmuskulatur, so dass Blut in das Glied strömen kann. Um die Erektion zeitlich zu begrenzen, baut das Enzym Phosphodiesterase das cGMP schnell zu GMP ab. Sildenafil (Viagra®) blockiert die Phosphodiesterase wodurch die Gefäße entspannt und das Glied steif bleiben. Inhalierbare Nitrite setzen aus ihrer Molekülstruktur schnell NO frei, die Situation kann eskalieren.

Außer mit NO freisetzenden Substanzen interagiert Sildenafil (pharmakokinetisch) mit Wirkstoffen, die durch CYP3A4² metabolisiert werden. So führen HIV-Proteasehemmer zu einem deutlichen Anstieg der Sildenafil-Konzentration im Blut und entsprechende Nebenwirkungen wie Blutdruck-Abfall und Angina-pectoris-Anfälle können dann die Folge sein (Mutschler, Seite 596).

Kaposi-Sarkom durch Poppers?

Nitrite führen zu verstärkter Methämoglobinämie, erhöhter Bradykardie, reduzierter Killer-Zell-Aktivität und Produktion allergischer Reaktionen. Dies alles könnten zusätzliche Faktoren bei einer AIDS-Entwicklung sein, wobei ein hoher Poppers-Konsum mit Kaposi-Sarkom

² Die Bioverfügbarkeit von Sildenafil liegt bei 40%, die Proteinbindung bei 96%. Die Substanz wird vorrangig durch CYP3A4 und untergeordnet durch CYP2C9 zum noch aktiven Hauptmetaboliten N-Desmethyl-Sildenafil biotransformiert. Die Plasmahalbwertszeit wird mit 4 Stunden angegeben. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Stuhl (Mutschler, Seite 596).

assoziiert ist, der häufigsten Krebserkrankung unter AIDS-Patienten. Ein Großteil der am Kaposi-Sarkom erkrankten Patienten gebrauchten tatsächlich flüchtige Nitritverbindungen. Als Ursache der Kanzerogenese wurden unter anderem eine Nitrosaminverbindung durch Nitrite diskutiert. Diese Hypothese ist allerdings umstritten, da unter anderem die Verbindungen nicht lange genug im Körper verweilen, um Nitrosamine bilden zu können (Schulze-Alexandru et al. 2000). Im Rahmen der „San Francisco Men’s Health Study“ (SFMHS) konnte selbst durch starken Konsum von inhalierbaren Nitriten keine Progression der AIDS-Erkrankung festgestellt werden (siehe Kapitel 14) (Di Franco et al. 1996).

4 Pharmakokinetische Grundlagen

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit dem Schicksal von Substanzen im Körper und beschreibt die nach deren Applikation ablaufenden Prozesse (Resorption, Verteilung, Metabolisierung u. Ausscheidung).

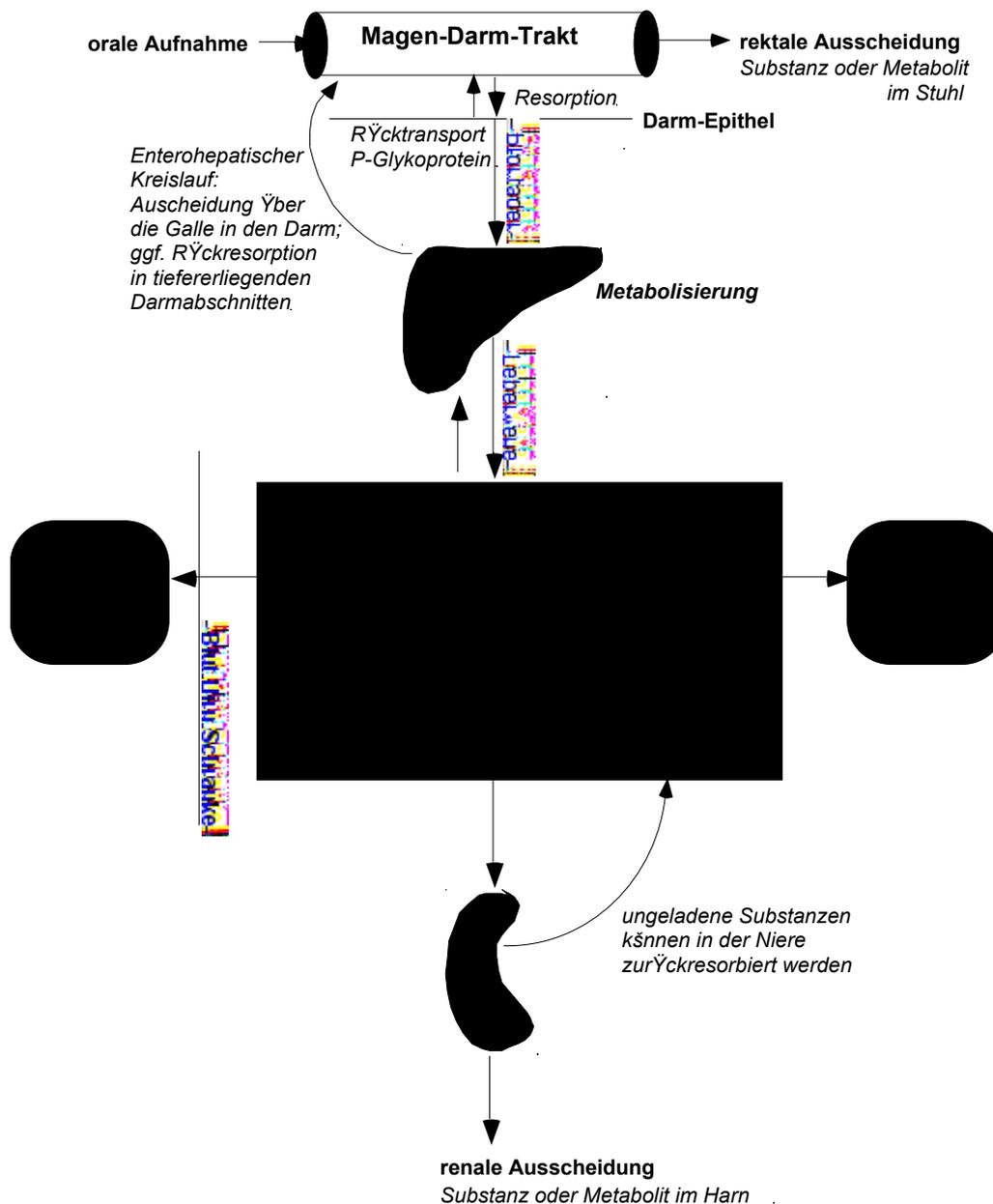


Abbildung 4: Schematische Übersicht über das Schicksal einer oral verabreichten Substanz im Körper: Resorption im Darm, ggf. First-Pass-Metabolismus in der Leber, Verteilung mit dem zirkulierenden Blut im ganzen Körper (Gewebe), ggf. Diffusion durch die Blut-Hirnschranke ins Gehirn; ggf. Metabolisierung in der Leber; Ausscheidung (wasserlöslicher) Substanzen über die Niere in den Harn oder auch teilweise über die Galle und Darm in den Stuhl.

In der pharmakokinetischen Forschung werden mit geeigneten bioanalytischen Verfahren die Konzentrationen der Substanz und evtl. seiner Metaboliten im Plasma, Urin und anderen

Körperflüssigkeiten zu ausgewählten Zeitpunkten bestimmt. Mit Hilfe der ermittelten Konzentrations-Zeit-Verläufe lassen sich dann die pharmakokinetischen Parameter berechnen, die die einzelnen Prozesse charakterisieren (Jaehde 1998).

4.1 Pharmakokinetische Parameter

4.1.1 Systemische Verfügbarkeit

Die systemische Verfügbarkeit einer Substanz ist die notwendige Voraussetzung für seine systemische Wirkung. Nur wenn eine Substanz das Blut erreicht, kann sie sich von dort an den Wirkort, z.B. ein bestimmtes Gewebe verteilen. Wird eine Substanz intravenös verabreicht, kann davon ausgegangen werden, dass die gesamte Dosis systemisch (im ganzen Körper via Blutkreislauf) verfügbar ist. Bei allen extravaskulären Verabreichungsarten (oral, nasal, rektal, intramuskulär) muss die Substanz zunächst vom Resorptionsort ins Blut gelangen (Resorption). Der Parameter, der das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit nach Applikation quantitativ beschreibt, ist die systemisch verfügbare Fraktion (F), die einen Wert zwischen 0 bis 100% annimmt. Die systemisch verfügbare Menge der Substanz, entspricht dem Produkt aus F und der Dosis. Im Wesentlichen können drei Faktoren F beeinflussen (Jaehde 1998):

1. Die **Freisetzung** der Substanz aus der Darreichungsform (z.B. durch den Zerfall einer Tablette im Magen-Darm-Trakt). Nur freigesetzte Substanz steht der Resorption zur Verfügung.
2. Der Übergang der Substanz in das Blut, der eigentliche **Resorptionsvorgang**. Der Übergang kann sowohl transzellulär (durch die Zellen hindurch) als auch parazellulär (durch die Zellzwischenräume) erfolgen.
3. **Präsystemische Elimination**: Wird eine Substanz metabolisiert, bevor sie den großen Blutkreislauf erreicht, spricht man vom **First-Pass-Effekt**. Besonders ausgeprägt ist der First-Pass-Effekt bei oraler Applikation, da die aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Substanz-Moleküle über die Pfortader zunächst in die Leber (dem Hauptmetabolisierungsorgan) und dann in den großen Blutkreislauf gelangen. Bei bestimmten Substanzen findet auch eine enzymatische Metabolisierung in der Magen- bzw. Darmwand statt.

4.1.2 Bioverfügbarkeit

Oft wird die systemische Verfügbarkeit F auch als Bioverfügbarkeit bezeichnet. Dieser Begriff wird jedoch anders definiert. Der Begriff Bioverfügbarkeit beschreibt das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der die Substanz am Wirkort verfügbar ist. F bezieht sich jedoch nur auf das Ausmaß, mit der die Substanz in der systemischen Zirkulation (Blutkreislauf) verfügbar ist (Jaehde 1998).

4.1.3 Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen ist eine pharmakokinetische Größe, die sich als Quotient der im Körper vorhandenen Menge einer Substanz und deren Plasmakonzentration berechnet. Dabei handelt es sich um ein scheinbares Verteilungsvolumen, das nur in den seltensten Fällen mit dem tatsächlichen Verteilungsvolumen übereinstimmt. Die Berechnung des Verteilungsvolumens geht von einem einheitlichen Verteilungsraum aus, was der Realität selten entspricht. Vielmehr existieren im Körper zahlreiche Diffusionsbarrieren und u.U. Bindungsstellen für Substanzen, die zu einer inhomogenen Verteilung führen. Das Verteilungsvolumen kann um ein Vielfaches größer sein als das Körpervolumen. Trotzdem kommt dem Verteilungsvolumen in der Pharmakokinetik eine wichtige Bedeutung zu. Es charakterisiert das Ausmaß der Lokalisation einer Substanz außerhalb des Blutplasmas, d.h. bei einem großen Verteilungsvolumen befindet sich nur ein geringer Teil der aufgenommenen Substanz-Moleküle im Blutplasma (Jaehde 1998).

4.1.4 Clearance

Unter Clearance versteht man das Volumen, das in einer bestimmten Zeiteinheit von einer Substanz befreit wird. Aus dem Körper wird die Substanz in der Regel durch die Eliminationsorgane wie z.B. Niere oder Leber entfernt. Daher ist der Clearance ein Maß für die Eliminationsleistung des gesamten Körpers bzw. eines bestimmten Eliminationsorgans (Jaehde 1998).

4.1.5 Halbwertszeit

Die Halbwertszeit ist die Zeitspanne, in der die Konzentration einer Substanz auf die Hälfte des Ausgangswerts abfällt. Sie ist ein Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit (Jaehde 1998).

4.1.6 Q_0 -Wert

Ob eine Substanz vorwiegend unverändert renal oder metabolisiert ausgeschieden wird, kann einfach mit dem Q_0 -Wert abgeschätzt werden. Der Q_0 -Wert ist die Fraktion einer Substanz, welche metabolisiert wird oder unmetabolisiert nichtrenal ausgeschieden wird. Entsprechend ist $1-Q_0$ -Wert die Fraktion einer Substanz, die unverändert renal ausgeschieden wird (Krähenbühl 1998).

4.1.7 Nichtlineare Pharmakokinetik

Die vorgestellten pharmakokinetischen Parameter können nur dann uneingeschränkt verwendet werden, wenn Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsprozesse einer Kinetik 1. Ordnung folgen. Ist das nicht der Fall, spricht man von einer nichtlinearen Pharmakokinetik, d.h. die im Körper erreichten Konzentrationen steigen mit zunehmender Dosis über- oder unterproportional an. Insbesondere bei hohen Dosierungen können solche „Nichtlinearitäten“ auftreten, die dazu führen, dass die pharmakokinetischen Parameter sich konzentrations- und zeitabhängig verändern. Mögliche Ursachen für eine nichtlineare Pharmakokinetik sind:

- ◆ Löslichkeitsprobleme am Resorptionsort.
- ◆ Sättigbare Bindung an Plasma- oder Gewebeproteine.
- ◆ Sättigbare aktive tubuläre Sekretion in der Niere
- ◆ Enzym-Induktion oder -Inhibition
- ◆ Sättigbare Metabolisierung: Ab einer bestimmten Dosis ist das Enzym mit der zu metabolisierenden Substanz abgesättigt, bei einer Dosiserhöhung kommt es dann zu einem überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentration.

In den meisten Fällen kann eine lineare Pharmakokinetik angenommen werden. Zeigt sich jedoch in klinischen Studien, dass die eine „Nichtlinearität“ bereits bei den üblicherweise eingesetzten Dosierungen auftritt, muss sie bei pharmakokinetischen Berechnungen (z.B. Dosisfindung) berücksichtigt werden (Jaehde 1998).

4.1.8 Kumulation

In der Praxis werden Substanzen in der Regel mehrfach (hintereinander) verabreicht, um eine bestimmte Wirkung über einen bestimmten Zeitraum hinweg zu erzielen. Dabei ist zum Applikations-Zeitpunkt häufig noch Substanz von vorhergehenden Verabreichungen im Körper. Folglich sind die Konzentrationen dann höher als nach einmaliger Applikation, es kommt zur Kumulation der Substanz (Jaehde 1998).

4.1.9 Steady-State

Bei linearer Pharmakokinetik steigen die Substanz-Konzentrationen an, bis ein Gleichgewichtszustand (Steady-State) erreicht wird. Der Zeitpunkt des Erreichens des Steady-States hängt ausschließlich von der Halbwertszeit der Substanz ab. Nach 5 Halbwertszeiten werden ca. 97% der Steady-State-Konzentrationen erreicht, d.h. ein Substanz-Gebraucher befindet sich praktisch im Steady-State, und es sind (bei periodischen Substanz-Applikationen jeweils der gleichen Dosis) keine weiteren klinisch relevanten Konzentrationsanstiege zu erwarten (Jaehde 1998).

4.2 Substanz-Gebraucher bei Organschäden

Bei Personen mit einer verminderten Funktion der Ausscheidungsorgane Leber und Niere oder einer Minderfunktion des Herzens, welche sekundär die Funktionen von Nieren und Leber, aber auch Resorption und Verteilung von Substanzen beeinflussen kann, muss die Dosierung vieler Substanzen der jeweiligen Organfunktion angeglichen werden (Krähenbühl 1998).

4.2.1 Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz manifestiert sich, wenn die Förderleistungen des Herzens zur Versorgung des Körpers mit Blut nicht mehr ausreicht und gleichzeitig kompensatorische Mechanismen erschöpft sind.

Die Resorption von oral eingenommenen Substanzen kann bei Personen mit Herzinsuffizienz durch eine verminderte Durchblutung des Magen-Darm-Traktes, ein Ödem der Darmwand

oder auch durch eine verminderte Motilität des Magens und Darms gestört sein. Der Substanz-Metabolismus in der Leber wird durch den Blutfluss durch die Leber und durch die Aktivität der beteiligten Enzyme bestimmt. Für High Extraction Drugs ist der Blutfluss, für Low Extraction Drugs die Enzymaktivität entscheidend. Sowohl der Blutfluss durch die Leber als auch deren Metabolismus sind bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz deutlich vermindert. Auch die Ausscheidung über die Niere ist bei Personen mit Herzinsuffizienz oft beeinträchtigt. Wegen der geringeren Perfusion der Niere kann die glomeruläre Filtrationsrate eingeschränkt sein (Krähenbühl 1998).

4.2.2 Niereninsuffizienz

Da Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz meist mit einer großen Anzahl von Arzneimitteln behandelt werden, besteht ein hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen und Interaktionen. Ob die Dosierung einer Substanz der Nierenfunktion angepasst werden muss, hängt von der Restfunktion der Niere ab sowie von den Eigenschaften der Substanz selbst, insbesondere vom Metabolismus und therapeutischer Breite. Die Dosierung von Substanzen mit niedrigem Q_o -Wert und geringer therapeutischer Breite muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz angeglichen werden (Krähenbühl 1998).

4.2.3 Leberinsuffizienz

Die chronische Leberinsuffizienz, in den meisten Fällen die Folge einer Leberzirrhose, ist funktionell gekennzeichnet durch:

- ◆ Eine verminderte Proteinsynthese (z.B. Albumin, Gerinnungsfaktoren).
- ◆ Eine reduzierte Entgiftungsfunktion (insbesondere der oxidative Metabolismus).
- ◆ Die Entwicklung von Umgehungskreisläufen, die den Kontakt zwischen Blut und Leberzellen einschränken.

Hier zu Lande sind Virushepatiden und Alkohol die häufigsten Ursachen für das Entstehen einer Leberinsuffizienz., seltener sind Autoimmunkrankheiten.

Die hepatische Clearance (CL_H) einer Substanz hängt vom Blutfluss durch die Leber (Q_H) und vom Ausmaß der Extraktion (E) bei einmaliger Leberpassage ab. Für High Extraction Drugs (>60% der Substanz wird während einer Passage durch die Leber eliminiert) wird CL_H fast nur durch Q_H bestimmt. Wegen der hohen hepatischen Extraktion werden diese Substanzen bei der ersten Passage durch die Leber stark metabolisiert. Sie haben dadurch eine geringere Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation (ausgeprägter First-Pass-Effekt). Beim Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen, welche das Blut um die Leber herumführen. Damit steigt für High Extraction Drugs bei Personen mit Leberinsuffizienz die Bioverfügbarkeit, was zu Intoxikationen führen kann. Für die orale Einnahme dieser Substanzen bedeutet das, dass die Initialdosen reduziert werden müssen, je nach Substanz auf die Hälfte und weniger. Da die Durchblutung der Leber bei Personen mit Leberinsuffizienz in der Regel ebenfalls beeinträchtigt ist, ist für High Extraction Drugs auch der hepatische Clearance reduziert. Deshalb müssen für diese Substanzen neben den Initialdosen auch die Erhaltungsdosen angeglichen werden.

Substanzen, welche hauptsächlich hepatisch metabolisiert werden, deren Extraktion aber <0,2 beträgt, heißen Low Extraction Drugs. Die Bioverfügbarkeit dieser Substanzen ist bei Personen mit Leberzirrhose im Wesentlichen unverändert, aber ihre Clearance ist reduziert. In

zirrhotischen Lebern ist insbesondere der oxidative Abbau von Substanzen reduziert, weil die Kapazität des Cytochrom-P-450-Enzymsystems eingeschränkt ist. Die Initialdosis von Low Extraction Drugs kann unverändert verabreicht werden, während die Erhaltungsdosis in der Regel reduziert werden muss (Krähenbühl 1998).

4.2.4 Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Krankheiten, die den Magen-Darm-Trakt betreffen (z.B. bei AIDS), können sowohl die Resorptionsgeschwindigkeit wie auch das Ausmaß der Resorption von oral eingenommenen Substanzen beeinflussen (siehe Kapitel 6.1.1). Personen mit solchen Krankheiten können Veränderungen in der Pharmakokinetik bestimmter Substanzen aufweisen, die im Detail nicht vorausgesagt werden können (Krähenbühl 1998).

5 Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen betreffen die Bereiche der Substanzresorption (Aufnahme), der Metabolisierung (Verstoffwechslung), der Verteilung und Elimination (Ausscheidung).

5.1 Wechselwirkungen bei der Resorption und Verteilung

Interaktionen im Bereich der Substanzresorption können die aufgenommene Menge und/oder die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflussen und haben damit Einfluss auf die Wirkungsintensität und den Wirkungseintritt.

5.1.1 Magen-Darm-Passage

Substanzen, die die Magen-Darm-Passage beschleunigen, können die Resorption einer anderen Substanz aus dem Magen-Darm-Trakt verringern. Amphetamin und Amphetamin-Derivate können besonders in der Anfangsphase ihrer Wirkungen, unabhängig vom gewählten Applikationsweg, zu einer beschleunigten Darmpassage führen. Die Einnahme der meisten antiretroviralen Medikamente kann Durchfall auslösen³. Aber auch durch eine geschädigte Darmschleimhaut, z.B. durch Entzündungen oder den HI-Virus, kann die Aufnahme von Substanzen nach oraler Einnahme deutlich verlangsamt oder gänzlich verhindert werden. PH-Wert-Veränderungen der Magen-Darm-Flüssigkeit, z.B. bedingt durch Antazida, H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer, können bei gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die als schwache Säuren oder Basen reagieren, die Resorption beeinflussen (Brüggmann 1998; Gugler Seite 92-93; Deutsche Aidshilfe 2000).

5.1.2 Molekelpumpen

Molekelpumpen sorgen für einen schnellen Transport von lipophilen (fettlöslichen) Substanzen aus der Zelle, die durch Diffusion hineingelangt sind. Da Molekelpumpen auch im Magen-Darm-Trakt vorkommen, können sie unter Umständen auch gerade resorbierte, noch unveränderte Fremdstoffe wieder aus der Zelle schleusen, was deren Aufnahme praktisch verhindert. Der Transport von unveränderten Fremdstoffen ist am besten charakterisiert für P-Glykoprotein bedingte Ausschleusungen (Nuhn 2001). Ein weiteres Transportprotein ist das Multidrug-Resistance-Protein (MRP). Zu einer Interaktion kann es kommen, wenn zwei Substanzen um Transporter mit limitierter Transportkapazität konkurrieren (Gugler Seite 101-103; Wasielewski 2002).

Diese Transportsysteme können auch bei dem Versagen einer antiretroviralen Therapie eine entscheidende Rolle spielen. P-Glykoprotein bestimmter Darmzellen verringert die Bioverfügbarkeit der HIV-Proteasehemmer Saquinavir und Indinavir nach oraler Gabe. Da P-Glykoprotein auch im Bereich der Blut-Hirn-Schranke vertreten ist, macht man es für die geringe Gehirn-Gängigkeit der genannten Substanzen verantwortlich. Das Zentrale Nervensystem (ZNS) wird so zum Reservoir für HI-Viren. Das Multidrug-Resistance-Protein bewirkt dagegen die zelluläre Resistenz von Lymphozyten gegenüber den nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs). Die Blockade des Multidrug-Resistance-Proteins bzw. des P-Glykoproteins wird als eine Strategie für zukünftige HIV-Therapien in Betracht gezogen, um sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die Konzentration von Protease-Inhibitoren im ZNS zu erhöhen (Hilgeroth et al. 2001, Mutschler, Seite 41).

³ Durchfälle können auftreten bei: Lamivudin (Epivir® u. Bestandteil von Combivir® u. Trizivir®), Didanosin (Videx®), Abacavir (Ziagen®), Delavirdin (Rescriptor®), Amprenavir (Agenerase®), Saquinavir (Fortovase®), Ritonavir (Norvir® u. Bestandteil v. Kaletra®) und Nelfinavir (Viracept®).

5.1.3 Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung

Verdrängt eine Substanz eine andere aus der Eiweißbindung im Blut (Plasmaeiweißbindung), so hat dies Einfluss auf die Verteilung der verdrängten Substanz. Diese Konkurrenz um die Eiweißbindung ist einerseits ein häufiger Vorgang, andererseits wird er nur dann klinisch relevant, wenn Arzneistoffe mit hoher Eiweißbindung (>95%), verhältnismäßig kleinem Verteilungsvolumen und geringer therapeutischen Breite betroffen sind. Diese Interaktionen treten nur auf, wenn zumindest einer der konkurrierenden Stoffe im oberen Milligramm- oder Gramm-Bereich dosiert wird. Die Entwicklung von hochwirksamen Arzneistoffen oder Drogen-Wirkstoffen, von denen nur wenige Milligramm für den therapeutischen oder bewusstseinsverändernden Effekt benötigt werden, verringert das Risiko für diesen Typ von Wechselwirkung, da eine ausreichende Anzahl von Bindungsstellen auch dann verfügbar ist, wenn zwei gleichzeitig oder parallel eingenommene Wirkstoffe um die identische Bindungsstelle auf dem Plasmaprotein konkurrieren. Ein Beispiel ist die Verdrängung von Amphetamin und Amphetaminderivaten sowie Benzodiazepinen aus ihrer Eiweißbindung durch die Cannabinoide (bei sehr hoher Dosierung) mit der Folge von erhöhten Blutspiegeln und verstärkten Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Substanzen (Mutschler, Seite 101; Gugler, Seite 29-33; Brüggmann 1998).

5.2 Wechselwirkungen bei der Elimination

Konkurrieren Arzneistoffe in den Nieren um die gleichen Carrier (Transportsysteme), so kann die Ausscheidung der Substanz beeinträchtigt werden, die die geringere Affinität (Bindungsstärke) zu dem entsprechenden Carrier hat. Ein weiterer zu beachtender Faktor bei der Substanz-Ausscheidung über die Niere ist der pH-Wert des Urins. Liegt dieser im basischen Bereich (z.B. bedingt durch vegetarische Ernährungsweise oder Einnahme von Natriumhydrogencarbonat), sind basische Substanzen wie Amphetamin teilweise ungeladen, werden dann aus dem Urin (Primärharn) vermehrt in den Blutkreislauf rückresorbiert und wirken somit länger (Halbwertszeit: 16-31 Stunden). Liegt der pH-Wert im sauren Bereich, sind die Amphetamine überwiegend positiv geladen, können dann in der Niere Zellmembranen nicht mehr passieren und werden somit schneller ausgeschieden (Halbwertszeit: 8-10 Stunden) (Mutschler, Seite 103; Brüggmann 1998; Gugler, Seite 99).

5.3 Wechselwirkungen bei der Biotransformation

5.3.1 Biotransformation

Fettlösliche (lipophile) Substanzen⁴, wie z.B. die meisten psychoaktiven Substanzen oder die HIV-Proteasehemmer, können aus dem Körper via Niere und Urin (wässrige Lösung) nur langsam ausgeschieden werden. Ihre Molekülstruktur muss chemisch verändert werden, ansonsten würden sie lange im Körper verbleiben und sich insbesondere im Fettgewebe anreichern. Der Organismus verfügt über ein System, das fettlösliche Substanzen in besser wasserlösliche Substanzen (sog. Metaboliten) umwandelt. Diese Umwandlungsprozesse von Fremdsubstanzen (Xenobiotika) werden als Biotransformation bezeichnet. Diese erfolgt vor allem in der Leber. Aber auch der Metabolisierung in der Darmwand wird für die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe eine entscheidende Rolle zugewiesen. Eine untergeordnete Bedeutung besitzt hingegen die Biotransformation in Organen wie z.B. Niere, Lunge, Milz, Muskulatur, Haut, Gehirn und Blut. Die chemischen Umwandlungs-Reaktionen werden durch körpereigene Enzyme ermöglicht, das sind hochmolekulare Eiweißstoffe, die im Sinne von Biokatalysatoren agieren, also biochemische Umsetzungsprozesse beschleunigen. Die Biotransformation setzt sich aus zwei Phasen zusammen.

4 Eine gewisse Fettlöslichkeit ist Voraussetzung für die Passage der Blut-Hirn-Schranke.

- ♦ Als **Phase-I-Reaktionen** werden die Biotransformations-Reaktionen bezeichnet, bei denen die Substanz direkt an ihrer Molekülstruktur verändert wird. Typische Phase-I-Reaktionen sind: Oxidations-Reaktionen (meist durch die Einführung von Sauerstoff-Atomen), Reduktionen (durch Übertragung von Wasserstoff-Atomen) und Hydrolysen (Spaltung der Substanz durch Wasser-Moleküle). Dabei wird die Substanz in der Regel bereit besser wasserlöslich.
- ♦ Bei **Phase-II-Reaktionen** erfolgt eine Kopplung („Konjugation“) des Substanzmoleküls bzw. eines bereits durch eine Phase-I-Reaktion entstandenen Metaboliten mit einer körpereigenen Substanz. In vielen Fällen wird erst durch eine Phase-I-Reaktion die Voraussetzung für eine Konjugations-Reaktion geschaffen. Die wichtigsten Phase-II-Reaktionen sind die Konjugationen mit den folgenden (sehr gut wasserlöslichen) Substanzen jeweils in biochemisch aktivierter Form: Glucuronsäure, Sulfat und Aminosäuren (insbesondere Glycin).

Die bedeutenden Wechselwirkungen zwischen Partydrogen-Wirkstoffen und den antiretroviralen Medikamenten spielen sich im Rahmen von Phase-I-Reaktionen in der Leber ab. Viele Substanzen werden in der Leber über die sogen. Cytochrom-P-450-Enzyme⁵ umgewandelt, die dabei entstandenen Umwandlungsprodukte (Metaboliten) können dann über die Nieren in den Urin aus dem Körper ausgeschieden werden (Mutschler, Seite 21-31; Wasielewski 2002).

5.3.2 Das Cytochrom-P-450-Enzymsystem

Bei dem Cytochrom-P-450-Enzymsystem handelt es sich um eine Vielzahl unterschiedlicher Enzyme, die in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert sind. Alle Cytochrom-P-450-Enzyme sind Monoxygenasen, sie bauen ein Atom Sauerstoff in ihre Zielmoleküle ein. Die CYP-Superfamilie umfasst über 300 verschiedene Proteine in 36 Familien und Unterfamilien, von denen aber nur ein kleiner Teil in Säugetieren vorkommt. Unterschiede bestehen hinsichtlich ihrer Lokalisation und ihrer Substrat-Spezifität. Anhand ihres Aufbaus werden sie in Familien und Subfamilien eingeteilt. Die Bezeichnung erfolgt alphanumerisch auf Grund ihrer Sequenzhomologie nach Familie, Unterfamilie und einer Zahl für das individuelle Protein. So kennzeichnet z.B. „CYP-2D6“ das 6. Enzym aus der Subfamilie D, der Familie 2. Die Familien 1 bis 3 sind die für die Substanz-Verstoffwechslung wichtigsten Enzym-Familien; CYP3A ist zu 44% an der Arzneistoff-Metabolisierung beteiligt, CYP2D zu 30%, CYP2C zu 15% und CYP1A zu 9% (Nuhn 2001; Kroemer 1997; Baron 2002; Mutschler Seite 22-26).

Wechselwirkungen können auftreten wenn:

- 1.** Zwei Substanzen bei Ihrer Verstoffwechslung um das selbe Cytochrom-P450-Enzym konkurrieren (Kompetition): Der Blutspiegel einer Substanz steigt dann an.
- 2.** Eine Substanz das Cytochrom-P450-Enzym der anderen Substanz blockiert (Inhibition): Der Blutspiegel der Substanz, deren Enzym blockiert ist, steigt (zum Teil dramatisch) an.
- 3.** Eine Substanz die vermehrte Bildung des Cytochrom-P450-Enzyms stimuliert (Induktion): Der Blutspiegel der Substanz, die durch das induzierte Enzym abgebaut wird, sinkt ab.

⁵ Die Bezeichnung Cytochrom-P-450 beruht auf der starken Licht-Absorption der Wellenlänge 450 nm nach Reduktion und Reaktion mit Kohlenmonoxid unter künstlichen Laborbedingungen. Die Cytochrome erscheinen dann entsprechend farbig.

Ein Ansteigen des Blutspiegels geht in der Regel mit stärkeren Wirkungen und Nebenwirkungen einher, ein erniedrigter Blutspiegel bedeutet eine Reduktion der Wirkung bis hin zum Wirkungsverlust (Brüggmann 1998, Gugler Seite 96 bis 101).

5.3.3 Vorhersagbarkeit von Interaktionen bei der Biotransformation

Durch die zunehmende Kenntnis, welche Cytochrom-P-450-Isoenzyme an der Metabolisierung eines Arzneistoffs oder eines Drogen-Wirkstoffs beteiligt sind und welche Substanzen ein Cytochrom-P-450-Enzym hemmen oder induzieren, sind Interaktionen auf der Ebene der Biotransformation vorhersagbar. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick.

Tabelle 1: Überblick über das Cytochrom-P-450-Enzymsystem

aus: Diegel 1998; ergänzt durch Mutschler; ABDA-Datenbank, Stand 10/2001, Kaletra® Fachinformation 2001; Sustiva® Fachinformation 2002; Rote Liste 2002.

Cytochrom-P-450-1A2

Induktion: CYP1A2 ist induzierbar, wobei dessen Aktivität umso höher ist, je höher das Substratangebot ist. Arzneistoffe, die über CYP1A2 metabolisiert werden, müssen daher höher dosiert werden. Der Protonenpumpen-Hemmer Omeprazol, Methylcholantren, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Zigaretten-Rauch sind CYP1A2-Induktoren.

Inhibition: Potente Hemmstoffe der CYP1A2 sind Gyrasehemmer (Chinolone) wie z.B. Ciprofloxacin und Enoxacin sowie der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin.

Substrate: CYP1A2 metabolisiert bevorzugt planare aromatische Moleküle. Auch die Giftung (metabolische Aktivierung) aus Umweltgiften wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen oder aromatischen Aminen läuft unter Beteiligung von CYP1A2 ab.

Analgetika	Phenacetin, Paracetamol
Antiarrhythmika	Amiodaron
Methylxanthine	Coffein, Theophyllin
Partydrogen	MDA, MDE, MDMA (Ecstasy) schnell
Psychopharmaka	Clozapin, Fluvoxamin, Tacrin, Imipramin
Vitamin-K-Antagonisten	Warfarin

Cytochrom-P-450-2A6

Induktion: Das Schlaf- und Narkosemittel Phenobarbital und andere Barbiturate.

Inhibition: Durch Letrozol

Substrate: Cumarin, Nikotin

Cytochrom-P-450-2B6

Induktoren: Die Bioaktivierung von Cyclophosphamid geht mit einer Autoinduktion einher.

Substrate:

NNRTI	Efavirenz
Zytostatika	Cyclophosphamid (Bioaktivierung der Prodrug)

Cytochrom-P-450-2C8

Substrate:

Zytostatika	Taxol
-------------	-------

Cytochrom-P-450-2C9

Inhibition: Hemmstoffe für CYP2C9 sind das Cannabinoid Cannabidiol (CBD), der Gyrasehemmer Ciprofloxacin sowie der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin, der HIV-Protease-Hemmer Ritonavir (geringe Hemmung) und der NNRTI Efavirenz.

Substrate:

Angiotensinantagonisten	Losartan
Antidiabetika	Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid
Antiepileptika	Phenytoin
CSE-Hemmer	Fluvastatin
Diuretika	Toraseamid
Antiphlogistika	Diclofenac, Ibuprofen, Flurbiprofen, Naproxen, Piroxicam, Tenoxicam, Indomethacin
Vitamin-K-Antagonisten	Warfarin
Andere	Sildenafil (Viagra®) untergeordnet Tetrahydrocannabinol (THC, Hauptbest. von Cannabis)

Cytochrom-P-450-2C19

Inhibition: Der NNRTI Efavirenz hemmt CYP2C19.

Substrate:

Antidepressiva	Imipramin, Citalopram
Malariamittel	Proguanil
Downer	Diazepam, Hexobarbital
Betablocker	Propranolol
Protonenpumpen-Hemmer	Omeprazol, Lansoprazol
Vitamin-K-Antagonisten	Warfarin

Cytochrom-P-450-2D6

Inhibition: Inhibitoren für CYP2D6 sind das Antiarrhythmikum Chinidin, die Serotonin-Wiederaufnahmeemmer Fluoxetin und Paroxetin und der HIV-Proteasehemmer Ritonavir. Eine schwache Inhibition erfolgt durch die Partydrogen MDMA (Ecstasy), Amphetamin, Methamphetamin und Kokain (Sellers et al. 1997; Wu et al. 1997).

Substrate: CYP2D6 metabolisiert ein Viertel aller Medikamente. Das gemeinsame Strukturmerkmal der CYP2D6-Substrate ist ein positiv geladenes Stickstoff-Atom in 5 bis 7 Å Entfernung zu einer Akzeptorstelle für Wasserstoffbrückenbindungen. Dies trifft für viele Arzneistoffe und Drogen-Wirkstoffe zu, die das adrenerge, dopaminerge oder serotonerge System angreifen.

Antiarrhythmika	Ajmalin, Flecainid, Mexiletin, Prajmalin
Antidepressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Maprotilin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Trimipramin, Nortriptylin, Trazodin, Venlafaxin
Antiemetika	Ondansetron, Tropisetron
Antihypertensiva	Debrisoquin, Indoramin, Urapidil
Betablocker	Alprenolol, Bupindolol, Carvedilol, Metoprolol, Penbutolol, Propranolol, Timolol
Neuroleptika	Haloperidol, Perphenazin, Risperidon, Thioridazin, Zuclopenthixol, Chlorpromazin
Opioide	Codein, Dextromethorphan, DHC, Oxycodon, Tramadol
HIV-Proteasehemmer	Nelfinavir, Ritonavir
Partydrogen	MDA, MDE, MDMA (Ecstasy) langsam, Amphetamin, Methamphetamin
Andere	Deprenyl, Dexfenfluramin

Cytochrom-P-450-2E1

Induktion: CYP2E1 ist durch chronischen Alkoholkonsum (Ethanol), durch das Lösungsmittel Aceton und das Tuberkulosemittel Isoniazid induzierbar.

Inhibition: CYP2E1 wird durch das Alkohol-Entwöhnungsmittel Disulfiram gehemmt.

Substrate: CYP2E1 metabolisiert relativ wenig Arzneimittel, daneben aber einige organische Lösungsmittel. Es spielt eine Rolle bei der Giftung von dem Narkotikum Halothan und dem Schmerzmittel Paracetamol.

Analgetika	Paracetamol
Narkotika	Enfluran, Isofluran, Halothan
Andere	Alkohol (Ethanol)

Cytochrom-P-450-3A4

40-70% aller Arzneistoffe werden durch dieses Isoenzym metabolisiert. Einer besonderen Bedeutung kommt dessen Lokalisation im Darmepithel zu. CYP3A4 liegt zwar in der Darmwand in niedrigerer Konzentration vor als in der Leber, ist aber durch enge Kooperation mit dem Transportprotein P-Glykoprotein besonders effizient. Ein Beispiel für die Interaktion am metabolisierenden Enzym in der Darmschleimhaut ist die orale Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, und Saquinavir, einem CYP3A4-Inhibitor. In dem Saquinavir die Metabolisierung von Midazolam im Darm und in der Leber stark hemmt, erhöht es dessen Bioverfügbarkeit auf mehr als das Doppelte. Diese Interaktion ist viel ausgeprägter als die alleinige Interaktion in der Leber bei intravenöser Gabe (Wasielewski 2002).

Induktion: CYP3A4 ist das Enzym, das am meisten vom Phänomen der Enzyminduktion betroffen ist. CYP3A4-Induktoren sind das Schlaf- und Narkosemittel Phenobarbital und andere Barbiturate, das Steroid Pregnenolon-16a-Carbonitril, das Glucocorticoid Dexamethason, das Tuberkulosemittel Rifampicin, die Antiepileptika Phenytoin und Carbamazepin sowie das Antimykotikum Clotrimazol. Auch Johanneskrautextrakt induziert CYP3A4 (und P-Glykoprotein). Der Nicht-nucleosidischen Reversetranskriptase-Inhibitor Nevirapin induziert ebenfalls CYP3A4. Besonders bei der Behandlung mit Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Tacrolimus, aber auch bei den HIV-Protease-Hemmern können durch eine verminderte Wirksamkeit fatale Folgen für den Patienten entstehen.

Inhibition: Die Inhibitoren der HIV-Protease Ritonavir, Indinavir (schwächer) und Saquinavir (schwachpotenter Inhibitor) sowie Amprenavir und Lopinavir sind Hemmer von CYP3A4: Die Gewebkonzentrationen gleichzeitig applizierter Stoffe, die ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden, kann dann um das Zehnfache ansteigen. Ähnlich potente Hemmstoffe von CYP3A4 sind die Azol-Antimykotika Ketoconazol, etwas schwächer Itraconazol und nochmals schwächer Fluconazol. Das Estrogen Ethinylestradiol und das Gestagen Gestoden (beide Bestandteil der „Antibabypille“) sowie das Makrolid-Antibiotikum Erythromycin hemmen ebenfalls CYP3A4. Das Gleiche gilt für den Nicht-nucleosidischen Reversetranskriptase-Inhibitoren Delavirdin und Efavirenz. Häufig diskutiert wird hemmende Wirkung von Grapefruitsaft (Inhaltsstoff: Naringenin) und anderen exotischen Früchten auf CYP3A4. Das Cannabinoid Cannabidiol (Bestandteil von Cannabis) hemmt zunächst CYP3, nach andauernder Zufuhr kommt es aber zu einer Induktion.

Substrate: CYP3A4 ist am Metabolismus sehr vieler Medikamente beteiligt. CYP3A4-Substrate sind relativ große, amphiphile Moleküle. So gehören z.B. sämtliche HIV-Protease-Hemmer zu den CYP3A4-Substraten.

Antiepileptika	Carbamazepin, Ethosuximid
Antiinfektiva	Dapson, Rifampicin, Rifambutin, Erythromycin, Clarithromycin
Antimykotika	Ketoconazol, Itraconazol
Benzodiazepine	Alprazolam, Midazolam, Triazolam
CSE-Hemmer	Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin
Calciumantagon.	Verapamil, Diltiazem, Nifedepin, Amlodipin, Nitrendipin, Nimodipin
Immunsuppressiva	Cortisol, Ciclosporin, Tacrolimus
Partydrogen	MDA, MDE, MDMA (Ecstasy) schnell, Kokain (<10%)
HIV-Protease-Hemmer	Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Lopinavir
NNRTI	Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin
Steroide	Ethinylestradiol
Andere	Lovastatin, Methadon, Paclitaxel, Sildenafil (Viagra®), Terfenadin, Tamoxifen, Zolpidem

Die H₂-Blocker (Magenmittel) Cimetidin und Ranitidin sind unspezifische Cytochrom-P-450-Inhibitoren.

6 Pharmakogenetische Aspekte der Metabolisierung

6.1 Pharmakogenetik

Es ist eine alte Beobachtung, dass verschiedene Individuen auf eine medikamentöse Therapie in sehr unterschiedlicher Weise reagieren können. Einige Patienten profitieren von der Therapie, während andere keinen Effekt verspüren oder mit unerwarteten Nebenwirkungen des Arzneistoffs konfrontiert werden. In den USA erleiden jährlich 2,2 Millionen Menschen schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, 100.000 sterben sogar daran. In Deutschland sterben jährlich etwa 16.000 Patienten an Arzneimittelunverträglichkeiten.

Die individuelle Variabilität von Wirkungseffekten und Nebenwirkungen kann durch mehrere Faktoren bedingt sein:

- ◆ Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen
- ◆ Alter und Ernährungsstatus
- ◆ Leber- und Nierenfunktionen
- ◆ Set und Setting (bei psychoaktiven Substanzen)
- ◆ erbliche Unterschiede in den Proteinen



Antiretrovirale Therapie + Partydrogen: Ist eine individuelle Auswahl gefragt?

Die Pharmakogenetik versucht, individuelle Unterschiede in der Wirkung von Pharmaka mit genetischen Faktoren in Zusammenhang zu bringen. Ihre Ziele sind eine höhere Effizienz medikamentöser Therapien durch die Vermeidung von Null-Effekten (Non-Responder) sowie eine höhere Arzneimittelsicherheit durch die Vermeidung von Intoxikationen aufgrund zu geringer Metabolisierung der Wirkstoffe (Jäger, 1998; Winckler 2000; Baron 2002; Gens-thaler 2002).

6.2 Genetische Grundlagen

Die Erbinformation der meisten Lebewesen ist auf der Desoxyribonucleinsäure (DNA) lokalisiert (Ausnahmen sind die RNA-Viren bzw. die Retroviren wie z.B. HIV). Die DNA ist ein sehr langes, fadenförmiges Makromolekül, das aus einem strukturgebenden, polymeren Rückrat aus abwechseln Zucker-Monomeren (Desoxyribose) und Phosphatgruppe besteht, wobei an jedem Zucker eine der vier möglichen organischen Basen (Adenin, Thymin, Guanin u.

Cytosin) hängt. Die DNA liegt in der Regel als Doppelhelix vor, d. h. zwei zueinander komplementäre DNA-Bänder werden über Wasserstoffbrücken gegenüberliegender Basen (Basenpaare) zusammengehalten, wobei stets Adenin mit Thymin und Guanin mit Cytosin gepaart sind (Prinzip der komplementären Basenpaarung). Die Abfolge der Basen beinhaltet die genetische Information. Die DNA in den Zellkernen der menschlichen Zellen verteilt sich auf 2 x 23 längliche lineare Strukturen, die man als Chromosomen bzw. Chromosomenpaare bezeichnet. Jedes Chromosom liegt demnach in fast jeder Körperzellen doppelt vor (mit Ausnahme des geschlechtsbestimmenden Y-Chromosom beim Mann). Jeweils ein Chromosom eines solchen Paares stammt vom genetischen Vater (Spermium) und eines von der genetischen Mutter (Eizelle), d.h. die homologen Chromosomen sind nicht identisch. Jedes Chromosom besteht aus einem einzigen mit zahlreichen Proteinen assoziierten DNA-Molekül. Die gesamte DNA in den Chromosomen eines Organismus bezeichnet man als Genom. Beim Menschen beträgt es ca. 3,2 Milliarden Basenpaare. Damit liegt es nicht, wie man vielleicht vermuten könnte, weit über dem Genom von niedrigeren Organismen, sondern nur im Mittelfeld. Amphibien besitzen ein Genom mit 10^{10} Basenpaare, einige Blütenpflanzen haben sogar 10^{11} Basenpaare (Pinel Seite 35-45, 2001; Rall, 2001).

6.3 Der Fluss der genetischen Information

Der Fluss der genetischen Information in den meisten Lebewesen führt ausschließlich von der DNA über die Ribonukleinsäure (RNA) zum Protein (Ausnahme: Retroviren wie z. B. HIV). Die Basenabfolge eines Gens bestimmt die Aminosäuresequenz eines Proteins. Eine Aminosäure wird durch eine Gruppe von drei Basen (Triplett, Codon) codiert. Insgesamt stehen jedem Organismus 20 verschiedene (proteinogene) Aminosäuren⁶ zum Proteinaufbau zur Verfügung. Obwohl die DNA im Zellkern die Information für die Synthese aller Proteine enthält, ist sie nicht die direkte Matrize für die Proteinsynthese. Die genetische Information der DNA muss zunächst auf eine RNA, die messenger-RNA (m-RNA), übertragen werden. Der Vorgang wird als Transkription bezeichnet. Dabei ist zu beachten, dass die meisten Gene diskontinuierlich sind, d.h. in ihnen sind proteincodierende Sequenzen (Exons) durch nicht codierende Zwischensequenzen (Introns) getrennt. Die Introns werden bei der Umwandlung des Primärtranskripts in m-RNA herausgeschnitten. Das Ausschneiden der Introns und Zusammenschweißen der Exons zur m-RNA wird als spleißen bezeichnet. Die m-RNA, die eine Arbeitskopie des Gens darstellt, wird anschließend aus dem Zellkern ausgeschleust und in den Ribosomen in Proteine (Eiweißstoffe) umgeschrieben. Dieser Vorgang wird als Translation bezeichnet. Die Proteine sind die eigentlichen biochemischen Funktionsträger, sie sind wichtige Bausteine von Zellen und steuern deren physiologische Funktion.

Nur etwa ein Drittel des menschlichen Genoms wird in RNA umgeschrieben, und wiederum nur fünf Prozent davon codieren m-RNA, die schließlich in Proteine übersetzt wird. Gene, die die Information für die Synthese eines bestimmten Proteins enthalten, werden als Strukturgene bezeichnet, Gene die diese Strukturgene kontrollieren, heißen Operatorgene. Die restlichen zwei Drittel des Genoms setzen sich aus Sequenzen zusammen, deren Funktion weitgehend unbekannt ist. Die Zahl der menschlichen Gene, die Proteine codieren, liegt zwischen 30.000 und 50.000. Das ist erstaunlich wenig, bedenkt man, dass das Genom des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* bereits 18.000 Gene umfasst. Auf die Anzahl der Gene bzw. der Basenpaare kommt es nicht an, nicht die Quantität führt zur Komplexität eines Organismus, sondern die Qualität. Der hoch regulierte Fluss der biologischen Information vom Gen über die RNA zum Protein ist hierfür ausschlaggebend.

6 21 mit Selenocystein

Die Transkription und Translation sind die beiden hoch regulierten Schritte, die die Komplexität des menschlichen Organismus erst möglich machen. So können bei der Transkription vor allem durch Spleißen verschiedene m-RNA-Produkte entstehen. Es kann bei ein und derselben DNA unterschiedlich ablaufen, sprich es entstehen unterschiedlich lange m-RNA-Sequenzen. Insgesamt entstehen mit Hilfe der genannten Variabilitätsmöglichkeiten aus den 30.000 bis 50.000 proteinkodierenden Genen 100.000 bis 150.000 verschiedene Proteine, die dann weiter modifiziert werden, so dass die molekulare Ausstattung des Menschen vermutlich bis zu 400.000 verschiedene Proteinvarianten umfasst.

6.4 Genetische Verschiedenheit

Im Jahr 2000 wurde die zu 97% komplette Sequenzierung des menschlichen Genoms im Rahmen des Humanen Genomprojektes bekannt gegeben, es besteht aus ca. 3,2 Mrd. Basenpaaren. Wenn vom menschlichen Genom die Rede ist, bleibt meistens unberücksichtigt, dass Individuen zwar prinzipiell die gleichen Gene in ihrem Genom tragen, dass diese Gene sich aber aufgrund zufällig auftretender Mutationen voneinander unterscheiden können. Das Humane Genomprojekt liefert demnach lediglich eine Modellsequenz des menschlichen Genoms, weil die sequenzierte DNA von einem Individuum stammt und individuelle Abweichungen zunächst unberücksichtigt bleiben. 99,9 Prozent des Genoms sind bei allen Menschen gleich.⁷ Die restlichen 0,1 Prozent bestimmen die individuellen Unterschiede, von denen Merkmale wie Augen- oder Haarfarbe am auffälligsten sind, zu denen aber auch die individuelle Ansprechbarkeit auf Wirkstoffe gehört (Pinel Seite 35-45, 2001; Rall, 2001; Knippers, 2002).

7 Und zu 98,7% ist das menschliche Genom identisch mit dem von Schimpansen (Enard et al., 2002).

6.5 Genetische Polymorphismen

- ◆ Die beiden Gene (mit geringer Abweichung in ihrer DNA-Sequenz), die ein bestimmtes Merkmal kontrollieren und auf den homologen Chromosomen am selben Ort lokalisiert sind, werden als **Allele** bezeichnet.
- ◆ Unter einem **genetischen Polymorphismus** wird das Vorkommen eines monogen (oder durch wenige Gene) vererbten Merkmals in Form von mindestens zwei diskreten Phänotypen verstanden, von denen keiner eine Häufigkeit unter einem Prozent zeigt.

6.5.1 Ursachen für genetische Polymorphismen

Die molekulargenetischen Ursachen für genetische Polymorphismen sind:

- ◆ Deletionen (Verlust) von einer bis mehreren Hundert DNA-Basen oder eines vollständigen Gens (verbunden mit der Abwesenheit einzelner Aminosäuren bis hin zum gesamten Protein)
- ◆ Insertionen (Einschub) von einer bis mehreren Hundert DNA-Basen (verbunden mit Aminosäureeinschüben im betroffenen Protein)
- ◆ Gen-Duplikation oder Gen-Multiplikation (meistens verbunden mit einer überhöhten Präsenz des betreffenden Proteins)
- ◆ "Single Nucleotide Polymorphisms" (SNPs)

SNPs sind Punktmutationen, d.h. Veränderungen an einer einzigen Base in der DNA. Individuelle Abweichungen in den DNA-Sequenzen der chromosomalen DNA (also der 0,1% die nicht bei allen Menschen übereinstimmt) sind in der Regel SNPs. Diese können ein Gen folgendermaßen verändern:

- ◆ Austausch einer Aminosäure im betroffenen Protein
- ◆ Entstehung eines neuen Stoppkodons, das zu einem vorzeitigen Abbruch der Translation führt
- ◆ Veränderung einer Spleißstelle an einer Exon/Intron-Grenze; dadurch falsche oder nicht gespleißte mRNA-Genese.

In der Folge entstehen Proteine mit teils reduzierter, teils fehlender Funktionalität oder "Unsinnproteine", die von der Zelle abgebaut werden. SNPs kommen auf der DNA durchschnittlich alle 300 bis 1.000 Basenpaare vor. Die Gesamtzahl der SNPs liegt beim Menschen schätzungsweise zwischen drei und zehn Millionen. SNPs sind zufällig im gesamten Genom verteilt und gleichermaßen in Introns und Exons vorhanden. Zwischen den einzelnen Genen sind sie ungleich verteilt, es gibt also Gene mit vielen oder wenigen Basenvariationen. Im Durchschnitt kommen pro Gen 12 SNPs vor. SNPs werden von Generation zu Generation vererbt.

6.5.2 Variabilität von Substanzwirkungen durch genetische Polymorphismen

Die Variabilität von Wirkstoff-Effekten kann durch genetische Polymorphismen folgender funktioneller Proteinklassen bedingt sein:

Pharmakokinetisch relevante Polymorphismen treten auf bei:

- ◆ Biotransformationsenzyme (First pass-Metabolismus, Ausscheidung, Bioaktivierung)
- ◆ Transportproteine (Resorption, Verteilung, Ausscheidung)

Pharmakodynamisch relevante Polymorphismen treten auf bei:

- ◆ Rezeptoren
- ◆ Enzyme
- ◆ Ionenkanäle
- ◆ Immun-Response-Faktoren

(Winckler 2000; Borchert 2002; Gensthaler 2002; Baron 2002)

6.5.3 Genetische Polymorphismen bei Biotransformationsenzymen

Biotransformationsenzyme sind gleichermaßen bedeutsam in der Inaktivierung und/oder Elimination von Pharmaka aus dem Organismus sowie in der Aktivierung von Prodrugs. Für eine Reihe metabolisierender Enzyme sind mittlerweile genetische Polymorphismen entdeckt worden. Bislang wurde nur für einen Teil von ihnen eine klinische Relevanz der verschiedenen Allele für die Metabolisierungsrate gezeigt. Allerdings wird vermutet, dass praktisch jedes Gen, das im Arzneistoff- bzw. Fremdstoffmetabolismus eine Rolle spielt, genetisch polymorph ist. So ist zu erwarten, dass in Zukunft die Liste klinisch relevanter Polymorphismen erheblich verlängert wird. Klinisch relevante Polymorphismen für die Arzneistoffkinetik wurden bislang bei folgenden Biotransformationsenzymen bzw. Transportproteinen aufgefunden:

Phase-1 Enzyme

1. CYP2C9
2. CYP12C19
3. CYP2D6
4. Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Phase-2 Enzyme

1. N-Acetyltransferase 1 (NAT1)
2. N-Acetyltransferase 2 (NAT2)

Transportproteine

1. P-Glykoprotein (Produkt des MDR-1-Gen, Multi Drug Resistance)

Weiterhin sind Polymorphismen u.a. der CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, der Flavin-Monooxygenase 3 (FMO3), Alkoholdehydrogenase 1 (ADH1), Aldehyddehydrogenase 2 (ALDH 2), NAD(P)-Chinon-Oxidoreduktase 1 (NQO1), Paraoxonase1 (PON1) und der Glutathion-S-Transferasen (GST M1; GST P1, GST T1) bekannt (Jäger 1998; Winckler 2000; Borchert 2002; Gensthaler 2002; Baron 2002).

6.5.4 Phänotypische Konsequenzen polymorpher Biotransformationsenzyme

Genetische Polymorphismen bzw. die resultierenden polymorphen Allele codieren unter Umständen für Enzyme mit unterschiedlicher Aktivität. Daraus kann eine reduzierte oder fehlende, aber auch eine verstärkte Metabolisierung von Arznei- und anderen Fremdstoffen in einem Patienten resultieren. Eine fehlende oder reduzierte Aktivität schlägt phänotypisch nur bei Homozygotie (Reinerbigkeit) des defekten Allels durch (auf beiden homologen Chromosomen ist das entsprechende Gen mutiert), nicht aber bei Heterozygotie (mutiertes Gen liegt nur auf einem der beiden homologen Chromosomen vor). Je nach Metabolisierungsgeschwindigkeit bzw. metabolischem Quotient (MR, metabolic ratio) - berechnet als Quotienten aus Konzentrationen des unveränderten Wirkstoffs und eines relevanten Metaboliten im Urin - wird unterteilt in (Jäger 1998; Winckler 2000; Borchert 2002; Gensthaler 2002; Baron 2002):

1. langsame Metabolisierer (PM, poor metabolizer)
2. schnelle (normale) Metabolisierer (EM, extensive metabolizer)
3. ultraschnelle Metabolisierer (UEM, ultraextensive metabolizer)

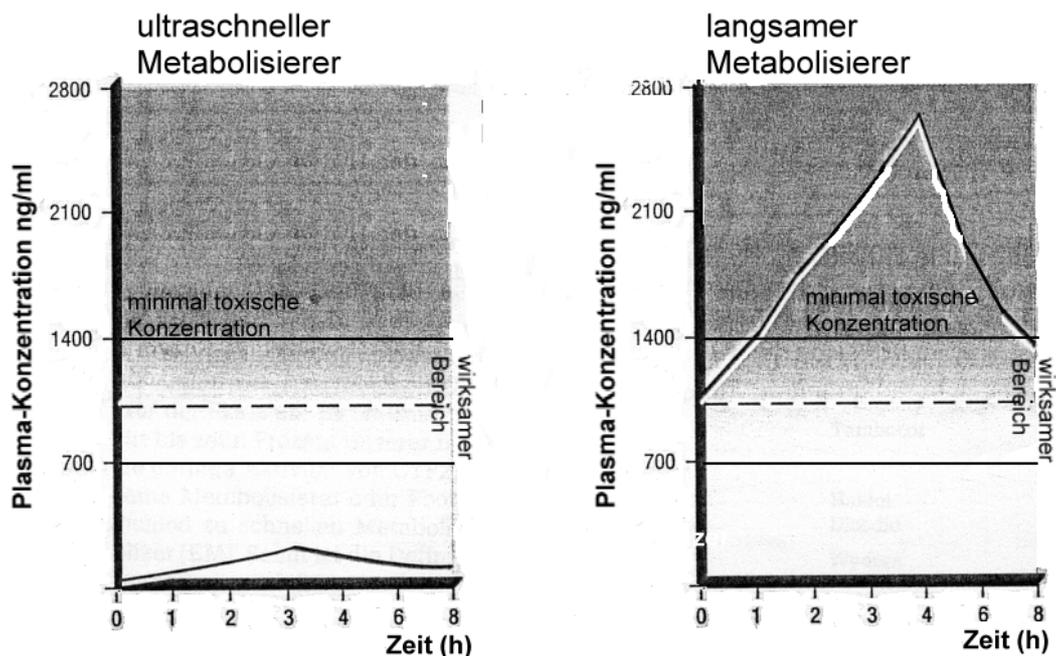


Abbildung 5: Durch genetische Polymorphismen von CYP2D6 verursachte Variabilitäten bezüglich der Plasmakonzentrationen eines Wirkstoffs, der ausschließlich über CYP2D6 abgebaut wird. Während der ultraschnelle Metabolisierer die wirksame Konzentration nicht erreicht, gelangt der langsame Metabolisierer nach Einnahme der gleichen Dosis in den toxischen Bereich (nach Kroemer 1997).

6.5.5 Diagnose von Polymorphismen bei Biotransformationsenzymen

Die Diagnose von Polymorphismen kann prinzipiell auf zwei Ebenen erfolgen:

1. Bestimmung des **Phänotyps**, also des tatsächlichen (aktuellen) Erscheinungsbild
2. Bestimmung des **Genotyps**, also den konstanten Erbanlagen auf der DNA

Die Phänotypisierung der Biotransformation erfolgt durch die Applikation einer Testsubstanz und Bestimmung des metabolischen Quotienten oder die Bestimmung der Enzymaktivität in aufgearbeitetem Biopsiegewebe aus der Leber. Der Vorteil der Phänotypisierung ist sicherlich,

dass die Aktivität des relevanten Enzyms in der konkreten konditionellen Situation des Patienten relativ exakt bestimmt werden kann. Die Phänotypisierung hat allerdings auch einige problematische Aspekte. So sind zum Teil die Arbeitsprotokolle zur Bestimmung einer Enzymaktivität im Patienten zeitaufwendig und/oder teuer, oder die Testsubstanz selbst hat möglicherweise toxische Nebeneffekte. Außerdem kann das Ergebnis der Phänotypisierung dadurch verfälscht werden, dass andere eingenommene Wirkstoffe entweder ebenfalls von dem untersuchten Enzym metabolisiert wird oder dieses hemmen bzw. induzieren.

Die Genotypisierung nimmt im Gegensatz zur Phänotypisierung keine Rücksicht auf tatsächlich vorhandene Enzymaktivitäten, sondern macht aufgrund festgestellter genetischer Polymorphismen (auf der DNA-Ebene) Vorhersagen über die zu erwartende Metabolisierung von Arzneistoffen. Die Genotypisierung hat gegenüber einer Phänotypisierung den Vorteil, dass dem Patienten keine Applikation von Testsubstanzen bzw. eine Leberpunktion zugemutet werden muss. In der Regel reicht die Abnahme einer geringen Menge Vollblut. Es besteht allerdings die Gefahr, dass das Gen einer Person eine Mutation aufweist, die noch nicht beschrieben wurde oder die mittels des gewählten Testverfahrens nicht erfasst wird.

6.5.6 Methoden zur Genotypisierung: PCR und DNA-Chips

Die Genotypisierung erfolgt durch Methoden, die meist auf der Polymerasekettenreaktion (PCR) basieren. Die PCR beruht auf der millionen- bis milliardenfachen Vermehrung (Amplifikation) kleinster Mengen DNA (oder RNA). Arbeitet man mit spezifischen PCR-Primern, die genau an der DNA-Sequenz binden, die auch den SNP enthält, können die gesuchten SNPs bereits während der PCR direkt nachgewiesen werden. Denn ein PCR-Produkt erhält man nur dann, wenn der SNP tatsächlich in der analysierten DNA vorhanden ist. Alternativ dazu hat sich bei der SNP-Identifizierung – aus einer Reihe anderer Methoden – die Hybridisierung auf DNA-Chips (Mikroarray, Biochip) mit anschließender Fluoreszenz-Analyse durchgesetzt. Diese Chips tragen auf engstem Raum Zehntausende DNA-Fragmente – und zwar einzelne Stränge und nicht die Doppelhelix. Jedes einzelne DNA-Fragment fischt als ganz spezifische Sonde passende Stücke von komplementärer DNA (oder RNA) in wenigen Sekunden aus der Probe. Bei der nächsten Analysengeneration, die bereits weitgehend marktreif ist, wird die PCR überflüssig sein; die SNP-Identifizierung erfolgt direkt aus genomischer DNA von Blut- bzw. Gewebeproben (Jäger 1998; Winckler 2000; Baron 2002; Gensthaler; Shoemaker et al., 2001; Lockhart et al., 2000; Friend et al., 2002).

6.5.7 Weitere Einsatzmöglichkeiten von PCR und DNA-Chips

Individualisierung von Pharmakotherapien

Pharmakogenetische Fragestellungen zielen auf die Identifizierung genetischer Variationen ab, die die Wirksamkeit von Medikamenten im Körper beeinflussen. Die genaue Kenntnis der biologischen Bedeutung und des Auftretens von SNPs erlauben eine maßgeschneiderte Therapie (u.a. Dosierung) für den einzelnen Patienten. Das Wissen um die Verteilung und Wirkung von SNPs kann die Entwicklung von Medikamenten in Zukunft nachhaltig beeinflussen. Das Fernziel ist die Entwicklung von sogen. maßgeschneiderten Medikamenten, die im Sinne einer optimalen und möglichst nebenwirkungsarmen Therapie auf das genetische Profil des Patienten abgestimmt wird (Baron 2002; Gensthaler; Friend et al., 2002).

Aufklärung der molekularbiologischen Ursachen von Nebenwirkungen

Die DNA-Chiptechnologie wurde bei der Ursachenforschung der Lipodystrophie bei HIV-Patienten als Folge der Behandlung mit dem HIV-Proteaseinhibitor Ritonavir (Norvir®) eingesetzt. Unter Ritonavir kommt es zum Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridkonzentration

im Blut und einer Resistenz gegenüber von Insulin. Dazu wurden mit einem DNA-Chip komplementäre RNA gefischt, um so die „Aktivität von Genen“ (das Expressionsprofil) zu bestimmen. Es wurde festgestellt, dass Ritonavir die Aktivierung von Genen bewirkt, die durch die Wirkung eines lipidsenkenden Mittels gedämpft werden. Außerdem vermindert es die Synthese von Proteinen, die zum Aufbau von Proteosomen (zelluläre Entsorgungsapparatur für Proteine) gebraucht werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Ritonavir den Lipidspiegel zum Teil dadurch anhebt, dass es die Lipidsynthese in der Leber aktiviert und den Abbau lipidhaltiger Proteine (Lipoproteine) hemmt (Friend et al., 2002).

Entschlüsselung komplexer Krankheitsursachen bzw. Verläufe

SNPs beeinflussen auch Krankheitsdispositionen; sie fördern die Manifestation bei etwa 10 Prozent aller genetisch bedingten Erkrankungen. Die Krankheiten resultieren meistens aus einer kumulativen Wirkung mehrerer unabhängiger Genloci, von denen keiner die Krankheit alleine auslösen kann. Heute reicht der Kenntnisstand bezüglich der SNPs für einen aussagekräftigen Erbgut-Check auf Erkrankungsrisiken keinesfalls aus. Das Ziel besteht deshalb darin, die drei bis zehn Millionen SNPs des Menschen zu identifizieren und zu kartieren. Letztendlich will man – ausgehend von einer genetischen Konstellation – auf die dazugehörigen physiologischen Vorgänge im gesunden wie auch krankhaft veränderten Zustand schließen. An dieser Stelle muss klar hervorgehoben werden, dass eine solch umfassende Bestimmung von SNP-bedingten Veränderungen im Genom missbraucht werden kann: Beispielsweise beim Abschluss von Versicherungen oder der Besetzung von Arbeitsplätzen (Baron 2002; Groß 2002).

Klinische Studien im Rahmen der Arzneimittelzulassung

Klinischen Studien können durch die Kenntnis bestimmter SNP-Kombinationen der Probanden sicherer und effektiver durchgeführt werden. So lassen sich Patienten ausschließen, die sich genetisch als Non-Responder oder poor metabolizer erweisen. Dies erhöht einerseits die Sicherheit für die Studienteilnehmer, andererseits kann die Gruppe kleiner gewählt werden, da mit weniger Ausfällen zu rechnen ist. In frühen Studienphasen wird man diese Personen dagegen bewusst einbeziehen, um Erfahrungen, zum Beispiel zur Dosierung oder zum Nebenwirkungsmanagement zu sammeln (Baron, 2002; Gensthaler).

Pharmakogenetisches Klassifizierungssystem auf Basis von DNA-Mikrosatelliten

In Studien, die der Zulassung eines Arzneimittels vorausgehen, werden derzeit noch die Probanden nach Aussehen und Herkunft in die ethnischen Gruppen „Schwarze“, „Asiaten“ und „Europäer“ (im Sinn von hellhäutigkeit) eingeteilt. So kann man feststellen, ob in einer der Populationen ein erhöhtes Unverträglichkeitsrisiko besteht, und dies später in der klinischen Praxis berücksichtigen. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen nun allerdings, dass eine Einteilung über so genannte Mikrosatelliten-DNA-Marker zu wesentlich präziseren Aussagen über gruppenspezifische Nebenwirkungen führen würde. Bei Mikrosatelliten handelt es sich um DNA-Abschnitte, die im Unterschied zu den Genen keine Bauanleitung für irgendein Protein enthalten; ob sie überhaupt eine Funktion haben und welche – oder ob es sich nur um Nonsensesequenzen im Erbgut handelt – ist noch unklar. Im Gegensatz zu SNPs sind DNA-Mikrosatelliten keine Punktmutationen. Die Länge einander entsprechender Mikrosatelliten variiert innerhalb der Bevölkerung ziemlich stark. Dies kann dazu dienen, die genetische Verwandtschaft zwischen Individuen festzustellen, und wird unter anderem für Vaterschaftstests ausgenutzt. Je mehr Mikrosatelliten bei zwei Personen eine ähnliche Länge haben, desto genauer dürfte ihr Genom insgesamt übereinstimmen. Es konnte gezeigt werden, dass das Mikrosatellitenprofil keine gute Korrelation zu der ethnischen Zugehörigkeit aufweist, dafür

aber mit der für die Biotransformation relevanten Genausstattung. Die Mutanten von sechs untersuchten pharmazeutisch relevanten Gene verteilen sich wesentlich gleichförmiger über die drei ethnischen als über die vier genetischen Gruppen. Das verwischt die unterschiedlichen Fähigkeiten zur Wirkstoffmetabolisierung in der Bevölkerung in einem Maße, dass sie oft gar nicht mehr nachweisbar sind. Somit sind ethnische Merkmale wie Hautfarbe und Herkunft als Anhaltspunkte für die Reaktion eines Patienten auf ein Medikament den Mikrosatelliten-DNA-Markern klar unterlegen. Eine Umstellung auf dieses Klassifizierungssystem wäre bei klinischen Studien insbesondere im Rahmen von arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren sinnvoll, allerdings auch mit zusätzlichem Aufwand (PCR-Analytik u. Datenverarbeitung) verbunden (Wilson et al., 2001; Jacoby 2002).

6.5.8 Klinisch relevante Polymorphismen bei CYP-P-450-Enzymen

Cytochrom-P-450-2C9

Molekulare Ursachen:

Für CYP2C9 existieren zwei SNPs

Phänotypische Konsequenz:

Bei Homozygoten ca. zehn Mal geringeren Enzymaktivität mit der Folge einer ungewöhnlich starken Wirkung von CYP2C9-Substraten.

Ethnologie:

1% der europäischen Bevölkerung ist homozygot, 15% der europäischen Bevölkerung sind heterozygot.

Cytochrom-P-450-2C19Molekulare Ursachen:

Mutation der Splicing Stelle oder im Stop-Codon, das autosomal-rezessiv vererbt wird.

Phänotypische Konsequenz:

Inaktives Enzym mit der Folge ungewöhnlich starker Wirkungen von CYP2C19-Substraten.

Ethnologie:

Häufigkeit des homozygoten Defekts

Deutschland	3%
China	14%-17%
Japan	18%-23%
Indonesien	30%
Indien	21%
Cuna-Indianer (Panama)	0%

Cytochrom-P-450-2D6

Für CYP2D6 wurden mehr als 50 Polymorphismen nachgewiesen. Phänotypisch teilt man, je nach metabolischen Quotienten, in drei Gruppen ein:

1. Poor Metabolizer (PM)

Homozygotie eines autosomal rezessiv vererbten Defekts des CYP2D6-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 22. Häufigste Mutationen sind SNPs, Nucleotiddeletion und Gendeletion.

Häufigkeit in Deutschland: 7%

2. Extensive Metabolizer (EM)

Heterozygotie des defekten Allels oder Homozygotie des Wildtyps.

Häufigkeit in Deutschland: 90%

3. Ultraschnelle Metabolisierer (UEM)

Genmultiplikation mit bis zu 12 Kopien des CYP2D6-Gens.

	Häufigkeit
Asien:	0-1%
Äthiopien, Saudi-Arabien:	20-30%
Mittelmeerraum:	10%
Nordeuropa:	1-3,5%

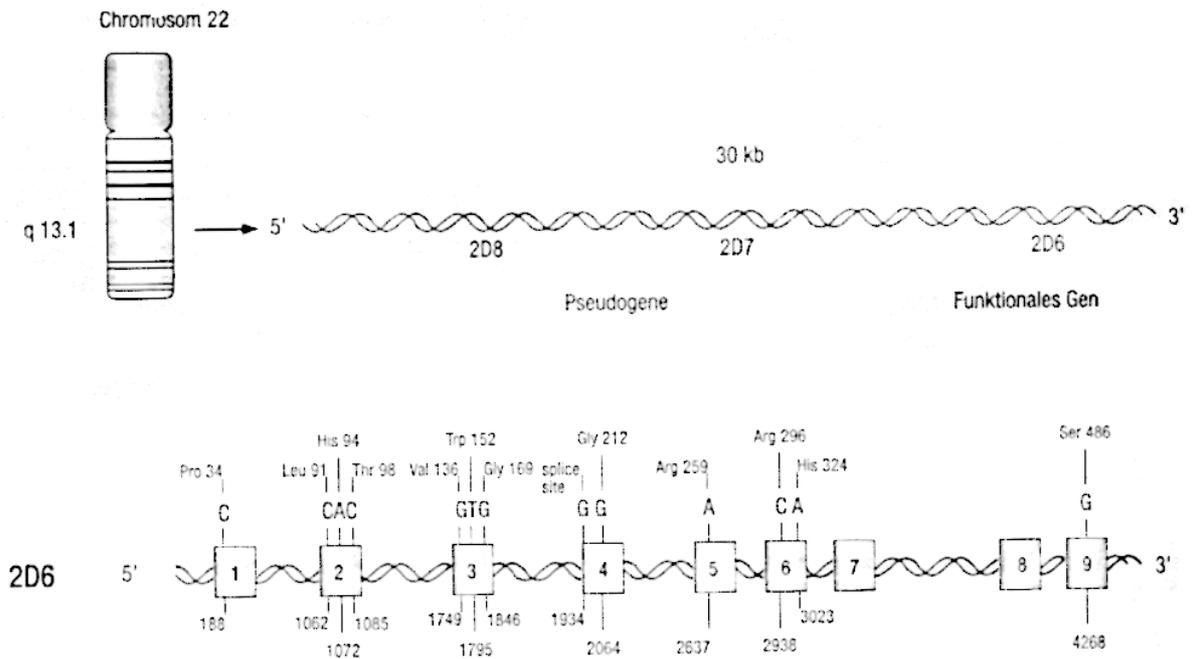


Abbildung 6: Genstruktur des CYP2D-Genclusters auf dem langen Arm von Chromosom 22; im Bild unten die Wildtyp-Sequenz; eingezeichnet sind Stellen, an denen Mutationen gefunden wurden (nach Kroemer, 1997).

7 Die Antiretrovirale Therapie

7.1 Antiretrovirale Wirkstoffe

Bei der Behandlung der HIV-Infektion gelang ein entscheidender Fortschritt durch die Kombination mehrerer antiretroviraler Wirkstoffe, die an unterschiedlichen Stellen in der Virusreplikation eingreifen (Berliner Aidshilfe 1998; Deutsche Aidshilfe 2000; Masuhr 1999; Mutschler Seite 849-855):

- 1.** Die **Nucleosidischen⁸-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)** blockieren nach intrazellulärer Phosphorylierung das virale Enzym „Reverse-Transkriptase“, eine RNA-abhängige DNA-Polymerase. Die zur Replikation von Retroviren erforderliche Umschreibung der genetischen Information von RNA in DNA wird dadurch verhindert.
- 2.** **Nukleotidische⁹ Reverse Transkriptase Inhibitoren (NtRTI)** sind eine neue antiretrovirale Wirkstoffklasse. Auch sie hemmen die Reverse-Transkriptase. Da sie bereits eine phosphatanaloge Gruppe besitzen, sind bei der Umsetzung zum aktiven Metaboliten in den T-Zellen weniger Phosphorylierungsschritte notwendig.
- 3.** Die **Nicht-Nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)** binden (im Gegensatz zu den NRTI) ohne vorhergehenden Aktivierungsschritt direkt an das Enzym Reverse-Transkriptase und blockieren es.
- 4.** **HIV-Proteasehemmer (PI)** hemmen spezifisch die HIV-Protease. Dabei handelt es sich um ein virales Enzym, das in der Spätphase des viralen Vermehrungszyklus die Spaltung eines großen Vorläuferproteins in verschiedene, für das Virus wichtige Proteine bewirkt.

7.2 Pharmakokinetik der antiretroviralen Wirkstoffe

7.2.1 Nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Die meisten NRTI weisen eine hohe Bioverfügbarkeit auf. Lediglich die Resorption von Didanosin unterliegt erheblichen Schwankungen. Um die Inaktivierung von Didanosin im sauren Milieu des Magens zu vermeiden, wird es in Form von gepufferten Tabletten appliziert. NRTI penetrieren gut in das Gehirn. Mit Ausnahme von Zidovudin und Lamivudin ist die Plasmahalbwertszeit kurz, die intrazelluläre Verweildauer jedoch deutlich länger. Auf Grund der guten Wasserlöslichkeit werden die meisten NRTI vorwiegend unverändert renal ausgeschieden.

8 Nucleosid: DNA bzw. RNA Baustein aus einem Zucker und einer organischen Base.

9 Nucleotid: DNA bzw. RNA Baustein aus einem Zucker und einer organischen Base und einer Phosphatgruppe (Phosphorsäureester der Nucleoside).

7.2.2 Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NtRTI)

Nucleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren besitzen im Gegensatz zu den Nucleosiden eine phosphatanaloge Gruppe. Tenofovir wird durch intrazelluläre Phosphorylierung zum aktiven Metaboliten Tenofovir-Diphosphat in ruhenden als auch in aktivierten T-Zellen umgewandelt. Der Metabolit ist ein kompetitiver Hemmer der Reversen-Transkriptase. Wegen der langen intrazellulären Halbwertszeit ist eine einmal tägliche Einnahme von Tenofovir (300 mg) ausreichend. Die maximale Serumkonzentration von Tenofovir wird bei Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb einer Stunde, bei Einnahme mit Nahrungsmitteln innerhalb von zwei Stunden erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 25%, die Anwendung mit der Nahrung erhöht die orale Bioverfügbarkeit. In vitro beträgt die Proteinbindung von Tenofovir bei einer Tenofovir-Konzentration von 0,01-25µg/ml weniger als 0,7% bei Plasmaproteinen bzw. 7,2% bei Serumproteinen. Die Substanz wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert. Daher sind keine entsprechenden Wechselwirkungen zu erwarten. Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch aktive Sekretion über den anionischen Transporter. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren aktive Sekretion ebenfalls über den anionischen Transporter erfolgt (z.B. Cidofovir), kann sich die Konzentration von Tenofovir oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen. Nach intravenöser Verabreichung wird 70-80% der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Gabe liegt die terminale Halbwertszeit bei etwa 12 bis 18 Stunden (Neue Arzneimittel 7, 2002).

7.2.3 Nicht-Nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Die Bioverfügbarkeit der NNRTI ist gut, die Einnahme zusammen mit Mahlzeiten beeinträchtigt die Resorption nicht. Die Plasmaproteinbindung für Nevirapin beträgt 60%, für Delavirdin und Efavirenz 98-99%. Die Nevirapin-Konzentration in humanem Liquor cerebrospinalis beträgt 45% der Plasmakonzentration, dieses Verhältnis entspricht ungefähr der nicht an Plasmaproteine gebundenen Fraktion.

Die Elimination erfolgt durch Hydroxylierung unter wesentlicher Beteiligung von CYP3A4, bei Efavirenz zusätzlich noch von CYP2B6. Delavirdin inhibiert CYP3A4. Efavirenz inhibiert CYP2C9 sowie CYP2C19 und CYP3A4. Es konnte auch gezeigt werden, dass Efavirenz durch Induktion der P450-Enzyme seinen eigenen Metabolismus induziert. Nevirapin ist ein schwacher bis mäßiger Induktor von CYP3A. Die Autoinduktion führt auch zu einer entsprechenden Abnahme der terminalen Halbwertszeit von Nevirapin im Plasma von ungefähr 45 Stunden (einmalige Gabe) auf ungefähr 25 bis 30 Stunden nach Mehrfachverabreichung (Mutschler, Seite 854-855, Bristol-Meyers-Squibb, Sustiva® Fachinformation 2002; Boehringer Ingelheim Viramune Fachinformation 2001).

7.2.4 HIV-Proteasehemmer (PI)

Proteasehemmer sind mit Ausnahme von Saquinavir, dessen Plasmaspiegel bei Einnahme im nüchternen Zustand durch einen ausgeprägten First-Pass-Effekt sehr niedrig liegen, gut bioverfügbar. Die Bioverfügbarkeit von Saquinavir wird durch die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit wesentlich, die der anderen PI geringfügig erhöht.

Die Plasmaproteinbindung übersteigt meist 98%, Indinavir wird mit 60 bis 65% schwächer gebunden. Der Übertritt der PI in das Gehirn ist gering: Das Liquor/Plasma-Verhältnis liegt von Saquinavir bei <1%, von Ritonavir bei 1%, von Indinavir zwischen 2,2 und 76% und für Amprenavir bei ca. 1% (für die anderen PI liegen keine Daten vor). Die hohe Lipophilie als Voraussetzung für die passive Diffusion durch die Blut-Hirn-Schranke ist für alle Proteaseinhibitoren gegeben. Allerdings sind diese Substanzen (bis auf Indinavir) durch eine hohe

Plasmaeiweißbindung charakterisiert, die den Übertritt in das ZNS erschwert, denn nur freie Wirkstoff-Moleküle sind im Stande, die Barriere zu überwinden. Für alle fünf hier zu Lande zugelassenen PI konnte darüber hinaus ein ausgeprägter P-Glykoprotein vermittelter sekretorischer Transport beobachtet werden, der als weitere Ursache für den schlechten Übergang in das ZNS angesehen wird (siehe Kapitel „Molekulpumpen“).

Alle PI unterliegen einer starken Metabolisierung in der Leber unter wesentlicher Beteiligung von CYP3A4, weniger durch CYP2D6. Von Indinavir werden weniger als 20% unmetabolisiert mit dem Harn ausgeschieden, bei Ritonavir und Saquinavir ist der metabolisierte Anteil noch geringer. Die Halbwertszeiten sind kurz: Für Indinavir 1,8 Stunden, für Ritonavir 3,2 Stunden und für Saquinavir 13 Stunden. Das hohe Risiko einer Interaktion mit Substanzen, die ebenfalls über Cytochrom-P450-Enzyme, insbesondere CYP3A, metabolisiert werden, erschwert den Einsatz dieser Pharmaka. Relative Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen. Mit Kaletra®, einer Ko-Formulierung aus Liponavir mit Ritonavir, wird die Zusammenwirkung der beiden PI-Wirkstoffe ausgenutzt: Der eigentliche Wirkstoff ist Lopinavir, Ritonavir inhibiert das Enzym, das Liponavir abbaut und erhöht damit die Wirkstoffkonzentrationen im Blut. Die effektive Halbwertszeit (Spitzenkonzentration bis Minimalkonzentration) von Lopinavir bei einem zwölf stündigem Dosisintervall liegt bei 5-6 Stunden (Mutschler, Seite 855; Ammon, Seite 1380-1381; Rockstroh 2001; Leopold 2001; Abbott, Kaletra® Fachinformation 2001).

Tabelle 2: Pharmakokinetik antiretroviraler Pharmaka

Wirkstoff	Handelsname	Bioverfügbarkeit (%)	Plasmahalbwertszeit (h)	Elimination
Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Zidovudin (AZT)	Retrovir® Best v. Combivir® u. Trizivir®	50-75	1	Glucuronidierung, renal
Abacavir	Ziagen® Best v. Trizivir®	85	1-2	Glucuronidierung, Oxidation zur 5'-Carbonsäure durch Alkoholdehydrogenase
Didanosin	Videx®	30-40*	1-1,5	Überwiegend renal
Lamivudin	Epivir®, Zeffix®, Best. v. Combivir® u. Trizivir®	82-87	3-7	Vorwiegend unverändert, wenig als Sulfoxid renal
Stavudin	Zerit®	80-86	0,9-1,6	Vorwiegend unverändert renal
Zalcitabin	Hivid®	80-88	1-3	Vorwiegend unverändert renal
Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NtRTI)				
Tenofovir	Viread®	25	12-18	Vorwiegend unverändert renal
Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Delavirdin	Rescriptor®**	85	5-8	CYP3A4, z.T. Glucuronidierung der Metaboliten
Efavirenz	Sustiva®	42	40-55	
Nevirapin	Viramune®	93	25-30	
HIV-Proteasehemmer (PI)				
Indinavir	Crixivan®	30	1,5-2	CYP3A4, Glucuronidierung
Nelfinavir	Viracept®	gut	3,5-5	CYP3A4, CYP2D6 u.a.
Ritonavir	Norvir®, Best. v. Kaletra®	gut	3-3,5	CYP3A4 und CYP2D6
Saquinavir	Fortovase®, Invirase®	sehr gering***	3-3,5	Hydroxylierung (CYP3A4)
Amprenavir	Agenerase®	gut	9,5	CYP3A4
Lopinavir	Best. v. Kaletra®			CYP3A4

* Schlechter bei Einnahme mit einer Mahlzeit

** zugelassen in Japan und USA

*** Erheblich besser bei Einnahme mit einer Mahlzeit

Tabelle aus: Mutschler, Seite 853; mit Ausnahme von Tenofovir (Neue Arzneimittel 7, 2002); Amprenavir (Rockstroh et al. 2001; Leopold 2001) u. Lopinavir: (ABDA-Datenbank, Oktober 2001).

7.3 Vorhersage pharmakokinetischer Interaktionen mit Partydrogen

Eine besondere Relevanz besitzen Wechselwirkungen zwischen Partydrogen-Wirkstoffen und antiretroviralen Medikamenten, wenn antiretrovirale Arzneistoffe die Cytochrom-P-450-Enzyme hemmen, durch welche die Partydrogen-Wirkstoffe hauptsächlich metabolisiert werden. Besonders dann, wenn es sich um die wesentlichen (einzig-möglichen) Metabolisierungs-Reaktionen bzw. Eliminations-Voraussetzungen handelt, könnten die Blutspiegel der Partydrogen-Wirkstoffe um ein Mehrfaches ansteigen. Wirkungen und Nebenwirkungen würden entsprechend verstärkt, und die toxischen Plasma-Grenzkonzentrationen der Drogen können bei niedrigeren Dosen erreicht werden. Dieser Zustand wird leichter bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite (Spanne zwischen wirksamer und toxischer Konzentration) bzw. steiler Konzentrations-Wirkungskurve erreicht. Problematisch kann es unter Umständen bei Substanzen werden, die, wie Ecstasy (MDMA), einer nicht-linearen Kinetik unterliegen. Neben diesen substanzbezogenen Kriterien sind der gesundheitliche Zustand und die klinische Situation einer Person weitere entscheidende Faktoren für die Beurteilung des Interaktionsgeschehens.

Tabelle 3: Mögliche pharmakokinetische Interaktionen zwischen antiretroviralen Arzneistoffen und Partydrogen

Handelsname	Wirkstoff (Substanzklasse)	mögliche Wechselwirkungen
Ziagen®	Abacavir (NRTI)	Blutspiegel wird durch Alkohol erhöht
Fortovase®	Saquinavir (PI)	Blutspiegel wird durch Alkohol erniedrigt
Viramune®	Nevirapin (NNRTI)	Blutspiegel von Ecstasy, Speed und Benzodiazepinen werden erhöht
Sustiva®	Efavirenz (NNRTI)	dito
Rescriptor®	Delavirdin (NNRTI)	dito
Crixivan®	Indinavir (PI)	dito
Norvir®	Ritonavir (PI)	dito
Viracept®	Nelfinavir (PI)	dito
Agenerase®	Amprenavir (PI)	dito
Cannabis	Cannabinoide (z.B. THC)	Erhöht den Blutspiegel von Ecstasy, Speed und Benzodiazepine durch die Verdrängung aus der Eiweißbindung

nach: Gölz, Sergej Juli 2000

Die von Gölz zusammengestellte Tabelle beruht auf theoretischen Überlegungen auf Basis der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Enzymen. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommt man durch Anwendung von Tabelle 1 (Kapitel: Vorhersagbarkeit von Interaktionen bei der Biotransformation). In den nachfolgenden Kapitel erfolgt eine detaillierte Analyse auf Grundlage der Pharmakokinetik und Toxikologie der einzelnen Partydrogen-Wirkstoffe.

8 Ecstasy

Bei dem Begriff „Ecstasy“ handelt es sich um eine Bezeichnung für die meist in Tabletten („Pillen“) dargereichten entaktogenen Wirkstoffe MDA, MDMA, MDE, MBDB und BDB (Ecstasy-Gruppe). MDMA ist der in letzter Zeit den illegalisierten Betäubungsmittel-Markt dominierende Ecstasy-Wirkstoff. Der von Nichols geprägte Begriff „Entaktogen“ setzt sich aus dem lateinischen Stamm „tactus“ (berührt) und den griechischen Silben „en“ (in/innen) und „gen“ (erzeugen) zusammen. Die pharmakologische Hauptwirkung dieser Substanzklasse wird mit „im Inneren ein Gefühl erzeugend“ oder „eine innere Berührung erzeugend“ beschrieben (Nichols, 1986; Kovar et al. 2000).

8.1 Wirkmechanismen

Entaktogene beeinflussen das Neurotransmittergleichgewicht im Gehirn. Hauptangriffspunkt ist das serotonerge System. In geringerem Maße werden das dopaminerge und noradrenerge System angesprochen. Weitere Wechselwirkungen mit anderen zentralen Rezeptortypen wurden gefunden:

$\alpha_2 > 5\text{-HT}_2 > \text{Muskarin}_1 > \text{Histamin}_1 > \text{Muskarin}_2$

Die wesentlich ist aber die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Der exakte Mechanismus ist noch nicht geklärt., man nimmt an (Kovar et al. 2000):

- ◆ Zunächst wird ein Transport von MDMA in das Zellinnere einer serotonergen Zelle angenommen.
- ◆ In der Zelle verdrängt MDMA Serotonin aus seinen Speichervesikeln.
- ◆ Das freigesetzte Serotonin wird vermehrt in den synaptischen Spalt ausgeschüttet.
- ◆ MDMA hemmt die Wiederaufnahme des Serotonins in die Nervenzelle durch Konkurrenz um das Serotonin-Transportmolekül.

8.2 Wirkungen

Neben den antriebssteigernden Nebenwirkungen verursachen die Entaktogene psychotrope Effekte, die vor allem im Bereich der Emotionen liegen (Kovar et al. 2000):

- ◆ Gesteigertes Einfühlungsvermögen in das eigene Ich und in die Umgebung.
- ◆ Herabsetzung des Unterscheidungsvermögen zwischen „Selbst“ und „Nichtselbst“.
- ◆ Steigerung der Kommunikations- und Kontaktfreudigkeit.
- ◆ Die Bereitschaft zur (positiven) Auseinandersetzung mit persönlichen Problemen ist erhöht.
- ◆ Gefühl der glücklichen Selbstakzeptanz.

Bei schlechtem Set bzw. Setting können aber auch Angst, Aggression und Panik auftreten.

8.3 Risiken und Nebenwirkungen

8.3.1 Akute (vorübergehende) Nebenwirkungen

Unter akutem Ecstasy-Einfluss sind folgende unerwünschte Wirkungen erfassbar (Mas et al. 1999; siehe auch Abbildung 1):

- ◆ Blutdruckanstieg
- ◆ erhöhte Herzfrequenz
- ◆ moderater Anstieg der Körpertemperatur
- ◆ Pupillenerweiterung
- ◆ Mundtrockenheit
- ◆ Muskeltzittern und –verspannung („Kieferklemme“)
- ◆ erhöhter Cortisol Plasmaspiegel
- ◆ erhöhter Prolactin-Plasmaspiegel (bei höheren MDMA-Dosen)

Als weitgehend unbedenklich sind auch Nacheffekte am Tag nach der Ecstasy-Einnahme zu bewerten. Dazu zählen u.a. Schläfrigkeit, depressive Verstimmungen, Muskelkater, Konzentrationsstörungen, Unruhe und Ängstlichkeit.

8.3.2 Todesfälle

Schwer wiegende Auswirkungen und Todesfälle (bis zum Jahr 2000 wurden 15 publiziert) traten nur nach Einnahme sehr hoher Dosen bei entsprechend vorgeschädigten Personen bei der Einnahme während exzessiven Technopartys oder in Kombination mit anderen psychotropen Substanzen auf. Verglichen mit der großen Anzahl der Konsumenten ist die Zahl der Todesfälle gering. Dehydrierung durch Tanzen ohne ausreichende Flüssigkeitszufuhr spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese folgender Komplikationen:

- ◆ Hyperthermie (>40°C)
- ◆ Disseminierte intravasale Gerinnung
- ◆ Rhabdomyolyse
- ◆ Nierenversagen

Als häufigste Todesursache ist die disseminierte intravasale Gerinnung zu nennen. Bestehende Herzkreislauf- und Atemwegserkrankungen oder Beikonsum anderer Drogen erhöhen das Risiko eines letalen Kreislaufkollapses. Bisher wurden im ersteren Fall drei, im letzteren vier Todesfälle dokumentiert. Die gefährlichen im ZNS auftretenden Effekte mit möglichem letalem Ausgang sind ebenfalls auf bereits bestehende individuelle Vulnerabilitäten oder zu großen Flüssigkeitsverlust zurückzuführen (Kovar et al. 2000).

8.3.3 Leberschaden durch Ecstasy?

Mit zunehmendem Ecstasy-Konsum wurde in den letzten Jahren eine von MDMA ausgehende Lebertoxizität diskutiert. Das Erscheinungsbild gleicht dem einer viralen oder toxischen Hepatitis. Als einziger pathogenetischer Faktor konnte eine wenige Tage zurückliegende Ecstasy-Einnahme gefunden werden. Zumeist hatte der Krankheitsverlauf einen guten Ausgang, selten entwickelte sich ein fulminantes Leberversagen, das eine Lebertransplantation nötig machte und in einem Fall sogar tödlich endete. Der pathogenetische Mechanismus ist bisher ungeklärt. Sowohl ein Metabolit von MDMA als auch lebertoxische Verunreinigungen könnten Auslöser sein. Eine bestehende Leberschädigung dürfte das Risiko verstärken. Im Tierexperiment konnte dem MDMA keine Lebertoxizität nachgewiesen werden (Kovar et al. 2000).

8.3.4 Psychiatrische Störungen durch Ecstasy?

Es ist nicht auszuschließen, dass Ecstasykonsum bei vermutlich individueller Veranlagung protrahierte psychiatrische Störungen hervorrufen kann (Kovar et al. 2000).

8.3.5 Neurotoxizität durch Ecstasy?

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass Ecstasy in hohen Dosen und nach wiederholter Applikation Veränderungen im Bereich der serotonergen Nervenzellen im Gehirn bis hin zu einer Zerstörung der serotonergen Axonterminale hervorrufen kann. Einige Tage nach MDMA-Gabe ist eine Verarmung folgender serotonergen Parameter insbesondere in Thalamus und Hypothalamus nachweisbar (Kovar et al. 2000):

- ◆ Serotoninkonzentration
- ◆ 5-Hydroxyindoylessigsäure-Konzentration (Serotonin-Hauptmetabolit)
- ◆ Tryptophanhydroxylase-Aktivität
- ◆ Serotonin-Uptake-Sites an den Nervenzellendigungen

Das Ausmaß der Neurotoxizität im Tierversuch ist abhängig von (Kovar et al. 2000):

- ◆ Der applizierten Dosis
- ◆ Der verwendeten Tierart: Primaten (Menschenaffen) reagieren stärker als Ratten und Mäuse
- ◆ Interindividuelle Empfindlichkeit gegenüber Ecstasy und hinsichtlich des spontanen Regenerationsvermögens (ist auffällig groß)

Inwieweit diese tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, ist bislang nicht geklärt, funktionelle Veränderungen wurden bisher nicht gefunden (Kovar et al. 2000).

Die Neurotoxizität von MDMA scheint nicht direkt an die Akuteffekte gekoppelt zu sein (Kovar et al. 2000):

- ◆ MDE verursacht nur eine Kurzzeitentleerung von Serotonin, jedoch keine Langzeitsenkung der serotonerger Parameter.
- ◆ Das Antidepressivum Fluoxetin (und Fluvoxamin) ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und konkurriert mit MDMA um den plasmamembranständigen Serotonintransporter. Eine der Ecstasy-Einnahme vorausgehende oder nachfolgende Fluoxetinapplikation vermindert das Ausmaß der Neurotoxizität, ohne die psychischen, vegetativen oder neuroendokrinen Akuteffekte von Ecstasy zu beeinträchtigen. Fluoxetin greift weder in den MDMA-Metabolismus ein noch verändert es die Konzentration im Gehirn (Sanchez et al. 2001).

Als Ursachen bzw. Faktoren für die Neurotoxizität werden in Betracht gezogen (Kovar et al. 2000):

- ◆ Dopamin (und exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat)
- ◆ Freie Radikale (wahrscheinlich reaktive Sauerstoffspezies = ROS)
- ◆ Neurotoxischer MDMA-Metabolit
- ◆ Erhöhte Temperatur

Dopamin-Hypothese

Auf der mit dem oxidativen Abbau von Dopamin einhergehenden Bildung von freien Radikalen basiert die von Nichols und Sprague formulierte Hypothese zur Neurotoxizität von MDMA: Die durch MDMA induzierte Ausschüttung von Serotonin bewirkt indirekt, über 5-HT_{2a} und 5-HT_{2c}-Rezeptoren vermittelte Reduktion der GABA-Aktivität eine Dopamin-Ausschüttung. Dopamin soll anschließend in serotonerge Nervenendigungen („wieder-“) aufgenommen werden und innerhalb der Nervenzelle durch die Monoaminoxidase B zu 6-Hydroxydopamin oxidiert werden. Die bei diesem Prozess freigesetzten ROS sollen die Endigungen des serotonergen Neurons peroxidieren und so zerstören (Sprague et al., 1998).

Diese Dopamin-Hypothese wird durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt (Poethko-Müller, 2001):

- ◆ Die Unterdrückung der Dopamin-Ausschüttung im Hippocampus schwächt die neurotoxischen Effekte von MDMA nicht ab (Shankaran et al., 1998).
- ◆ Eine Gabe von L-Dopa erhöht zwar die extrazelluläre Dopamin-Konzentration, nicht aber die MDMA-Toxizität (Colado et al., 1999).

Bedeutung der Hyperthermie

Für eine Beteiligung einer Temperaturerhöhung am neurotoxischem Geschehen spricht:

- ◆ GFAP ist ein Markerprotein für Neurotoxizität. D-MDMA induziert nur im Zusammenhang mit Hyperthermie GFAP (Miller et al., 1995).
- ◆ Der Schutz vor der MDMA-Toxizität mittels Haloperidol und Clomethiazol (50%) soll über die Unterdrückung der Hyperthermie erfolgen (Colado et al., 1998).

Dagegen spricht:

- ◆ Der Schutz vor MDMA-Neurotoxizität durch Fluoxetin ist temperaturunabhängig (Malberg, 1996).
- ◆ Die freien Radikale besitzen eine temperaturunabhängige Bedeutung der bei der MDMA-Toxizität (Colado et al., 1997; Aguirre et al. 1999; Yeh et al, 1999).

Toxischer MDMA-Metabolit

Der MDMA-Metabolit Dihydroxymethylamphetamin ist selektiv toxisch für serotonerge Nervenendigungen (Hiramatsu et al., 1990; Colado et al. 1997).

8.4 Pharmakokinetik von Ecstasy

Nach oraler Einnahme werden die Wirkstoffe der Ecstasy-Gruppe (Entaktogene) wie MDMA, MDE, MDA MBDB und BDB im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Binnen 30 bis 60 Minuten liegen sie im zentralen Nervensystem in wirksamer Konzentration vor. Die maximale Plasmakonzentration wird im Allgemeinen in der darauf folgenden Stunde erreicht. Der Abbau der N-substituierten 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA u. MDE) erfolgt auf zwei Wegen.

Der Hauptabbauweg verläuft über eine O-Desalkylierung, wobei 3,4-Dihydroxyamphetamine entstehen. Diese werden nachfolgend in einer Phase-II-Reaktion an der Hydroxygruppe in Position 3 des aromatischen Rings methyliert. Solche Metabolite werden teilweise frei oder als Sulfat- oder Glucuronsäure-Konjugate (Phase-II-Reaktionen) über den Urin ausgeschieden. Zudem können die 3,4-Dihydroxyamphetamine bzw. 4-Hydroxy-3-methoxyamphetamine durch Desalkylierung zu den entsprechenden Benzoesäure-Derivaten abgebaut und in Phase-II mit Glycin zu Hippursäurederivaten konjugiert werden.

Ein Nebenabbauweg (8-9%) von MDMA und MDE erfolgt über eine N-Desalkylierung, welche MDA liefert (MDA wird zu ca. 1% bezogen auf die eingenommene MDMA-Dosis im Urin ausgeschieden). Dieses wird über Phenylacetonderivate zu Benzoesäurederivaten abgebaut, welche an Glycin gekoppelt (Phase-II) renal als Hippursäurederivate ausgeschieden werden.

Die maximale Plasmakonzentration von MDMA ist zwischen der ersten und zweiten Stunde nach Einnahme erreicht, die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 8 bis 9 Stunden bei einer Dosis von 125 mg MDMA bzw. 7,6 Stunden bei 50 mg MDMA (Kraemer et al., 2002; Kovar 1995; Uchtenhagen, Seite 107; Mas et al. 1999, Verebey et al. 1988).

Tabelle 4: Normaldosen und pharmakokinetische Parameter Der Ecstasy-Wirkstoffe

Substanz	Einzel-dosis (oral)	Wirkungseintritt	Wirkdauer
MDA	80-160 mg	30-60 Minuten	8-12 Stunden
MDMA	80-150 mg	30-60 Minuten	4-8 Stunden
MDE	100-140 mg	30 Minuten	3-5 Stunden
MBDB	180-210 mg	20 Minuten	4-6 Stunden
BDB	150-230 mg	30-60 Minuten	4-8 Stunden

aus: Kovar et al. 2000

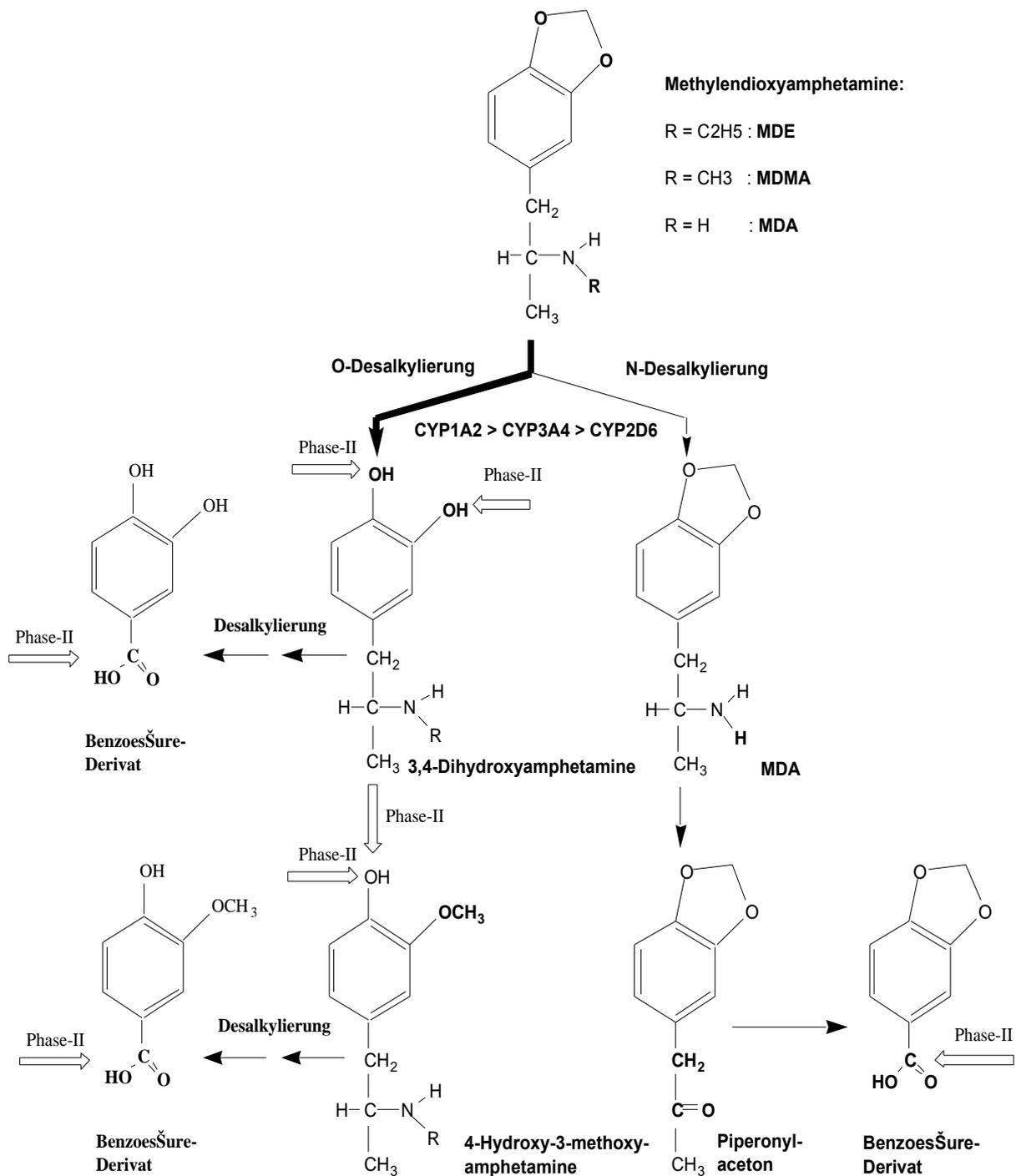


Abbildung 7: Metabolisierungs-Schema der Ecstasy-Wirkstoffe

8.5 Ecstasy metabolisierende Cytochrom-P-450-Enzyme

Die O-Demethylierung von MDMA und anderen Ecstasy-Wirkstoffen erfolgt beim Menschen hauptsächlich über mehrere Cytochrom-P-450-Isoenzyme in der Leber: Die Metabolisierung bei niedrigen Substrat-Konzentrationen läuft im Wesentlichen über CYP2D6 ab; CYP2D6 ist allerdings bei höheren Substratkonzentrationen MDMA-gesättigt, so dass die enzymatische Reaktion bereits bei relativ niedrigen Substratkonzentrationen mit Maximalgeschwindigkeit abläuft¹⁰. Demgegenüber ist CYP1A2 das Enzym, welches bei hohen Substratkonzentrationen den größten Beitrag zur Metabolisierung von Methylenedioxyamphetaminen leistet¹¹. Obwohl CYP3A4 das dominierende hepatische Cytochrom-P-450-Isoenzym ist – die Expressionsrate liegt zwei- bis fünffach höher als die von CYP1A2 – ist der Beitrag von CYP3A4 am Ecstasy-Metabolismus gegenüber CYP1A2 relativ gering (Kreth et al. 2000).

Die N-Dealkylierung von MDMA und MDE zu dem pharmakologisch und vor allem toxikologisch bedeutsamen MDA spielt beim Ecstasy-Metabolismus des Menschen nur eine untergeordnete Rolle. In der Leber sind CYP1A2, CYP3A4 und CYP2D6 an diesem Nebenabbauweg beteiligt, wobei 1% der eingenommenen MDMA Dosis als MDA renal ausgeschieden wird (Kreth et al. 2000; Brunnenberg et al. 1998; Mas et al. 1999).

Die Metabolisierung über CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 läuft normalerweise mit hoher Geschwindigkeit ab. Ein Defizit nur eines Isoenzym, z.B. auf Grund eines genetischen Polymorphismus von CYP2D6 oder der (selektiven) Inhibition durch einen Arzneistoff, ist daher im Sinne eines dramatischen Anstiegs des MDMA-Blutspiegels – wie von Tucker et al. (1994) postuliert – klinisch kaum relevant. Um eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion zwischen MDMA und einem Arzneistoff zu erzielen, müssten bei einer relativ hohen MDMA-Dosis durch den Arzneistoff mehrere MDMA-metabolisierende Isoenzyme gehemmt werden. So konnte gezeigt werden, dass bei drei Fällen von schwer wiegender MDMA-Vergiftung ausschließlich schnelle (extensive) Metabolisierer involviert waren (Kreth et al. 2000; Schwab et al. 1999). Auch postmortale Untersuchungen an in Verbindung mit einer Ecstasyeinnahme verstorbenen Personen zeigten, dass langsame (poor) Metabolisierer kein größeres Risiko für einen Ecstasy assoziierten Tod tragen (Gilhooly et al. 2002).

Zu beachten ist, dass für MDMA eine nicht-lineare Pharmakokinetik angenommen wird (siehe auch Kapitel „Nichtlineare Pharmakokinetik“): Eine dreifache MDMA-Dosis kann zu einem annähernd zehnfachen Plasmaspitzen Spiegel führen. In dem getesteten Dosisbereich von 50-150 mg MDMA wurde eine konstante Menge einer der MDMA-Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-3-methoxymethamphetamin, aber eine (nicht-proportional) ansteigende Menge nicht-metabolisierten MDMA's gefunden. Zudem ist der renale Clearance (zunächst) konstant, während der Clearance im nicht-linearen Bereich dosisabhängig ansteigt. Dies weist auf eine Sättigung oder eine Inhibition des MDMA-Metabolismus hin. Dass sich die Nicht-Linearität in einem Dosis-Fenster abspielt, in dem auch der Freizeitgebrauch von Ecstasy stattfindet, macht das gesundheitliche Risiko beim Umgang mit solchen Substanzen schwerer kalkulierbar (Mas et al. 1999; de la Torre et al. 1999 u. 2000, Poethko-Müller 2001).

10 CYP2D6 besitzt unter bestimmten Bedingungen gegenüber Ecstasy-Wirkstoffen einen relativ niedrigen K_m -Wert (Michaelis-Menten-Konstante).

11 CYP1A2 besitzt unter bestimmten Bedingungen gegenüber Ecstasy-Wirkstoffen einen relativ hohen K_m -Wert und die höchste Wechselzahl der Ecstasy metabolisierenden Enzymen.

8.6 Ecstasy-Interaktionen

Eine Relevanz besitzen unter Umständen Wechselwirkungen zwischen HIV-Proteasehemmern mit den Wirkstoffen der Ecstasy-Gruppe. Proteasehemmer sind Inhibitoren von CYP2D6 und vor allem von CYP3A4. Diese Enzyme metabolisieren zum Teil die Ecstasy-Wirkstoffe wie MDMA, MDA und MDE (siehe Tabelle 1).

8.6.1 Fall 1: Tod nach Ecstasy und Ritonavir bei einem Leberschaden

In einer publizierten Einzelfall-Beschreibung wurde der Tod eines 34-jährigen AIDS-Patienten mit einer Alkohol-bedingten Leberfunktionsstörung¹² nach Einnahme von 2,5 Ecstasy-Tabletten (180 mg MDMA) und gleichzeitigem Konsum von Alkohol beschrieben. Der Patient wurde mit dem HIV-Proteasehemmer Ritonavir (Norvir®) behandelt. Er war zunächst hypertensiv, schwitzte, atmete sehr schnell (45 mal pro Minute), hatte einen hohen Puls (>140 Schläge/Minute) und war zyanotisch. Er war bei Bewusstsein und konnte in ganzen Sätzen reden. 25 Minuten nach den ersten Symptomen bekam er tonisch-klonische Krämpfe, und die Atemfrequenz sowie der Puls (ca. 200 Schläge/Minute) stiegen weiter an. Einige Minuten später erbrach er und verstarb nach einem cardio-respiratorischen Stillstand. Der MDMA-Blutspiegel lag mit $4,56 \text{ mgL}^{-1}$ (entspr. ca. 22 Ecstasy-Tabletten)¹³ um ein Vielfaches höher, als für die eingenommene MDMA-Dosis erwartet (Henry et al. 1998).

Erklärungsansätze: Die Herstellerfirma von Norvir® (Abbott) erklärte diesen Befund zunächst durch die Inhibition von CYP2D6 durch Ritonavir sowie dem möglichen Vorliegen eines langsamen MDMA-Metabolismus, weil der Betroffene möglicherweise Träger der entsprechenden polymorphen Form von CYP2D6 gewesen sei (Mirken 1997). Für den Befund existiert mittlerweile – unter Einbezug von neueren Ergebnissen aus der Grundlagenforschung – ein komplexerer Erklärungsansatz. Folgende Faktoren werden dabei in Betracht gezogen: (Poethko-Müller 2001; siehe Abbildung 6):

Enzym-Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4 durch den HIV-Protease-Hemmer Ritonavir. Beide Enzyme sind an der Metabolisierung von MDMA beteiligt.

- a. Vorschädigungen der Leber und damit ein unspezifisch geschädigtes Cytochrom-P-450-Enzymsystem.
- b. Nicht-lineare Kinetik von MDMA: Eine geringe zusätzliche MDMA-Dosis kann zu überproportional hohen MDMA-Plasma-Spiegeln führen.

12 Der „Leberwert“ Aspartat-Aminotransferase (AST,GOT) des AIDS-Patienten betrug 173 IU/L, normal sind 11-55 IU/L (Henry et al. 1998). Bei Leberzellschädigungen (z.B. Hepatitis oder Ischämie) sind allerdings noch viel höhere Werte (>1000 U/L) möglich (Rudorf 19998).

13 Es wurde ein Fall von Überdosis beschrieben, wo nach Einnahme von 42 Ecstasy-Tabletten ein Blutspiegel von $7,72 \text{ mgL}^{-1}$ ermittelt wurde und lediglich leichte systemische Wirkungen auftraten. In einem anderen Fall führte die Einnahme von 18 Tabletten zu einem MDMA-Blutspiegel von $4,05 \text{ mgL}^{-1}$ und zu einem lebensbedrohlichen Zustand, der dem des beschriebenen „Ritonavir-Patienten“ entsprach (Roberts et al. 1993; Henry et al. 1998).

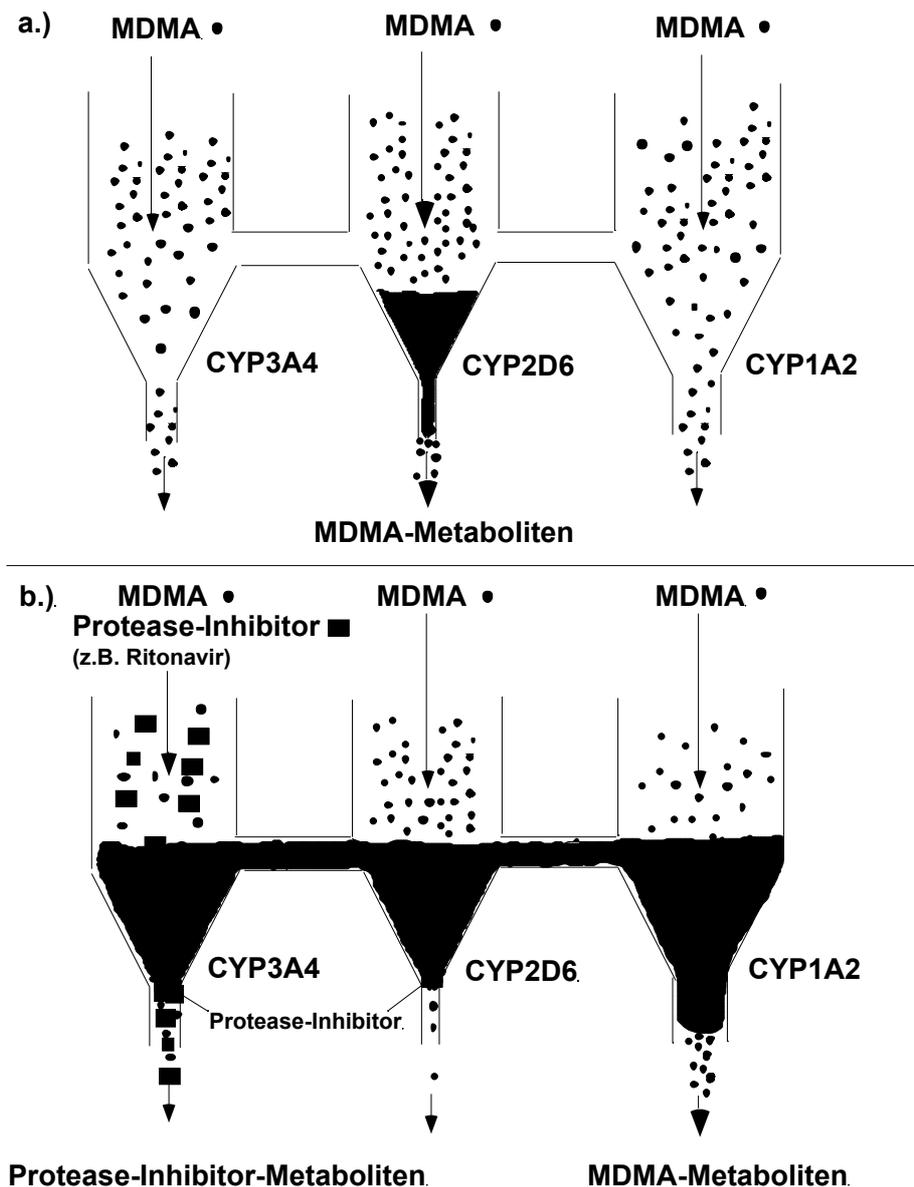


Abbildung 8: Metabolisierung von MDMA (□) in der Leber. a.) Situation bei Abwesenheit eines Protease-Inhibitors, MDMA wird durch drei Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert, wobei bei niedrigen MDMA-Konzentrationen die Verstoffwechslung vor allem durch CYP2D6 erfolgt. b.) Situation bei MDMA-Einnahme unter einer antiretroviralen Therapie mit einem Protease-Inhibitor(□), CYP3A4 und CYP2B6 werden durch diesen teilweise blockiert, MDMA wird dann vorwiegend von CYP1A2 (schnell) umgesetzt.

Die beschriebene Intoxikation mit Todesfolge eines HIV-positiven Mannes unter antiretroviraler Behandlung mit Ritonavir und Alkohol-bedingter Leberfunktionsstörung nach Einnahme von 2,5 Ecstasy-Tabletten (Henry et al. 1998) ist vermutlich auf das Zusammentreffen der verschiedenen Risikofaktoren zurückzuführen. Eine Behandlung mit Ritonavir alleine kann bereits zu einem Anstieg der Leberenzym-Konzentration GOT im Serum führen. HIV-Proteasehemmer sind kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Ammon, Seite 1381).

8.6.2 Fall 2: Ecstasy, GHB und HIV-Proteasehemmer

Ein 29-jähriger AIDS-Kranker, der mit einer Kombination aus den HIV-Protease-Inhibitoren Saquinavir und Ritonavir behandelt wurde, nahm 29 Stunden nach Einnahme von zwei Ecstasy-Tabletten (MDMA) eine kleine Menge (halben Teelöffel) γ -Hydroxybutyrat (GHB) ein. Nach 20 Minuten entwickelte er klonische Krämpfe, wurde bewusstlos und wies einen stark verlangsamten Puls auf. Drei Stunden nach Krankenhaus-Einlieferung normalisierte sich sein Zustand. Als Erklärungsversuch wurde ausgeführt: Eine lang anhaltende MDMA-Wirkung könnte durch Inhibition von CYP3A4 und CYP2D6 durch die Protease-Inhibitoren verursacht sein. Die lebensbedrohliche GHB-Wirkung könnte ebenfalls auf die Interaktion mit den Protease-Inhibitoren zurückzuführen sein. Zwar wird GHB normalerweise zu Bernsteinsäure oxidiert und dann im Citrat-Zyklus abgebaut. Der in Tierversuchen beobachtete First-Pass-Effekt von GHB könnte aber auf eine Oxidation mittels Cytochrom-P-450-Enzymen in der Leber zurückzuführen sein, die wiederum durch die Protease-Inhibitoren blockiert waren (Harrington et al. 1999).

8.7 Schwächt Ecstasy das Immunsystem?

In einer placebokontrollierten und randomisierten klinischen Doppelblindstudie mit sechs gesunden Freizeitgebern von Ecstasy wurde die zellvermittelte Immunantwort und die Freisetzung von Cytokinen nach Einnahme von Ecstasy und/oder Alkohol (Ethanol) ermittelt.

Nach Substanzeinnahme kam es zu einer Verschiebung der Cytokin-Balance zu Gunsten immunsuppressiver bzw. entzündungshemmender Cytokine (TGF- β 1, IL-4, IL-10) gegenüber stimulierenden und entzündungsfördernden Cytokinen (IL-2, IFN- γ). 24 Stunden nach Substanz-Einnahme normalisierten sich die Immunparameter (Pacifci et al. 2000).

Tabelle 5 Reaktion des Immunsystems auf Ecstasy- und Alkoholeinnahme

Parameter	MDMA 100mg	Ethanol 0,8 mg/kg	MDMA (100mg) + Ethanol
Cortisol-Spiegel	++	+/-	++
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -T-Zell-Verhältnis	--*	-	---
T-Helfer-Zellzahl	--	-	---
natürlichen Killerzellaktivität	++		++
IL-1 β	+/-	---	---
IL-2	--	-	---
IL-4	+++	+/-	+++
IL-6	--	-	---
IL-10	++	++	+
TNF- α	---	---	--
IFN- γ	---	+/-	---
TGF- β 1	++	+	+++

+ erhöht, ++ stark erhöht, +++ am stärksten erhöht
 - erniedrigt, -- stark erniedrigt, --- am stärksten erniedrigt
 +/- unverändert
 * totale Leukocytenzahl blieb unverändert

Es wurde diskutiert, ob in einer solchen vorübergehenden immunologischen Dysbalance ein Gefährdung des generellen Gesundheitsstatus einer Person liegt, wenn diese ständig wiederholt wird (Pacifci et al. 2000). Personen mit einem reduzierten Immunsystem, wie z.B. HIV-Positive bzw. AIDS-Patienten, wären dann besonderes gefährdet.

Dem gegenüber stehen die Daten, die im Rahmen der „San Francisco Men’s Health Study“ (SFMHS) bezüglich des Verlaufs von HIV-Erkrankungen im Zusammenhang mit Drogenkonsum über einen Zeitraum von sechs Jahren erhoben wurden. In dieser Studie an 345 HIV-seropositive Männer konnte gezeigt werden, dass weder der Konsum von irgendeiner untersuchten Substanz (Alkohol, Amphetamin u. Methamphetamin, Amyl- u. Butylnitrit, Barbiturate, Cannabis, Benzodiazepine, Ecstasy, Kokain, LSD, Opiate und Phencyclidin) in Zusammenhang mit Laborbefunden gebracht werden kann, die ein Voranschreiten der HIV-Erkrankung zum Vollbild AIDS anzeigen. Auch der regelmäßige und häufige Gebrauch (einmal pro Woche und mehr) hatte keinen Einfluss auf die Progression zu AIDS (Di Franco et al. 1996).

9 Kokain

Kokablätter spielen in den Hochländern Südamerikas eine Rolle als Genussmittel. Die Droge wurde jahrhundertlang von den einheimischen Bevölkerung aus religiösen, mystischen, sozialen, stimulierenden und medizinischen Gründen verwendet, vornehmlich zur Förderung der Ausdauer, zur Steigerung des Wohlbefindens und zur Unterdrückung des Hungergefühls (Julien, Seite 135). Der Genuss von Kokablättern führt wesentlich seltener zu einer Abhängigkeit als die nasale (Schnupfen) oder gar intravenöse (Spritzen) Applikation von Kokainpulvern (Schneider, Seite 347). Dies sind die heute auch in den westlichen Gesellschaften üblichen Gebrauchsformen. Hier schnupfen, rauchen oder injizieren viele Menschen Kokain in den verschiedenen Zubereitungsformen, um vor allem seine psychischen Wirkungen zu erleben. Sie berichten von einer Welle des Wohlbefindens, die sie durchspült; sie fühlen sich selbstsicher, wach, energisch, freundlich, extravertiert, kommunikativ, zappelig und sexuell stimuliert, und sie haben ein geringeres Bedürfnis nach Essen und Schlaf (Pinel, Seite 375; Eve & Rave, 1997).

9.1 Kokain als positiver Verstärker

Positive Verstärkung bedeutet, dass der Hauptgrund für das Einnehmen der Substanz der Wunsch nach den angenehmen Auswirkungen der Droge ist. So verdeutlichen sich bei der Bewertung der Motivation des wiederholten Kokain-Gebrauchs die Defizite der „klassischen“ Theorie der psychischen Abhängigkeit, welche den Hauptgrund für die Drogenabhängigkeit in der Vermeidung sowie Beendigung von (psychischen) Entzugserscheinungen sieht. Denn trotz des hohen „Missbrauchspotentials“, welches Kokain u. a. aufgrund der hohen Selbstverabreichungsrate (im Tier) zugeschrieben wird, sind die Entzugserscheinungen, die selbst durch das abrupte Ende einer exzessiven „Kokksession“ herbeigeführt werden, vergleichsweise harmlos. Bei „Entzugs-Therapien“ ist kein Ausschleichen erforderlich. Allgemein treten beim Absetzen von Kokain Stimmungs-Verschlechterungen und Schlaflosigkeit auf (Pinel, Seite 376; Julien, Seite 417; Uchtenhagen, Seite 293).

9.2 Wirkmechanismus

Kokain wirkt *in vitro* als nicht-selektiver Inhibitor der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Koe, 1976; Reith et al., 1986). Die Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin gilt im Wesentlichen als verantwortlich für die subjektiv vom Menschen empfundene Kokain-Wirkung (Volkow et al., 1996 und 1997; Giros et al., 1996; Silvia et al., 1997).

Die zentrale Rolle der Wiederaufnahmehemmung von Dopamins durch Kokain bei der Entwicklung einer Abhängigkeit zunehmend in Frage gestellt. Dafür wird eine gewichtigere Beteiligung der serotonergen Neurotransmission an den positiv-verstärkenden und belohnenden Kokain-Effekten diskutiert (Caine, 1998; White, 1998; Rocha et al., 1998; Castanon et al., 2000; Sora et al., 2001).

9.3 Risiken und Nebenwirkungen

9.3.1 Akute physische und psychische Kokain-Wirkungen

Vorübergehend können auftreten:

- ◆ Blutdruckanstieg durch Gefäßverengung
- ◆ Erhöhung der Herzfrequenz
- ◆ Pupillenerweiterung
- ◆ Hyperthermie
- ◆ Unruhe, Nervosität, Angst; kann in aggressives Verhalten münden
- ◆ optisch-akustisch-taktile Halluzinationen (selten)

9.3.2 Wirkungen bei chronischer Anwendung

Bei häufiger, hochfrequenter Anwendung können auftreten:

- ◆ Schädigung der Nasenschleimhaut (durch regelmäßiges Schnupfen)
- ◆ Perforation der Nasenscheidewand
- ◆ Atemwegserkrankungen (bei Kokainrauchern)
- ◆ Herz-Kreislauf-Schäden durch permanente Gefäßverengung (Blutdruckanstieg)
- ◆ Gehirnblutungen
- ◆ psychoseartige, paranoide Reaktionen
- ◆ auditorische, visuelle u. taktile Halluzinationen

(Uchtenhagen Seite 74-76)

9.3.3 Todesfälle durch Kokainüberdosis

Todesfälle durch Kokainüberdosis treten am häufigsten unmittelbar nach iv-Injektion auf. Beim Eintreffen des Arztes ist der Höhepunkt der der Intoxikation jedoch meist schon überschritten. Besonders drei Organsysteme können betroffen sein (Gastpar, Seite 267; Uchtenhagen, Seite 287):

- ◆ Durch die kardiale Vasokonstriktion kann es zu einem plötzlichem Herzinfarkt kommen.
- ◆ Durch die periphere Vasokonstriktion kann eine disseminierte Thrombenbildung zu Rhabdomyolyse und schwerem Schockzustand führen.
- ◆ Durch die gesenkte Krampfschwelle sind zerebrale Anfälle die häufigste neurologische Komplikation. Hirninfarkte oder Hirnblutungen können auftreten.

Tödliche Ausgänge in Folge von Kokainkonsum sind im Vergleich zum Heroin erstaunlich selten (Uchtenhagen, Seite 287).

9.4 Pharmakokinetik von Kokain

9.4.1 Resorption bei unterschiedlichen Applikations-Formen

Orale Applikation

Üblich in den Andenländern sind das Kauen der Kokablätter (mit Holzkohle oder Soda) oder das Schlucken von Kokain-Pulver auch als wässrige oder alkoholische Lösungen (Spiegel et al., 1986). Die Resorption im Dünndarm erfolgt über einen Zeitraum von etwa einer Stunde. Enteral resorbiertes Kokain unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt: Ca. 75% des resorbierten Kokains wird gleich nach dem Übertritt ins Blut in der Leber metabolisiert (Julien, Seite 138). Das beim Kauen der Kokablätter durch Holzkohle oder Soda freigesetzten freien Kokain-Base wird teilweise bukkal (über die Mundschleimhaut) resorbiert (Hänsel, Seite 973). Wenige Minuten, nachdem die Blätter in den Mund genommen werden, tritt Kokain im Blut in messbarer Form auf (Kreuzer, Seite 19). Größtenteils soll das Ester-Alkaloid beim Kauprozess hydrolytisch zu Ecgonin (sowie Methanol und Benzoesäure) gespalten werden, welches anschließend resorbiert wird (Schneider, Seite 346-347).

Nasale Applikation

Bei nasaler Applikation wird das Kokain-Hydrochlorid (Kokain-Pulver) nur zu 20 bis 30% resorbiert, da es schlecht die Nasenschleimhäute durchdringt. Zudem limitiert es durch lokale Verengung der Blutgefäße am Resorptionsort seine eigene Resorption. Die Maximalkonzentration im Blut ist nach 20 bis 30 Minuten erreicht, die Substanz ist aber erst nach sechs Stunden weitgehend aus dem Blut eliminiert (Julien, Seite 138).

Pulminale Applikation (Rauchen)

Die Inhalation (Rauchen) der freien Kokain Base erfolgt aus unterschiedlichen Zubereitungs-Formen (Siegel, 1982; Rätsch, Seite 844-48; Julien, Seite 138-39; Heudtlass, Seite 107; Deutsche Aidshilfe, 2001):

- 1.** Kokarette: Der Tabak einer Zigarette wird mit Kokain-Hydrochlorid versetzt.
- 2.** Koka-Paste (kolumbianisch: „Basuco“; geraucht als „Basuco-Joints“): Rohextrakt aus Kokablättern und Zwischenstufe bei der Herstellung des Reinkokains, enthält 60 bis 80% Alkaloid, meist in Form der freien Base.
- 3.** Free Base wird aus Kokain-Hydrochlorid z.B. durch Magensalz (Natriumbicarbonat) oder Ammoniak (cave: Ammoniak ist gesundheitsschädlich, besonders bei einer Vorschädigung der Leber) freigesetzt und mit organischen Lösungsmitteln (z.B. Diethylether), die anschließend abgedampft werden, mit erhöhten Reinheitsgrad angereichert. Bei einer andere Technik wird die freigesetzte Kokain-Base, als die ölige Phase auf der wässrigen Phase schwimmt, abgesaugt und kristallisiert.
- 4.** Crack: Die freie Base wird in wässriger Lösung aus Kokain-Hydrochlorid durch einfachen Zusatz von einer alkalischen Substanz wie z.B. Natriumhydrogencarbonat (Backpulver) und Wärmeeinwirkung freigesetzt. Es wird solange gekocht, bis das Wasser vollständig verdampft ist. Wegen der beim Erhitzen auftretenden knackenden Geräusche wird der Rückstand als Crack bezeichnet. Aus diesem Rückstand (Reaktions-Agglomerat = „Crack-Steine“) wird die freie Kokain-Base nicht weiter angereichert (gereinigt), so dass Crack in der Regel ein geringeren Reinheitsgrad als „Free Base“ aufweist.

Ein großer Teil der freien Kokain-Base wird bereits vor der Inhalation durch Pyrolyse beim Rauchen/Verdampfen zerstört, so dass letztendlich ca. 30% des Wirkstoffs zur Resorption gelangt. Der Anteil der thermischen Zersetzung des schwer-flüchtigen Kokain-Hydrochlorids,

bzw. der möglicherweise beim Verbrennen des Tabaks freigesetzten Base, in einer Kokarette dürfte noch wesentlich höher liegen, die Bioverfügbarkeit entsprechend niedriger. In der Lunge wird die freie Kokain-Base rasch und fast vollständig resorbiert, die Resorptionsfläche von 50 Quadratmetern bilden die Membranen der Lungenbläschen. Die Substanz gelangt in den Blutkreislauf und erreicht in Form eines Bolus innerhalb von sechs bis sieben Sekunden das Gehirn, so dass die etwa fünf bis zehn Minuten anhaltende Wirkung schlagartig einsetzt (Roques, Seite 44; Julien, Seite 138).

Injektion

Die Injektion von Pharmaka ist eine allgemein übliche medizinische Praxis, da ihre Wirkung relativ schnell, stark und vorhersagbar ist. Injektionen können subkutan (sc) in das Unterhautfettgewebe appliziert werden, in große Muskel intramuskulär (im) oder intravenös (iv) direkt in Venen gespritzt werden, die unter der Haut verlaufen. Bei Injektionen wässrigen Lösung des Kokain-Hydrochlorids wird die intravenöse Applikation bevorzugt, da sämtliche Resorptions-Barrieren umgangen werden und der Blutkreislauf die Substanz direkt ins Gehirn transportiert. Nach 30 bis 60 Sekunden setzt die Wirkung „schlagartig“ ein und nach ein bis zwei Minuten übersteigt die Kokainkonzentration im Gehirn den Plasmaspiegel bei weitem. Ebenso schnell wie das Anfluten ins Gehirn erfolgt dann die Umverteilung (Pinel, Seite 364; Julien, Seite 140; Gastpar, Seite 265).

Rektale und vaginale Applikation

In bestimmten Zusammenhängen wird Kokain-Hydrochlorid direkt auf die Schleimhäute des Rektums oder das wässrige Milieu der Vaginalschleimhaut aufgebracht bzw. eingebracht. Bei der rektalen Applikation wird die Leberpassage größtenteils umgangen, da die in den unteren zwei Dritteln des Rektums resorbierten Anteile direkt in die untere Hohlvene und nicht in der Pfortader gelangen. So wird der starke First-Pass-Effekt dem Kokain unterliegt zwar umgangen, doch liegt die Resorptionsquote in der Regel (wie aus Untersuchungen mit anderen Wirkstoffen bekannt) deutlich niedriger als bei peroraler Applikation und ist außerdem stärkeren intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen (Mutschler, Seite 13).

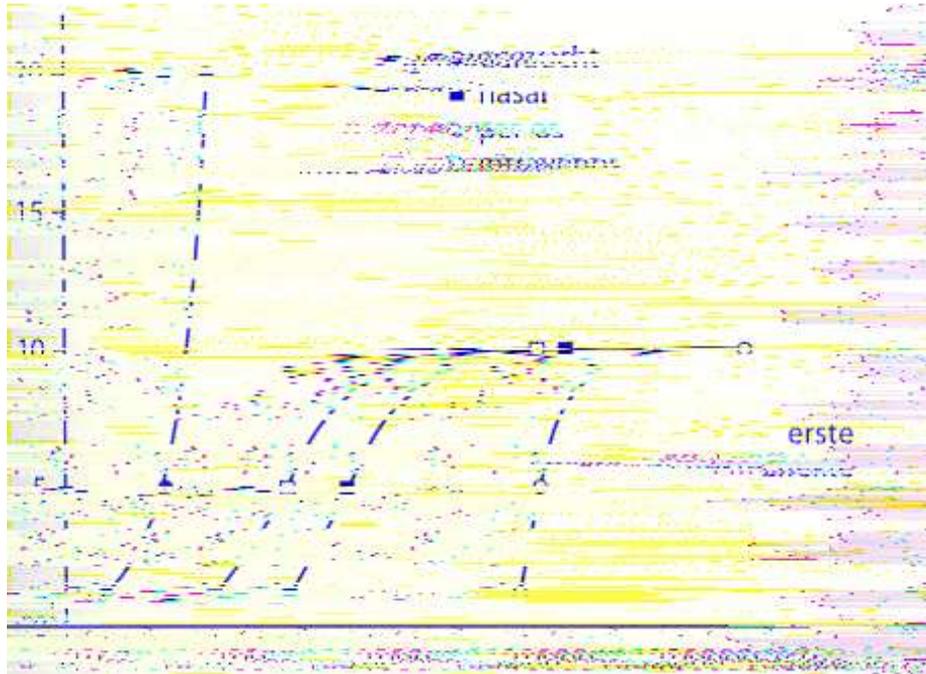


Abbildung 9: Unterschiedliche Wirkeintritts-Zeiten und Wirkintensitäten bei den verschiedenen Applikationsformen von Kokain (nach Freye, 1997).

9.4.2 Verteilung

Kokain durchdringt rasch die Blut-Hirn-Schranke und erreicht zunächst im Gehirn höhere Konzentrationen als im Plasma, bevor es dann schnell in andere Gewebe umverteilt wird (Gastpar, Seite 264; Julien, Seite 140). Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Kokain ist pH-Wert- sowie konzentrationsabhängig und gilt als hoch. Kokain bindet bevorzugt an Albumin und als basische Substanz an saures α_1 -Glykoprotein (Edwards et al., 1988; Sukbuntherng et al., 1996). Kokain durchdringt ungehindert die Placentar-Schranke, so dass im Fötus die gleiche Konzentration vorliegt wie in der Mutter (Julien, Seite 140). Dies kann zu Abort und Missbildungen des Fötus und zu neurologischen Schäden des Säuglings führen. Kokain soll während der gesamten Schwangerschaft jedes Organ und jedes Gewebe des ungeborenen Kindes schädigen können (Plessinger et al., 1993; Julien, Seite 148-50; Ammon, Seite 376).

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Kokain in Abhängigkeit von der Verabreichungsweise

Aufnahme-Weg	Aufnahme-Art	Zeit bis zum Wirkungseintritt	Dauer des Rausch-Gefühls	Mittlere akute Dosis (mg)	Höchstwert im Plasma (ng/ml)	Wirkstoff-Gehalt des Ausgangsmaterials (%)	Bioverfügbarkeit (%)
oral	Kauen der Koka-Blätter	5 – 10 min	45-90 min	20-50	150	0,5-1	25
oral	Schlucken von Kokain-HCl	10-30 min		100-200	150-200	20-80	20-30
nasal	Schnupfen v. Kokain-HCl	2-3 min	30-45 min	5-30	150	20-80	20-30
intravenös	Lösung von Kokain-HCl	30-45 sek	10-20 min	25-50 >200	300-400 1000-1500	20-100	100
pulminal	Koka-Paste Free-Base Crack	8-10 sek 8-10 sek 8-10 sek	5-10 min 5-10 min 5-10 min	60-250 250-1000 250-1000	300-800 800-900 ?	40-85 90-100 50-95	6-32 6-32 6-32

Aus Julien, Seite 139

HCl: Hydrochlorid

9.4.3 Metabolisierung und Elimination

Kokain besitzt eine biologische Halbwertszeit von 30 bis 90 Minuten und wird fast vollständig durch nicht-spezifische Esterasen im Plasma, Gewebe und Leber zu Benzoyllecgonin hydrolysiert. Benzoyllecgonin und die Nebenmetaboliten Methylecgonin, Ecgonin, Norkokain und Norbenzoyllecgonin haben keine psychotrope Wirkung, da sie aufgrund schlechter Lipidlöslichkeit die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können (Gastpar, Seite 265). Benzoyllecgonin ist im Urin etwa drei Tage lang (bei chronischem Konsum jedoch wesentlich länger) nachweisbar (Weddington 1993). Bei Menschen, mit einem erblich bedingten Mangel des kokain-metabolisierenden Plasmaenzym, kann es zu einer länger-anhaltenden Wirkung kommen (Julien, Seite 141). Kokain ist bei Mangel an Pseudocholinesterase kontrainduziert (Ammon, Seite 381).

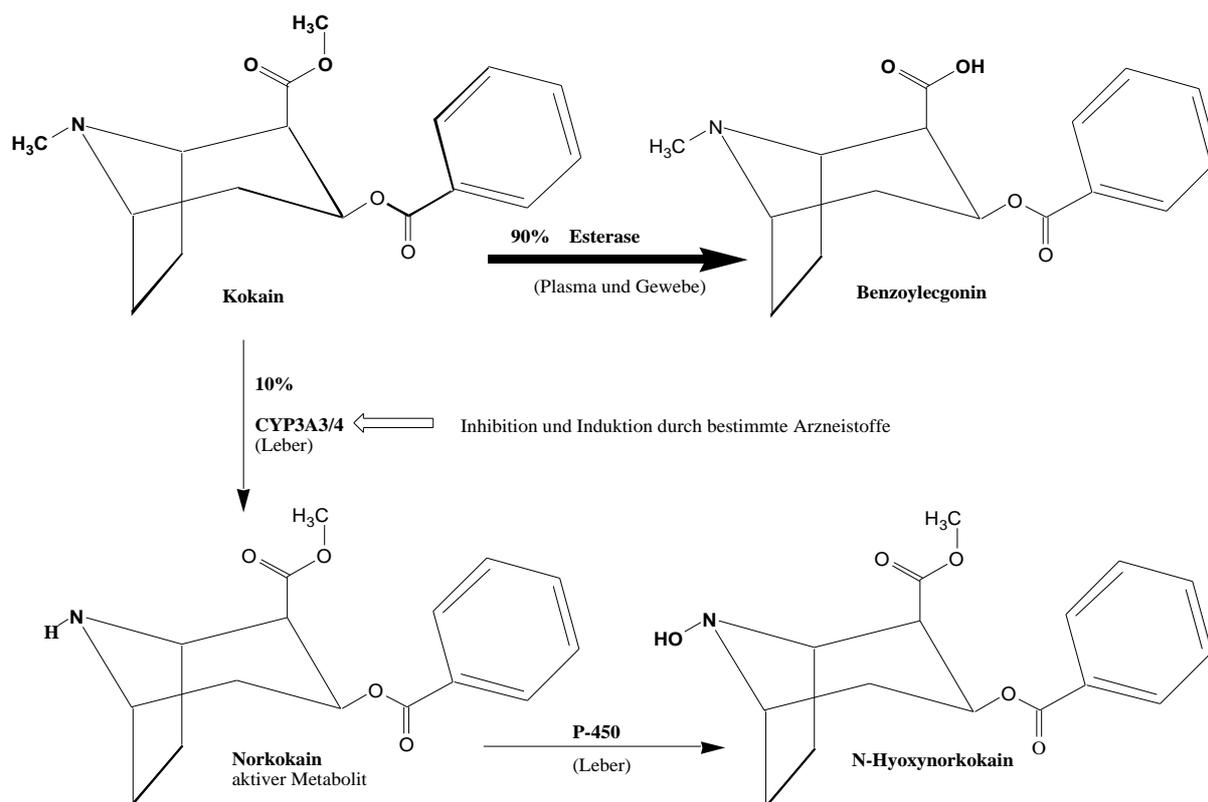


Abbildung 10: Metabolismus von Kokain

Eine geringer Kokain-Anteil von ca. 10% wird in der Leber durch CYP3A3 bzw. CYP3A4 zu dem aktiven Metaboliten Norkokain N-demetyliert welches unabhängig von CYP3A4 zu N-Hydroxynorkokain oxidiert werden kann (LeDuc et al., 1993 u. 1994; Ladona et al., 2000). Im Tier konnte die Beteiligung verschiedener CYP-Unterfamilien wie 1A, 2A und 3A sowie vermutlich 2B gezeigt werden (Pellinen et al., 2000).

Norkokain und besonders seine Oxidationsprodukte Hydroxynorkokain und Norkokain-Stickstoffoxid (freies Radikal) werden für die Lebertoxizität (Leberzell-Nekrosen), die nach Kokain-Applikation beobachtet werden kann, verantwortlich gemacht. An der Unterdrückung der Zellatmung und der vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies scheinen die N-Oxidationsprodukte maßgeblich beteiligt zu sein. Die reaktiven Sauerstoffspezies könnten zu einer Peroxidation von Lipiden und anderen kritischen Zellstrukturen führen (Ndikum-Moffor et al., 1998; Boess et al., 2000). Allerdings konnte keine Superoxid-Bildung bei der Umsetzung von N-Hydroxynorkokain zu Norkokain-Stickstoffoxid ermittelt werden (Lloyd et al.,

1993). Auch konnte keine Reduktion der Zytotoxizität durch gleichzeitige Gabe des Antioxidans α -Tocopherol (Vitamin E) gemessen werden, obwohl dieses vor kokaininduzierter Lipid-Peroxidation schützt (Goldlin et al., 1991). Eine andere Hypothese geht davon aus, dass Norkokain-Stickstoffoxid zu einem reaktiven Metaboliten weiter oxidiert wird, und dieser an kritische zelluläre Zielstrukturen bindet (Evans, 1983).

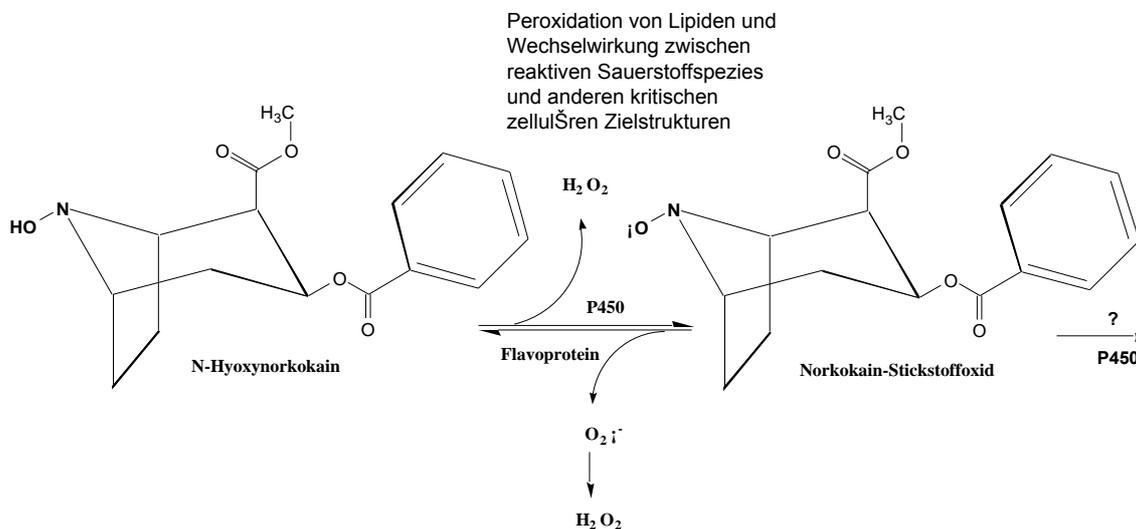


Abbildung 11: Postulierte Beziehung zwischen dem terminalen oxidativen Kokain-Metabolismus und der Kokain-Toxizität (Nidikum-Moffor et al., 1998).

9.5 Kokain-Interaktionen

9.5.1 Pharmakodynamische Interaktionen

In der Literatur sind relativ wenige klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen zwischen Kokain und Arzneistoffen beschrieben, Vorsicht scheint aber bei der Behandlung von Psychosen oder einer „Kokain-Abhängigkeit“ mit Neuroleptika geboten: D_2 -Rezeptoren scheinen die positive Verstärkung, die allgemein verhaltens-stimulierenden Effekte, die Auswirkung auf die Bewegungsaktivität und die stereotypen Verhaltensweisen zu vermitteln, die bei Tieren nach Kokain-Gabe zu beobachten sind (Julien, Seite 143-144). Die Antagonisierung der D_2 -Rezeptor vermittelten Wirkungen wäre somit ein logischer Ansatz für eine pharmakotherapeutische Behandlung der Kokainabhängigkeit. Versuchsweise wurden u.a. Phenothiazin-Neuroleptika und Haloperidol eingesetzt, brachten jedoch nur enttäuschende Ergebnisse hervor (Julien, Seite 152; Roque, Seite 106). Bei Stimulanzien gebrauchenden Personen bewirkt eine Dauermedikation mit Neuroleptika sogar eine verbesserte Ansprechbarkeit auf Kokain (LeDuc PA u. Mittleman, 1993). Zudem sind Patienten mit einer Kokain-Vorgeschichte deutlich stärker gefährdet unter Neuroleptika-Behandlung ein malignes neuroleptisches Syndrom zu entwickeln, als Patienten ohne Kokain-Vorgeschichte (Akpaffiong et al., 1991).

Kokain kann die psychotropen Nebenwirkungen von bestimmten Medikamenten verstärken. Insbesondere bei Personen die mit Efavirenz (Sustiva®) behandelt werden, es kann zu unkontrollierten Impulshandlungen kommen (Gölz 2001).

9.5.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Die folgenden Ausführungen zu pharmakokinetischen Interaktionen haben daher eher spekulativen Charakter. Die klinisch relevanten (auch) pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Kokain und Alkohol (Bildung von Ethylkokain) sowie Kokain und Cannabis (Hemmung von CYP3A durch Cannabidiol) werden in dieser Ausführung nicht beschrieben.

Enzym-Induktion bzw. Enzym-Inhibition

Kokain induziert bei chronischem Gebrauch CYP2B1 (Boelsterli 1992), CYP2B10 und CYP3A (Pasanen et al. 1995; Pellinen et al. 1996). Es scheint somit seinen eigenen Cytochrom P-450 abhängigen Metabolismus in Richtung Norkokain zu erhöhen. Kokain scheint CYP1A1/2, CYP2A4/5, CYP2B1, CYP2E1 und CYP2C_X (Pellinen et al. 1994/a u. 1996; Pasanen et al. 1995) zu inhibieren.

Veränderungen der Kokain-Wirkungen durch Arzneimittel

Durch CYP3A3/4-Inhibitoren wie die Protease-Inhibitoren Saquinavir, Indinavir und Ritonavir, die Makrolid-Antibiotika: Rhythromycin, Clarithromycin und das Azol-Antimykotikum Ketokonazol wird der Spiegel des Kokain-Metaboliten Norkokain (vermutlich) gesenkt. Eine Hemmung des CYP3A3/4-Systems senkt die toxikologischen Effekte des applizierten Kokains, da der auf diesem Weg gebildete Metabolit Norkokain und seine Oxidationsprodukte als die lebertoxischen Metaboliten gelten (Pellinen et al. 1994/b). Der Cannabis-Inhaltsstoff Cannabidiol (CBD) inaktiviert im Tier CYP3A und 2C und schützt so vor Norkokain und Hydroxynorkokain induzierter Lebertoxizität (Bornheim 1998). Eine klinisch relevante Konzentrations-Erhöhung der Ausgangs-Substanz Kokain durch Inhibition der CYP3A3/4 ist nicht zu erwarten, weil die Demethylierung zu Norkokain einen untergeordneten Metabolisierungsweg (10%) darstellt.

CYP3A3/4-Induktoren

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Induktoren des CYP3A- bzw. CYP2B-Systems, wie Phenobarbital, eine erhöhte Bildung der Metaboliten Norkokain und Hydroxynorkokain und eine erhöhte Lebertoxizität bedeuten (Bornheim 1998). Die Nicht-nucleosidischen Reversetranskriptase-Inhibitoren Efavirenz und Nevirapin induzieren ebenfalls CYP3A₄, weitere Induktoren siehe Tabelle 1.

9.6 Kokain und AIDS

In in-vitro Experimenten lässt sich z.T. ein deutlicher Anstieg der HIV-Replikationsrate durch Kokain feststellen (Bagasra et al. 1993; Peterson et al. 1992; Zhang et al. 1998). Weiterhin weisen in vivo- und in vitro Untersuchungen darauf hin, dass Kokain zu einer Beeinflussung des Cytokin-Stoffwechsels und des "Trafficking" von immunkompetenten Zellen führt. Dadurch soll die Anfälligkeit sowohl der Lymphozyten des peripheren Bluts (PBL) gegenüber HIV-1-Infektionen als auch der Virustiter im Gehirn erhöht werden können. Die der postulierten „Kokain-HIV-Kofaktor-Hypothese“ zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen gelten bis heute jedoch als weitgehend unverstanden (Larrat et al. 1993; Broder et al. 1997; Fiala et al. 1998; Webber et al. 1999). Es gibt experimentelle Belege dafür, dass die Expression von Corezeptoren wie CCR-5, die neben CD4 den Eintritt von HIV-1 in bestimmte Wirtszellen (CCR-5 in Makrophagen) ermöglichen, stimuliert wird. Andererseits wird die Sekretion des HIV-protektiven Chemokins MIP-1- β , das den CCR-5-R besetzen kann und damit den HIV-Eintritt blockiert, selektiv (nur) bei HIV-1 infizierten Personen gehemmt. Dies erfolgt aber auch nur dann, wenn eine externe Stimulation mit Lipopolysaccharid zur Stimulation einer Sekundärinfektion erfolgt (Nair et al. 2000).

Bei HIV infizierten Mäusen entwickeln sich virale Infektionen unter Kokaineinfluss deutlich schneller, es konnte eine Beschleunigung des Infektionsausbruchs um den Faktor 200 gemessen werden. Bei kokainbehandelten Mäusen wurde zudem nur ein Neuntel der Menge an CD4⁺T-Helferzellen gegenüber von Mäusen festgestellt, denen nur eine Salzwasserlösung verabreicht wurde (Roth et al., 2002).

Dies alles kann zwar als weitere Hinweise gewertet werden, dass Kokain die Anfälligkeit gegenüber HIV-Neuinfektionen erhöhen kann bzw. bei HIV infizierten Personen die Progression der Erkrankung (zu AIDS) beschleunigt wird. Die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien (siehe Kapitel 14) stehen aber im klaren Widerspruch zu diesen in-vitro bzw. tierexperimentellen Ergebnissen.

10 Speed

Unter Speed werden Zubereitungen (meist Pulver) verstanden, die das synthetische Amphetamin oder Methamphetamin enthalten. Zubereitungen, die als „Crystal“ gehandelt werden, enthalten nahezu 100% Amphetamin oder Methamphetamin (Eve & Rave, Seite 14).

10.1 Wirkmechanismus

Amphetamine wirken als indirekte Sympathomimetika, sie binden an die Monamin-Transportmoleküle in der Zellmembran der entsprechenden Neuronen und der Speichervesikel. Dadurch kommt es zu einer Freisetzung der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin aus den Speichervesikeln und Nervenendigungen und einer Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter in die Neuronen. (Julien Seite 155; Kraemer et al., 2002).

10.2 Wirkungen

Durch Amphetamin kommt es ähnlich wie bei einer Adrenalinausschüttung zu einer Reihe von physiologischen Reaktionen, die den biochemischen Vorbereitungen des Körpers im Zuge einer Schreck-, Flucht- und Angriffsreaktion entsprechen. Im Unterschied zu den natürlich vorkommenden Neurotransmittern besitzen die stimulierenden Amphetamine keine Hydroxylgruppe am aromatischen Ring oder in der Seitenkette. Dadurch wird ihre Lipophilie (Fettlöslichkeit) stark erhöht und die Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke verbessert. Die Folge ist, dass die zentralen gegenüber den peripheren Wirkungen stärker ausgeprägt sind. Stimulanzien vom Typ des Amphetamins besitzen vorwiegend erregende Wirkungen auf das ZNS (Julien Seite 155; Uchtenhagen 1998; Coper 2000; Kovar et al. 2000; Mas et al., 1999):

- ◆ Steigerung kognitiver Leistungsfähigkeit
- ◆ Müdigkeit und Hungergefühle werden verringert
- ◆ Stimmungsaufhellung
- ◆ Erhöhte motorische Aktivität
- ◆ Steigerung des Rededrangs
- ◆ sexuell Stimulation

Den Stimulanzien Amphetamin und Methamphetamin werden wie Kokain (siehe Kapitel „Kokain als positiver Verstärker“) aufgrund ihrer dopaminfreisetzenden und die Dopamin-Wiederaufnahme hemmenden Wirkungen im Belohnungssystem ausgesprochene positiv verstärkende Eigenschaften zugesprochen (Uchtenhagen Seite 27).

10.3 Risiken und Nebenwirkungen

10.3.1 Akute Nebenwirkungen

Bei moderat dosierter (10-50 mg) gelegentlicher oraler oder nasaler Anwendung von Amphetamin oder Methamphetamin kommt es vorübergehend (meist) zu :

- ◆ Blutdruckanstieg
- ◆ Pulsbeschleunigung
- ◆ Stimulation der Atmung
- ◆ Entspannung der glatten Muskulatur der Bronchien¹⁴
- ◆ Erhöhung der Körpertemperatur (vor allem bei warmer Umgebung)
- ◆ Erweiterung der Pupillen
- ◆ Erektionsstörungen
- ◆ motorische Unruhe
- ◆ Schlafstörungen

10.3.2 Akute Überdosierung

Bei Überdosierung mit Amphetaminen es kann es zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen:

- ◆ Muskelkrämpfe
- ◆ Gestaute intravaskuläre Koagulation
- ◆ Rhabdomyolyse
- ◆ Schlaganfall
- ◆ Herz-Kreislaufversagen
- ◆ Hirnblutungen

Todesfälle nach Amphetamineinnahme sind selten. Sie treten vorwiegend nach intravenöser Injektion auf. Als Risikogruppen gelten Personen mit kardiopulmonalen Erkrankungen, arteriellm Bluthodruck oder Asthma.

10.3.3 Risiken bei chronischem Gebrauch

Gegen Amphetamine entwickelt sich eine differenzierte Toleranz. So nimmt der appetitreduzierende Effekt relativ schnell ab. Auch die peripheren Wirkungen z.B. auf den Blutdruck, lassen nach. Es kann sogar zur Unterfunktion des Kreislaufsystems mit Kollapsneigung bei körperlicher Anstrengung kommen. Weiterhin können bei hochdosierter Daueranwendung auftreten:

- ◆ Steriotypische Verhaltensmuster
- ◆ paranoide Zustände ohne Bewusstseinstörung
- ◆ optische und akustische Sinnestäuschungen
- ◆ Neurotoxizität im serotonergen und dopaminergen System

Bestimmte Begleiterscheinungen, die im Zusammenhang mit starkem Amphetaminkonsum auftreten können, wie Gewichtsverlust, Magendurchbruch, Hautentzündungen und Zahnausfall gehen nur zum Teil direkt auf die pharmakologische Amphetaminwirkung zurück. Zum anderen Teil sind es die Folgen von Mangelernährung, Schlafmangel oder den Gebrauch unsteriler Injektionsbestecke. Trotz der zum Teil ausgeprägten Toleranzentwicklung (Tachy-

14 Man kann besser Durchatmen

phylaxie) gegenüber Amphetamin tritt kein dramatisches Entzugssyndrom auf. Nach Absetzen der Substanz können jedoch einige der Akutwirkungen entgegengesetzte Symptome wie Schlafbedürfnis, Heißhunger, Angst und Gereiztheit vorhanden sein (Julien Seite 154-157; Uchtenhagen Seite 73-74; Kovar et al. 2000).

10.4 Pharmakokinetik der Amphetamine

10.4.1 Amphetamin

Wie bei Kokain ist auch bei Amphetamin die Zeit bis zum Wirkungseintritt stark abhängig von der Applikationsart: Bei nasaler Applikation (Schnupfen) erfolgt der Wirkungseintritt nach etwa 3 bis 5 Minuten. Bei oraler Aufnahme (Tabletten, „Bömbchen“) wird Amphetamin zu über 90% im oberen Dünndarm resorbiert, und der Wirkungseintritt erfolgt nach 30 bis 60 Minuten. Im Organismus wird Amphetamin nicht gleichmäßig verteilt: Die geringste Konzentration findet sich im Plasma (die Plasmaeiweißbindung beträgt 16%) und überraschenderweise im Fettgewebe. Nach Erreichen des Gleichgewichts verläuft die Amphetamin-Konzentration im Gehirn und im Plasma über mehrere Stunden parallel. Der Gehalt im Gehirn ist aber etwa acht Mal höher. Amphetamin wird sowohl unverändert als auch nach Hydroxylierung bzw. oxidativer Desaminierung (Phase-I-Reaktion) und Konjugation mit Glucuronsäure (Phase-II-Reaktion) über die Niere ausgeschieden:

- ♦ Zum Teil erfolgt eine Hydroxylierung des aromatischen Rings in p-Stellung zu p-Hydroxyamphetamin sowie eine Hydroxylierung der Seitenkette zu p-Hydroxynorephedrin (in synaptischen Vesikeln).
- ♦ Bei der oxidativen Desaminierung erfolgt zunächst eine Oxidation zu N-Hydroxy-Derivaten, die zum Teil weiter zu Oximen oder Nitronen und schließlich zum Benzylmethylketon oxidiert werden.

Die Hydroxylierung und Desaminierung erfolgt über das Cytochrom-P-450-Isoenzyme. CYP2D6 ist hauptsächlich für 4-Hydroxylierung des aromatischen Rings verantwortlich. Die oxidative Desaminierung von Amphetamin wird durch die Monaminoxidase unter Beteiligung von CYP2C katalysiert (Kraemer et al., 2002).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt für Amphetamin 8 bis 31 Stunden; 8 Stunden bei saurem Urin und bis zu 31 Stunden bei basischem Urin (Mutschler, Seite 189; Uchtenhagen 1998; Kovar et al. 2000; Kommentar zum DAB 10).

10.4.2 Methamphetamin

Methamphetamin ist im Unterschied zu Amphetamin ein sekundäres Amin, besitzt dadurch eine höhere biologische Stabilität und eine stärkere zentrale Wirkung als Amphetamin (Kovar et al. 2000). Wird Methamphetamin in Form seiner freien Base geraucht („Ice“), erfolgt der Wirkungseintritt nach 10 Sekunden. Die Substanzen verteilen sich im Gehirn, gleichzeitig erfolgt der Abbau in der Leber. Etwa 60% werden langsam in der Leber über CYP2D6 metabolisiert und die Endprodukte über die Nieren ausgeschieden. Der verbleibende Rest verlässt den Körper überwiegend unverändert, und zu einem kleinen Anteil wird Methamphetamin durch CYP2D6 zu Amphetamin demethyliert (Julien, Seite 162; Kraemer et al., 2002). Ca. 10% der applizierten Methamphetamin-Dosis wird als Amphetamin ausgeschieden (Mendelson et al. 1995). Die Plasmaeiweißbindung beträgt 20%. Die renale Ausscheidung von unverändertem Methamphetamin (und Amphetamin) und die Halbwertszeit hängen stark vom pH-Wert des Urins ab: Bei pH-Werten unter 5,0 beträgt die Halbwertszeit 5-6 Stunden, bei pH-Werten über 7,5 liegt sie bei 20-30 Stunden (Kommentar zum DAB10 1994).

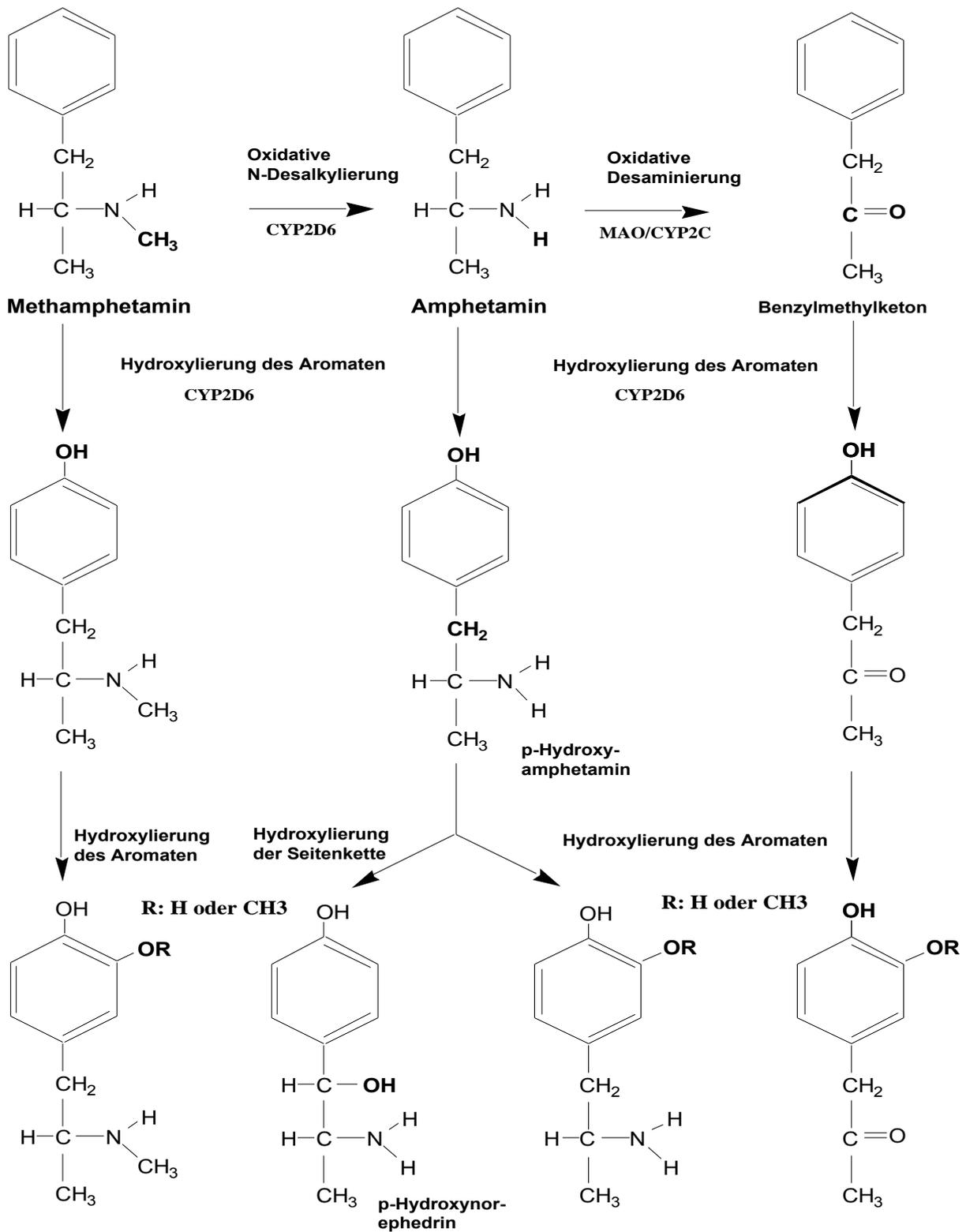


Abbildung 12: Metabolitenschema von Amphetamin und Methamphetamine

10.5 Amphetamin-Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen zwischen Amphetamin/Methamphetamin und MAO-Hemmern sind in Kapitel „Partydrogen und MAO-Hemmer“. Gesundheitliche Risiken die mit einer Erhöhung der Körpertemperatur einhergehen, können direkt und indirekt (gesteigerter Bewegungsdrang) durch Amphetamine verstärkt werden. Amphetamin/Metamphetamin kann die psychotropen Nebenwirkungen von bestimmten Medikamenten verstärken. Insbesondere bei Personen die mit Efavirenz (Sustiva®) behandelt werden, es kann zu unkontrollierten Impulshandlungen kommen (Gölz 2001).

Amphetamin und Methamphetamin sind sowohl Substrate als auch Inhibitoren von CYP2D6, sie sind jedoch wesentlich schwächere Inhibitoren als die korrespondierenden Ecstasy-Wirkstoffe (Kraemer et al.; 2002, Wu et al., 1997). Einerseits können Inhibitoren von CYP2D6 den Blut-Spiegel von Amphetamin und Methamphetamin erhöhen; es ist dann mit ähnlichen Effekten zu rechnen wie bei der akuten Einnahme höherer Amphetamin-Dosen. Andererseits ist ein Anstieg von Wirkstoffen die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden möglich (siehe Tabelle 1).

Die Dosiskalkulation für Amphetamin-Konsumenten wird erschwert, da auch die schädlichen Wirkungen von mehreren (von den Konsumenten schwer zu ermittelnden) Faktoren abhängig sind:

- ◆ Von der applizierten Dosis bei nicht bestimmtem Gehalt der illegalisierten Droge.
- ◆ Von der genetischen Variante des Cytochrom-P-450-Enzyms CYP2D6.
- ◆ Von dem aktuellen Toleranzstatus gegenüber Amphetaminen¹⁵.

10.6 Amphetamin und AIDS

Depressive Störungen werden in allen Stadien der HIV-Infektion beschrieben. Zudem lösen einige antiretrovirale Medikamente als Nebenwirkungen Müdigkeit bzw. Dämmerzustände aus. Bereits seit längerem werden in den USA Stimulanzien wie Methylphenidat (Ritalin®) oder Amphetamin zur Therapie von Antriebs- und Affektstörungen bei HIV-positiven Patienten erfolgreich eingesetzt. In Deutschland stehen die meisten Ärzte wegen der Angst, bei den Patienten Abhängigkeit auszulösen, einer solchen Behandlung ablehnend gegenüber (Fernandez et al. 1988; Gölz, Seite 343; Hoffman-La Roche 2001/a). In einer Doppelblind-Studie zur Untersuchung von Amphetamin-Wirkungen bei HIV-Patienten konnte zwar eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch Amphetamin ermittelt werden, nicht aber die Entwicklung von Abhängigkeit, Toleranz oder Missbrauch (Wagner et al. 2000).

15 Nach Amphetamin-Applikationen kommt es zu einer starken Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) gegenüber Amphetaminen.

11 Psychedelische Tryptamine

Tryptamine weisen je nach Substitutionsmuster unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften auf. Die als Partydrogen verwendeten natürlichen Tryptamine aus den halluzinogenen Pilzen (sogen. Zauberpilze) und das semisynthetische LSD wirken vor allem psychedelisch (das Bewusstsein offenbarend) und halluzinogen, d. h. Sinneseindrücke werden intensiviert und bei höherer Dosierung verfremdet. Es kommt zur Dehabituation, worunter man einen Zustand versteht, in dem das eigentlich vertraute völlig neuartig erscheint. Auch können Synästhesien auftreten, das sind Überlagerungen von Sinneseindrücken (z.B. man kann Töne sehen).

Auch soll auf „psychedelischen Trips“ die Lust auf Sex stark ausgeprägt sein, Liebesspiele und Orgasmen werden dann in neuen Dimensionen erlebt. Bei hohen Dosierungen und einem entsprechendem Setting wird von mystischen und spirituellen Erlebnissen berichtet, die z.B. von AIDS- oder Krebspatienten zu einer intensiven Auseinandersetzung mit Leben, Sterben und Tod genutzt werden können (Kovar et al. 2000; Eve & Rave 1997; Eul et al. 2001; Harrach et al. 1999).

11.1 Wirkungsmechanismus

Tryptamine agieren als 5-HT₂-Agonisten, sie aktivieren 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}- Rezeptoren. Die psychedelische Wirkung beruht dann darauf, dass die normalerweise funktionierenden Auswahlmechanismen für ins Gehirn einströmende sensorische Informationen durch Hemmung der Raphe-Aktivität aufgehoben sind. Die Folge ist, dass das Gehirn mit Informationen überflutet wird, die es nicht mehr adäquat verarbeiten kann (Kovar et al. 2000).

11.2 Risiken und Nebenwirkungen

Die Risiken beim Gebrauch von Psychedelika liegen eindeutig im psychischen Bereich und sind stark abhängig vom Set und Setting (siehe unten). Besonders in der Anfangsphase des Trips können auftreten:

- ◆ Beschleunigte Atmung
- ◆ Erhöhte Herzfrequenz
- ◆ Schweißausbrüche
- ◆ Pupillenerweiterung
- ◆ Schwindelgefühl und Benommenheit
- ◆ Selbstüberschätzung
- ◆ Stimmungsschwankungen
- ◆ Akute Panikreaktionen, Angst (bad trips)
- ◆ Psychotische Zustände

Es tritt eine rasche Toleranzentwicklung ein aber keine physische Abhängigkeit (Entzugssymptome).

(Kovar et al. 2000; Harrach et al. 1999)

11.3 Pharmakokinetik der Tryptamine

11.3.1 LSD

Üblicherweise wird LSD geschluckt oder bukkal oder sublingual appliziert. LSD (Lysergsäurediethylamid, Lysergid) wird schnell (innerhalb einer Stunde) und gut im Magen-Darm-Kanal resorbiert. Nur ein geringer Anteil erreicht das Zentralnervensystem. Es wird im Plasma zu 40-70% an Eiweiß gebunden. Die Halbwertszeit beträgt drei bis vier Stunden. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch Oxidation des aromatischen Indolsystems zu dem Hauptmetaboliten 2-Oxo-3-hydroxy-LSD (O-H-LSD), weiterhin entstehen durch oxidative N-Desalkylierung Nor-LSD, durch oxidative N-Desalkylierung und Epimerisierung an C-8 Nor-iso-LSD, durch Hydroxylierung der Seitenkette Lysergsäureethyl-2-hydroxyethylamid (LEO), durch Hydrolyse einer Säureamidbindung Lysergsäureethylamid (LAE) sowie durch Hydroxylierung des Aromaten 13-Hydroxy-LSD und 14-Hydroxy-LSD und ihre Glucuronide (Phase-II). (Uchtenhagen 1998; Julien, Seite 335; Kovar et al. 2000; Canezin 2001).

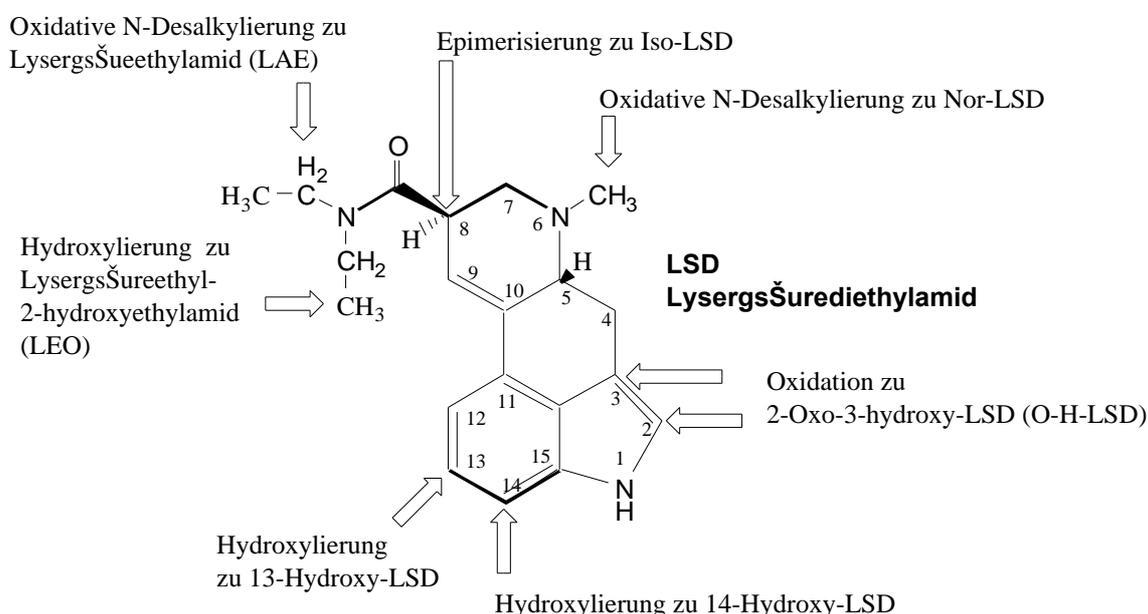


Abbildung 13: Metabolisierungsschema (Phase-I) von LSD

11.3.2 Psilocybinhaltige Pilze

Die psychedelischen Wirkstoffe in den verschiedenen Arten der sog. Zauberpilze sind Psilocybin und Psilocin. Psilocybin wird im Körper durch Hydrolyse der Phosphatgruppe in Phase-I zu Psilocin abgebaut, das als eigentliche Wirksubstanz fungiert. Psilocin kann weiter zu 4-Hydroxytryptophol und 4-Hydroxyindol-3-Essigsäure abgebaut werden. Psilocin wird z.T. in Phase-II mit Glucuronsäure konjugiert. Die Wirkdauer von Psilocybin bzw. Psilocin beträgt 4-6 Stunden (Julien, Seite 340; Uchtenhagen 1998; Grieshaber et al. 2001).

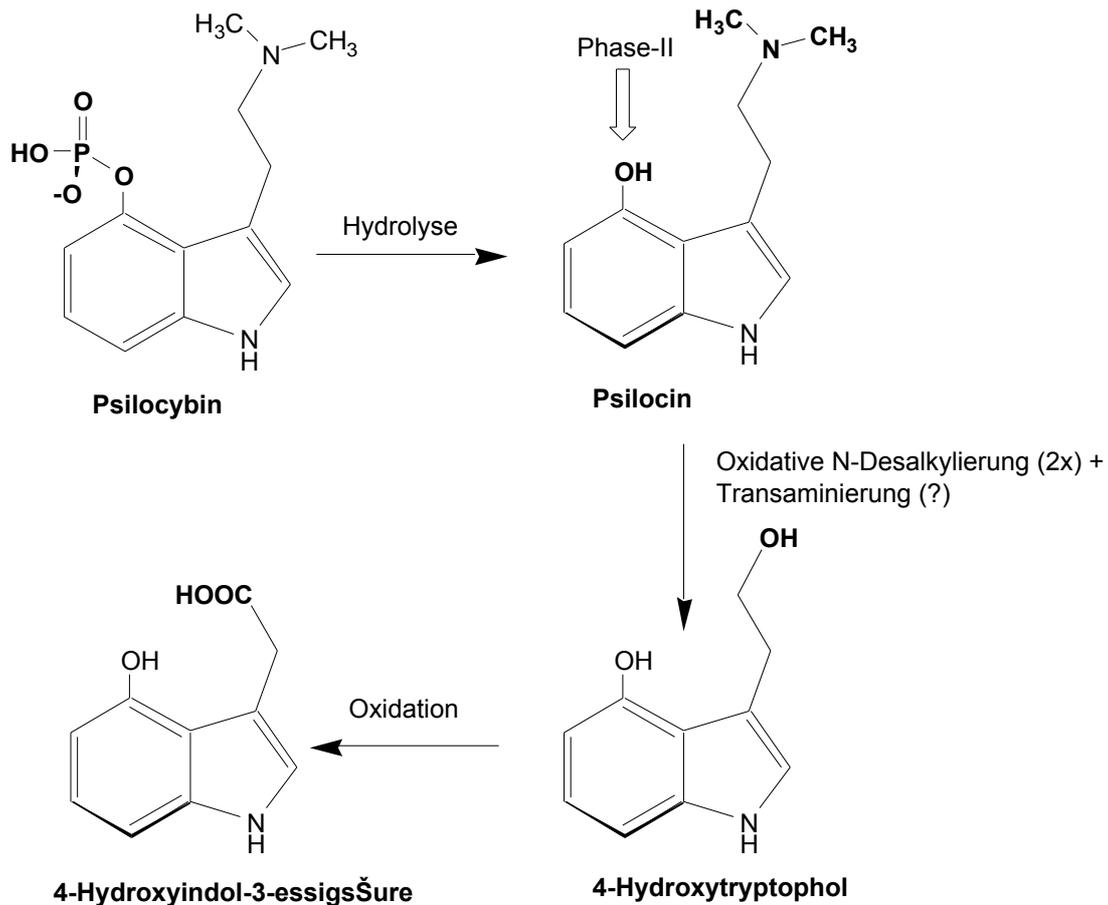


Abbildung 14 : Phase-I Metabolismus von Psilocybin.

11.4 Tryptamin-Interaktionen

11.4.1 Psychedelika und antiretrovirale Medikamente oder Psychopharmaka

Interaktionen zwischen psychedelischen Tryptaminen und antiretroviralen Medikamenten sind nicht beschrieben (cave: Interaktionsmöglichkeit mit Sustiva® und Epivir®; siehe „Partydrogen und Medikamente mit psychotropen Nebenwirkungen“). Zahlreiche pharmakodynamische Interaktionen zwischen Psychedelika und Psychopharmaka, besonders Antidepressiva, sind in der Literatur beschrieben. Nach längerer Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern wie Fluoxetin scheinen die subjektiven LSD-Wirkungen abgeschwächt, während die trizyklischen Antidepressiva die LSD-Wirkungen zu verstärken vermögen (Bonson et al. 1996 a u. b; Palumbo et al. 1994; Strassman 1992; Picker et al. 1992).

Psilocybin stimuliert 5-HT_{2A} und 5-HT_{1A} Rezeptoren. Die dadurch ausgelösten halluzinogenen und psychoseähnlichen Effekte lassen sich durch den Serotonin-2A-Antagonisten Ketanserin und das atypische Neuroleptikum Risperidon antagonisieren. Die Psilocybin-Effekte werden aber verstärkt durch den Dopamin-Antagonisten bzw. das klassische Neuroleptikum Haloperidol (Vollenweider et al. 1998 u. 1999).

11.4.2 Drug-Set-Setting

Die Wirkungen besonders von psychedelischen Drogen sind immer im Zusammenhang der Trias von Drug, Set und Setting zu betrachten. „Drug“ beinhaltet die Natur der Substanz(en), deren Dosierung und Kombination(en) mit anderen psychoaktiven Substanzen. Unter „Set“ werden die „inneren Faktoren“ zusammengefasst, wie die persönliche psychologische Vorbereitung auf die Drogeneinnahme sowie der Vorerfahrungen und Erwartungshaltung bezüglich der Drogenwirkung und der Stimmung des Konsumenten. Unter „Setting“ versteht man die äußeren u.a. sozialen und kulturellen Rahmenbedingungen (Leary et al. 1964; Techno-netzwerk Berlin, Kapitel 3.III; Rätsch, Seite 13).

11.4.3 Psychedelika bei psychischen oder psychiatrischen Problemlagen

Psychische Problemlagen stellen unter Umständen ein ungünstiges Set in Bezug auf die Einnahme und Wirkung insbesondere von psychedelischen Substanzen dar und können die außergewöhnlichen Bewusstseinszustände („Trip“) in Richtung „angstvolle Ich-Auflösung“ („bad trip“) lenken (Bodmer 1994; Lamparter 1994; Eve & Rave 1997). Schizophrenie-ähnliche Psychosen nach LSD-Gebrauch sind beschrieben; wieweit es sich um LSD-induzierte Psychosen, wieweit um Manifestationen einer „latenten“ Schizophrenie handelt, ist noch nicht schlüssig dargelegt. Schizophrene Patienten in akuten Krankheitszuständen erleben eine z.T. massive Steigerung ihrer Symptomatik unter LSD, während chronisch Schizophrene im Wesentlichen reagieren wie andere Personen auch (Uchtenhagen 1998). In diesem Zusammenhang wird der Konsum von psychedelischen Substanzen u.a. als „Selbstmedikation“ zur Behandlung von bestimmten psychotischen Symptomen oder Medikamenten-Nebenwirkungen erklärt (Stohler a u. b 2000).

11.4.4 Psychischen oder psychiatrischen Problemlagen bei HIV und AIDS

Psychische und psychiatrische Erkrankungen treten im Verlauf der HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung häufig auf. Betroffen sind die Stimmung, das Verhalten sowie die Merk- und Konzentrationsfähigkeit. Erhebungen im stationären Bereich ergaben, dass sich 10% der HIV-infizierten Patienten in psychiatrische Behandlung begeben. Auf Grund des Neurotropismus des HI-Virus wird eine virusbedingte Schädigung des ZNS in Betracht gezogen. Es können generalisierte Angststörungen auftreten, die nicht auf bestimmte Situationen bezogen sind. Psychotische Phänomene scheinen vorwiegend in den Spätstadien der HIV-Infektion aufzutreten und äußern sich in paranoid-halluzinatorischen Syndromen oder auch manifformen Syndromen. Deren Häufigkeit wird mit 3% bis 9% angegeben, behandelt werden diese primär mit Neuroleptika.

Depressive Störungen werden in allen Stadien der HIV-Infektion beschrieben. Auf die HIV-Diagnose reagieren etwa 90% der Infizierten mit einer depressiven Verstimmung bis hin zu Suizidideen oder auch suizidalen Handlungen. Die Therapie erfolgt mit trizyklischen Antidepressiva und bei Patienten mit manifesten Symptomen der AIDS-Erkrankung besser mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wie Fluoxetin (cave: pharmakodynamische Interaktion mit Psychedelika, siehe oben) (Poehlke 1999; Mayr et al. 1999; King 1989).

11.4.5 Optionen der ART bei psychiatrischer Komorbidität

Neben den allgemein gültigen Gesichtspunkten bei der Auswahl der antiretroviralen Arzneistoffe sind bei psychiatrischer Komorbidität die Therapieoptionen entsprechend eingeschränkt. Neben der Vermeidung der Verschreibung von Wirkstoffen mit ausgeprägten psychotropen Nebenwirkungen sind die in Tabelle 6 zusammengefassten Regeln zu beachten.

Tabelle 6: Therapieoptionen bei psychiatrischer Komorbidität

unbehandelte Psychose	keine ART möglich, stationär DOT*
dissoziale Persönlichkeit	keine ART oder nur DOT-Regime*
behandelte Psychose	DOT-Regime
Borderline mit psychotischen Episoden	DOT-Regime*, ART-Pause während Episode
Borderline	alle Optionen
narzisstische Persönlichkeitsstörung	alle Optionen

Tabelle aus: Götz 1999

DOT: „directly observed therapy“ (direkt überwachte Therapie); Medikamente werden z.B. vor den Augen des medizinischen Personals eingenommen.

12 Fördert Drogenkonsum die Progression zu AIDS?

Im Rahmen der „San Francisco Men’s Health Study“ (SFMHS) wurde der Verlauf von HIV-Erkrankungen im Zusammenhang mit Drogenkonsum über einen Zeitraum von sechs Jahren von 1984 bis 1990 betrachtet. Zu dieser Zeit wurden HIV-seropositive Personen noch nicht prophylaktisch mit AZT (Zidovudin, Retrovir®) behandelt und auch eine Pneumocystis-Prophylaxe vor dem Auftreten der AIDS definierenden Bedingungen war nicht üblich. Es wurden 345 HIV-seropositive Männer mit bekanntem klinischem Status alle sechs Monate untersucht und nach ihrem Substanzgebrauch befragt. Bestimmt wurden der p24-Antikörpertiter, CD4+T-Lymphocyten, der Hämatokrit, Gesamtzahl der Leukozyten, β -Mikroglobulin und Neopterin. Die Viruslast wurde zu dieser Zeit allerdings noch nicht ermittelt. Die Einschätzung der Entwicklung der HIV-Infektion bzw. der AIDS-Erkrankung erfolgte durch eine multivariante Analyse.

Es konnte gezeigt werden, dass weder der Konsum von irgendeiner untersuchten Substanz (Alkohol, Amphetamin u. Methamphetamin, Amyl- u. Butylnitrit, Barbiturate, Cannabis, Benzodiazepine, Ecstasy, Kokain, LSD, Opiate und Phencyclidin) in Zusammenhang mit Laborbefunden gebracht werden kann, die ein Voranschreiten der HIV-Erkrankung zum Vollbild AIDS anzeigen. Auch der regelmäßige und häufige Gebrauch (einmal pro Woche und mehr) hat demnach keinen Einfluss auf die Progression zu AIDS. Eine niedrigere Progression zu AIDS wird (signifikant) bei Cannabis-Gebrauchern ermittelt, was auf die appetitanregende Wirkung von (niedrig dosiertem) Cannabis zurückzuführen ist. Starkes Rauchen (>Packung/Tag) führt unter Umständen zu einer geringfügigen Beschleunigung des Krankheitsverlaufs (Di Franco et al. 1996). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den zeitnah über 18 Monate an 4500 Männern erhobenen Daten im Rahmen der „Multicenter AIDS Cohort Study“ (MACS) (Kaslow et al. 1989) bzw. einer vorausgegangenen vergleichenden Untersuchung an seropositiven und seronegativen Probanden im Rahmen einer von SFMHS durchgeführten Studie (Ascher 1993).

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu in vitro bzw. tierexperimentellen Experimenten, in denen eine beschleunigte HIV-Replikationsrate bzw. AIDS-Progression durch Kokain gezeigt wurde und die zur sogen. „Kokain-HIV-Kofaktor-Hypothese“ führten bzw. diese stützen (siehe Kapitel „Kokain und AIDS“). Die Ergebnisse aus der SFMHS und MACS stellen aber auch die klinische Relevanz der immunsuppressiven Ecstasy- und Alkoholwirkungen (siehe Kapitel „Schwächt Ecstasy das Immunsystem?“) in Bezug auf die AIDS-Progression in Frage.

13 Partyleben unter ART

13.1 Compliance und Therapiemüdigkeit

Bereits im nüchternen Alltag müssen viele HIV-Patienten mit sich darum ringen, die vielen antiretroviralen Einzeldosen nebst sonstiger Medikation rechtzeitig und regelmäßig einzunehmen und die entsprechenden Ernährungsempfehlungen einzuhalten. Eine ART benötigt eine hohe Motivation der Patienten: Liegt die Therapietreue unter 95%, soll die Wirksamkeit deutlich absinken. Bei einer Compliance von 90 bis 95%, erreichen nur noch 64% der Patienten das Therapieziel, nämlich die Verminderung der Viruslast unter die Nachweisgrenze. Werden etwa 80 bis 90% der Einzeldosen korrekt eingenommen, ist die Therapie nur bei jedem zweiten Patient erfolgreich. Dabei hängt die Compliance stark von der Anzahl der Einnahmezeitpunkte ab. Sie ist bei einer einmal täglichen Gabe deutlich höher als bei zweimal oder dreimal täglichen Applikation. Allerdings sind zurzeit nur wenige antiretrovirale Substanzen zur Einmaldosierung zugelassen (Hohmann 2002):

- ◆ **Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI):** Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Stavudin
- ◆ **Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NtRTI):** Tenofovir (Viread®)
- ◆ **Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):** Efavirenz, Nevirapin.
- ◆ **Protease-Inhibitoren (PI)** Atazanavir (voraussichtlich ab Mitte 2003).

Grund für die mangelnde Therapietreue ist neben den komplizierten Regimen die Langzeit-Toxizität der ART. Die oft erheblichen Nebenwirkungen (Lipodystrophie, Durchfall, Magenkrämpfe, Schwindel, Hautausschlag und Müdigkeit) bedeuten eine Einschränkung der Lebensqualität. Nach einer mehr oder weniger längeren Behandlungsdauer stellt sich bei vielen Patienten daher eine gewisse Therapiemüdigkeit ein. Eine nicht repräsentative Umfrage von 484 Patienten ergab, dass 22% der Befragten bereits eine Therapiepause unter ihrem aktuellen Therapieregime eingelegt hatten, weitere 30% zumindest daran gedacht hatten (Hoffmann-La Roche Pharma 2001/a). Besonders im Verlauf eines Partywochenendes kann es aus den unterschiedlichsten Gründen (siehe unten) zu einer Reduzierung bei der Einnahme antiretroviraler Substanzen bis hin zu einem vollständigen "Therapieurlaub" kommen.

13.2 Resistenzentwicklung bei Therapieunterbrechungen

Die gesundheitlichen Folgen von unstrukturierten Therapiepausen sind nicht abzusehen. Ein Risiko könnte in der meist schnell wieder einsetzende Virusvermehrung und dem Abfall der CD4⁺Lymphocyten sowie dem daraus resultierenden Immundefekt liegen. Auch die Selektion von Resistenzen ist zumindest theoretisch möglich: Während des therapiefreien Partywochenende fällt der Blutspiegel der antiretroviralen Medikamente (besonders der mit kurzer Halbwertszeit) schnell unter die wirksame Konzentration ab. Das Virus kann sich wieder vermehren und durch ständige Mutationen sich dem Selektionsdruck der antiretroviralen Wirkstoffe in subtherapeutischer Dosierung anpassen. Es besteht die Möglichkeit, dass es gegen diese und möglicherweise auch andere Medikamente resistent wird. Selbst bei ausreichender Wirkstoffkonzentration würde es dann nicht mehr gelingen, HIV zu unterdrücken. Der resistente HIV-Stamm kann sich ungehindert vermehren und das Immunsystem weiter schädigen. Das Auftreten von Resistenzen ist ein wesentlicher Grund für das Versagen von antiretroviralen Therapien (Berliner Aidshilfe 1998; Deutsche Aidshilfe 2000; Simon et al. 1999; Mayr 1999; Schake 2001).

13.3 Therapie-Unterbrechungen

Es gibt verschiedene Gründe, bei denen Therapie-Unterbrechungen als notwendig oder akzeptabel bewertet werden (Deutsche Aidshilfe 2000):

- 1.** Patienten, die auf eine neue Medikamenten-Kombination umgestellt werden.
- 2.** Patienten, die bereits mehrere Behandlungen hinter sich haben, brauchen Erholungszeiten für Leber und Nieren.
- 3.** Bei einer Therapiemüdigkeit nach entsprechend langer Behandlungsdauer, wenn die Gefahr besteht, dass ein Patient sich nicht mehr sorgfältig an das Therapie-Regime hält.

Von unkontrollierten – vom Patienten ohne Rücksprache mit dem Arzt durchgeführten Therapieunterbrechungen – wird eindringlich abgeraten.

13.4 Strukturierter Therapiepausen

Geplante und ärztlich überwachte Therapieunterbrechungen, sogen. strukturierter Therapiepausen (STI), werden heute als Strategien für einen Langzeiterfolg der HAART in Erwägung gezogen. Das Aussetzen der ART soll es nicht resistenten Viren ermöglichen, resistente Erreger zurückzudrängen (Durchwachsen des Wildtyps). Zudem können sich die Patienten von den Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente erholen und die HIV-spezifische Immunantwort steigern (Deutsche Aidshilfe 2002).

Die Folgen von strukturierter Therapiepausen sind, basierend auf mehreren, in letzter Zeit z. T. widersprüchlichen Aussagen getroffen worden. Die Studien sind kaum miteinander vergleichbar, da sie sehr unterschiedliche Designs haben. So variieren die Phasen von Therapie und Pause zwischen den Studien sehr stark und auch die Parameter, anhand derer die Therapie wieder begonnen wird, sind sehr unterschiedlich (Hoffmann-La Roche, 2001/b).

- ◆ In einer tierexperimentellen Studie wurden 17 Rhesusaffen mit SIV (der Variante des Aids-Virus bei Affen) infiziert. Fünf der Tiere bekamen keine Therapie, sechs von ihnen wurden 21 Wochen lang kontinuierlich behandelt. Die restlichen sechs Affen erhielten während dieser Zeit jeweils im Wechsel für drei Wochen eine HAART, für drei Wochen keine Behandlung. Zwanzig Wochen nach Therapiebeginn war das Virus bei keinem der behandelten Tiere mehr nachweisbar. Zwei Wochen nach Ende der Therapie erlitten die dauerbehandelten Tiere jedoch einen Rückfall. Der Erreger ließ sich erneut nachweisen. Vier Wochen später war die Anzahl der Viren im Blut so hoch wie vor Beginn der Behandlung. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den mit Pausen behandelten Affen auch sechs Monate nach Ende der Therapie praktisch keine Viren mehr im Blut. (Lori et al. 2000).
- ◆ In einer Studienreihe mit HIV-Patienten wurden die möglicherweise positive Auswirkungen strukturierter Therapiepausen hinsichtlich der Reduzierung von Nebenwirkungen und Therapiemüdigkeit untersucht. Zunächst wurden Patienten abwechselnd zwei Monate antiretroviral behandelt und einen Monat nicht. Nach einer ca. einjährigen Versuchsdauer zeigte sich, dass sich die Viruslast, die während der Pause immer anstieg, in jedem Behandlungsintervall wieder unter die Nachweisgrenze senken ließ. Doch akkumulierten die genotypischen, nicht aber phänotypischen resistenten HI-Viren im Versuchszeitraum. In einer zweiten Studie wurden die Therapieunterbrechungen auf sehr kurze Zeiträume beschränkt: Zehn Patienten, deren Viruslast unter der Kombination von antiretroviralen Wirkstoffen mit kleiner Halbwertszeit (d4T, 3TC und IDV/r) die Nachweisgrenze unterschritt, wurden abwechselnd sieben Tage behandelt und sieben Tage nicht. Über einen Zeitraum von einem Jahr konnte während der Pausen kein Anstieg der Viruslast entdeckt werden. Auch negative Effekte auf das Immunsystem oder Resistenzprobleme blieben aus. Langzeitnebenwirkungen wie die Hypercholesterinämie nahmen leicht ab (Hoffmann-La Roche Pharma 2001/b).

- ◆ Um zu untersuchen, ob und unter welchen Umständen chronische HIV-Infektionen während strukturierter Therapiepausen zu kontrollieren sind, wurde folgende Studie an insgesamt 16 HIV-Patienten durchgeführt. Ein Teil der Patienten erhielt Hydroxyurea und Didanosin, ein andere eine HAART. Während einer achtwöchigen Therapieunterbrechung wurden Viruslast und CD4⁺Lymphocyten gemessen. Bei starkem Anstieg der Viruslast bzw. Abfall der Helferzellen wurde die Therapie fortgesetzt. Dies wurde bei vier Patienten aus der HAART-Gruppe in der sechsten Unterbrechungswoche notwendig. Es konnte gezeigt werden, dass HIV bei Patienten mit einer etablierten Infektion während einer Therapiepause kontrolliert werden kann. Die Kontrolle der Virusreplikation korreliert mit der Stärke der anti-HIV spezifischen T-Zell-Immunantwort (Lori et al. 2002).
- ◆ Bei in der akuten HIV-Infektion behandelten Patienten kann eine Therapieunterbrechung zu einer dramatischen Verbesserung der HIV-spezifischen CD8⁺T-Zellantwort führen und die CD4⁺T-Zellantwort erhalten oder sogar verbessern (Deutsche Aidshilfe 2002).
- ◆ Kritische zur Therapieunterbrechung kommt aus der immunologischen Grundlagenforschung: In einer Studie an 12 AIDS-Patienten zeigte sich, dass das HI-Virus bevorzugt die Helferzellen infiziert, die gegen HIV selbst gerichtet sind. Die Infektionsrate der HIV-spezifischen Helfer- und Gedächtniszellen lag in allen Krankheitsstadien über der der nicht HIV-spezifischen Zellen¹⁶. Die wurde mit der größeren Nähe der HIV-spezifischen Helferzellen zu infizierten dendritischen Zellen in den Lymphknoten erklärt. Dieser Zell-Zell-Kontakt ist zum Aufbau einer zellvermittelten Immunantwort nötig. Während einer Therapieunterbrechung nimmt zwar die Zahl der HIV-spezifischen Helferzellen zu, gleichzeitig aber auch die der HIV-infizierten Zellen. Bei Patienten mit „strukturierten Therapiepausen“ war der überproportionale Anstieg viraler DNA in den HIV-spezifischen CD4⁺T Lymphocyten zu verzeichnen. Ein angestrebtes Ziel der STI ist aber gerade die Verbesserung der HIV-spezifischen Immunabwehr. Diese Daten könnten also bedeuten, dass es nach Absetzen von HAART eher zu einer Expansion der HIV-Replikation innerhalb des kritischen Pools von HIV-spezifischen CD4⁺Lymphocyten kommt als zu der angestrebten Kontrolle der HIV-spezifischen Gedächtniszellen (Douek et al., 2002; Behrens 2002).

Die Folgen von sich zyklisch wiederholenden (mehrtägigen) Therapievernachlässigung (Partywochenenden) sind allerdings nicht vorhersehbar. Es handelt sich dabei weniger um strukturierte Therapieunterbrechungen als eher um nicht kalkulierte - und in ihren Folgen unkalkulierbare - Reduzierungen der antiretroviralen Wirkstoffkonzentrationen in subtherapeutische Bereiche mit der Gefahr von Resistenzbildungen.

¹⁶ Die selektive Infektion soll dem HI-Virus ermöglichen, über lange Zeiträume mit dem Wirt „zusammenzuleben“, weil sich dessen Immunsystem zunächst noch gegen andere Infektionen zur Wehr setzen kann.

13.5 Gründe für mangelnde Compliance im Party-Setting

Als Gründe für die oft mangelhafte Compliance/Adherence bezüglich der ART im Party-setting werden genannt (Harrach 2001):

- ◆ Organisatorische und logistische Probleme, die ausreichende Menge antiretroviraler Einzeldosen im Partywochenende bereit zu halten, insbesondere dann, wenn sich die Partyzeit länger als geplant ausdehnt.
- ◆ Vermeidung von das Partyerlebnis beeinträchtigenden Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamenten.
- ◆ Angst vor Wechselwirkungen von antiretroviralen Medikamenten mit den Partydrogen.
- ◆ Eingeschränktes Zeitgefühl im Party-Setting, insbesondere unter Substanzeinfluss.
- ◆ Der Wunsch, auf Partys als HIV-Positive(r) unerkannt zu bleiben, Angst vor Stigmatisierung.
- ◆ Der Wunsch, sich (für eine bestimmte Zeit) von den Zwängen des rigiden Therapie-regimes der ART zu befreien.

13.6 Weitere Risikofaktoren im Partysetting

Einerseits kann der Gebrauch von stimulierenden Substanzen unter Umständen den sexuellen Antrieb steigern und riskante (z.B. unsafe) Sexualpraktiken befördert (Stall 1986; Coates et al. 1990; Di Franco et al. 1996; Woody et al. 1999; Craib et al. 2000; Vittinghoff et al. 2001; Halkitis et al. 2001; Bluthenthal et al. 2001). Andererseits tragen Liebe, Lust und Freude durch Sex und Partyleben zu einem ausgeglichen Gefühlsleben und damit zu körperlichem Wohlbefinden bei. Durch die Behandlungserfolge mit der antiretroviralen Kombinationstherapie lässt das Gefühl der Bedrohung durch HIV und AIDS in der Bevölkerung nach und damit auch die Bereitschaft – besonders in unstrukturierten Party- oder Darkroomsituationen – Safer Sex zu praktizieren. In strukturierteren Situationen wird z.T die Geflogenheit aufgegeben, sich „vorher“ über den aktuellen HIV-Serostatus auszutauschen (Wicht 2001).

Aber auch wenn alle Beteiligten HIV-positiv sind, kann ungeschützter Verkehr negative gesundheitliche Folgen haben. Die Ansteckung mit weiteren sexuell übertragbaren Krankheiten ist möglich. Dies kann u.a. bewirken, dass die HIV-Infektion schneller fortschreitet und dass bei einem bereits geschwächten Immunsystem solche zusätzlichen Infektionen schwerer verlaufen (Deutsche Aidshilfe 2000/b). Möglicherweise werden bereits gegen bestimmte antiretrovirale Medikamente resistente HIV-Stämme durch eine sogen. Super- bzw. Reinfektion auf eine noch nicht gegen diese Medikamente resistente HIV positive Person übertragen (Deutsche Aidshilfe 2002/b und c).

Gesundheitliche Risiken können auch durch schlecht organisierte Partys bzw. Partyleben verursacht werden. Risikofaktoren können sein:

- ◆ schlechte Ernährung (z.B. auf Basis von Schokoriegeln und Fastfood)
- ◆ Flüssigkeitsmangel (kein Trinkwasser, überteuerte alkoholfreie Getränke)
- ◆ zu wenig Schlaf
- ◆ Überanstrengung auf dem Dancefloor (keine Chillout-Gelegenheit)
- ◆ schlechte bzw. heiße Raumluft (Überhitzungsgefahr)
- ◆ Zugluft nach starkem Schwitzen (Erkältungsgefahr)

- ◆ akustischer Stress durch schlecht eingestellten Sound
- ◆ Stigmatisierung und Diskriminierung durch unsensibles Personal¹⁷
- ◆ Tabuisierung der AIDS- und Drogenthematik (Vorurteile und Repression)
- ◆ kein Zugang zu Kondomen und Gleitcreme (fehlende Automaten)

¹⁷ Z.b. beim Einlass durch Körpervisitationen und Beschlagnahmen von mitgeführten Einzeldosen antiretroviraler Medikamente.

14 Pharmakokinetik in der klinischen Prüfung

Bevor ein neu entwickelter Wirkstoff seine arzneimittelrechtliche Zulassung erhält, wird er einer intensiven vorklinischen und anschließend einer klinischen Prüfung unterworfen. In der vorklinischen Prüfung wird mittels in-vitro Testverfahren, Tierexperimenten und z.T. auch anhand von Computersimulationen (Bioinformatik-Programme) eine erste Bewertung der Wirksamkeit, Dosierung, Verträglichkeit¹⁸, auch bei Hochdosierungen und Langzeitgabe, sowie pharmakokinetische Untersuchungen bezüglich Verteilung und Metabolisierung vorgenommen. Die gewonnenen Erkenntnisse sind Entscheidungsgrundlage für die Genehmigung von Versuchen am Menschen (Freigabezertifikat) und bestimmen z.T. die Ausrichtung der Interaktionsstudien in der klinischen Prüfung. Diese erfolgt an gesunden Probanden, später an Patienten. Sie gliedert sich in drei Phasen vor der Zulassung und einer Phase nach der Markteinführung. In allen vier Phasen der klinischen Prüfung sind auch pharmakokinetische Untersuchungen vorgesehen. In der Planungsphase einer klinischen Prüfung werden die folgenden Designcharakteristika festgelegt:

- ◆ **Parallelgruppen**¹⁹-Design oder **Crossover-Design**²⁰.
- ◆ **Verblindung** der Prüfmuster, um der bewussten oder unbewussten Einflussnahme vorzubeugen: **Doppelblind**²¹ oder **einfachblind**²².
- ◆ **Randomisierung**, zufällige Verteilung der Probanden/Patienten zu einer der vorgesehenen Behandlungen.
- ◆ **Mono- oder multizentrische Studien**, unterscheiden sich nach der Anzahl der Prüfzentren (Kliniken oder Prüfarzte).

Die klinische Entwicklung findet gemäß internationaler Richtlinien und nationaler Gesetze statt. Arzneimittelversuche am Menschen sind zustimmungs- bzw. meldepflichtig gegenüber den zuständigen Behörden. Zu gewährleisten sind die Aufklärung und Einwilligung der Studienteilnehmer und der Datenschutz. Zudem prüfen Ethik-Kommissionen im Vorfeld jede einzelne Studie. Die Kosten der Entwicklung eines neuen Arzneimittels werden von forschenden Pharmaunternehmen auf durchschnittlich 500 Millionen US-Dollar beziffert, ein großer Teil davon wird für die Finanzierung der klinischen Studien aufgewendet (Hildebrand 1998; Bayer AG 2001/b; Mazur et al. 1998; Willke 2002).

18 Erfassung der Genotoxizität/Mutagenität, Kanzerogenität, Toxikologie bei akuter und chronischer Anwendung, Reproduktionstoxizität sowie möglicher lokaler Unverträglichkeiten und Sensibilisierung in verschiedenen Tiermodellen (Mazur et al. 1998).

19 Jedem Probanden/Patienten einer Gruppe wird eine bestimmte Behandlung zugeordnet, der Vergleich der Behandlungen erfolgt als Vergleich zwischen den Gruppen, d.h. interindividuell.

20 Jeder Proband/Patient erhält zwei oder mehr Behandlungen, der Vergleich erfolgt intraindividuell. Da im Allgemeinen die Variabilität eines Parameters innerhalb eines Individuums geringer ist als zwischen verschiedenen Individuen, resultieren im Crossover-Design meist geringere Fallzahlen Parallelgruppen-Design. Es bedeutet aber mehr Behandlungstress für den einzelnen Teilnehmer.

21 Weder Arzt noch Proband/Patient wissen, welche Behandlung Anwendung findet.

22 Der Arzt kennt die Behandlung, der Proband/Patient jedoch nicht.

14.1 Phase-I-Studie

Im Verlauf der Phase-I-Studie (an weniger als 100 gesunden Probanden) werden die pharmakokinetischen Kenndaten wie z.B. das Ausmaß der Plasmaprotein-Bindung, maximale oder Steady-state-Plasmakonzentration, Halbwertszeit, Gesamtclearance, Verteilungsvolumen und AUC-Werte des neuen Arzneistoffs erstmals am Menschen erhoben. Aus den Untersuchungen in Phase-I werden erste Anhaltspunkte für die Linearität der Pharmakokinetik erhalten. Zudem können hier bereits die Substrateigenschaften für Cytochrom-P-450-Enzyme bestimmt werden, die einem genetischen Polymorphismus unterliegen (Hildebrand 1998).

14.2 Phase-II-Studie

In der Phase-II-Studie (100-500 Patienten) werden u.a. spezielle pharmakokinetische Fragestellungen wie krankheits- und altersabhängige Veränderungen angegangen. Außerdem werden in Phase-II erste Interaktionsstudien am Menschen durchgeführt. Dabei sollte stets der Einfluss beider evtl. interagierender Substanzen (A u. B) getestet werden, so dass die pharmakokinetischen Kenndaten in drei Studienteilen zu ermitteln sind:

- 1.** Nach Verabreichung nur von Substanz A.
- 2.** Nach Verabreichung nur von Substanz B.
- 3.** Nach gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen.

Die so ermittelten pharmakokinetischen Daten bilden eine valide Basis zur Beschreibung der Interaktion und können als Grundlage für mögliche Dosisanpassungen dienen (Hildebrand 1998).

14.3 Phase-III-Studien

Die großen Phase-III-Studien (mehr als 1.000 Patienten) werden z.T. weltweit durchgeführt. Dabei führen nationale Unterschiede in der Behandlung von Grund- und Begleiterkrankungen leicht zu einer Vielzahl möglicher Interaktions-Partner. Daher werden Interaktionsstudien in Phase-III nur gezielt initiiert, wenn eindeutige Anhaltspunkte für eine Interaktion vorliegen. Diese können herrühren aus (Hildebrand 1998):

- 1.** Klinischen Erfahrungen,
- 2.** Kenntnissen der Pharmakokinetik der beiden Substanzen,
- 3.** Populations-pharmakokinetischen Untersuchungen.

14.4 Populations-Pharmakokinetik

Die Populations-Pharmakokinetik charakterisiert die pharmakokinetischen Parameter in einer Patienten-Population, beispielsweise in Neugeborenen, Erwachsenen, Rauchern (!) oder Dialysepatienten. So können patienten-spezifische Einfluss-Faktoren, sog. Kovariablen, wie z.B. Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Nierenfunktion ermittelt werden. Das Benutzen von Kovariablen als Aufteilungs-Kriterien einer großen Population in Subpopulationen kann dazu führen, dass die hohe Variabilität der großen Population in den Subpopulationen (deutlich) reduziert werden kann. Die Vorhersage von individuellen Plasma-Konzentrations-Zeit-Verläufen wird dadurch erheblich verbessert, wodurch die Sicherheit bei Substanz-Applikationen erhöht werden kann (Jaehde 1998).

Populations-pharmakokinetische Untersuchungen können im Rahmen großer klinischer Studien auch Anhaltspunkte für Interaktionen liefern. Dabei werden bei mehreren Hundert gut untersuchten Patienten wenige Blutproben im Verlauf einer Langzeittherapie gewonnen. Die Bestimmung von Wirkstoff und/oder Metaboliten-Konzentrationen in diesen Proben dient dann als Grundlage, um mittels geeigneter Computer-Programme das pharmakokinetische Verhalten in der untersuchten Patientenpopulation zu beschreiben. Zudem wird getestet, ob bestimmte Kovariablen wie Komedikation, Tabak-Konsum, Leber oder Nieren-Funktionsstörungen und Alter zu einer veränderten Pharmakokinetik führen. Nach dem Auffinden solcher Einflussgrößen wird ihre Bedeutung ggf. in einer maßgeschneiderten Studie untersucht (Hildebrand 1998). Die Anwendbarkeit der populations-pharmakokinetischen Datenanalyse auf klinische Routedaten hat wesentlich zu ihrer hohen Attraktivität beigetragen. So können bereits in Phase-III der klinischen Prüfung über die Ermittlung von Kovariablen Patientengruppen identifiziert werden, bei denen wegen stark abweichender Pharmakokinetik andere Dosierungen eingesetzt werden müssen (Jaehde 1998).

14.5 Phase-IV-Studien

Phase-IV-Studien sind nach arzneimittelrechtlicher Zulassung und Markteinführung durchzuführen. Dabei liegt der Fokus bei diesem Teil der klinischen Prüfung auf wissenschaftlichen Fragestellungen, die sich aus der breiten Anwendung des Arzneimittels im Rahmen des zugelassenen Indikations-Spektrums an vielen Patienten ergeben. In diesen Phase-IV-Studien können u.a. neue Daten zur Kombination mehrerer Substanzen und zur Optimierung der Dosierung und Frequenz erhalten werden. Die weltweite Anwendung eines neuen Wirkstoffs kann zum Auftreten extrem seltener unerwünschter Wirkungen führen. Solche Befunde sind Anlass für große epidemiologische Studien (Hildebrand 1998).

14.6 Konsequenzen bei aufgedeckten Interaktionsmöglichkeiten

Bei aufgedeckten Wechselwirkungen sind je nach klinischer Relevanz vom pharmazeutischen Hersteller in Einvernehmen mit den zuständigen Gesundheitsbehörden im Normalfall u.a. in den zu überarbeitenden Beipackzettel einfließen zu lassen oder, als radikalste Maßnahme, das Medikament vom Markt zu nehmen. Im ersten Fall können Ergänzungen, je nach klinischer Bedeutung der Interaktion, in folgender Reihenfolge in die unterschiedlichen Rubriken des Beipackzettels aufgenommen werden:

- 1.** Wechselwirkungen (Interaktionen)
- 2.** Warnhinweise
- 3.** Gegenanzeigen (Kontraindikationen)

Wichtig ist dann, dass solche Hinweise auch von Ärzten, Apothekern und Patienten befolgt werden. Einer schwedischen Studie zu Folge, in der knapp eine Millionen Rezepte mit Parallelverschreibungen untersucht wurden, waren in fast 14% Wirkstoffe kombiniert, die sich in ihren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen beeinflussen, in 1,4% sogar mit der Möglichkeit schwerer klinischer Komplikationen (Bayer 2001/b, Merlo et al. 2001).

14.7 Evidenzbewertung

Unter Evidenz-basierter Medizin versteht man ein medizinisches Vorgehen, bei dem diagnostische und/oder therapeutische Entscheidungen auf der Basis systematisch zusammengetragener und bewerteter wissenschaftlicher Erkenntnisse getroffen werden.

Diesbezüglich lässt sich folgende Handlungsalgorithmus formulieren (Mutschler Seite 127):

1. Problemdefinition: Anwendungsproblem, erforderliche bzw. mögliche Maßnahmen inklusive Alternativen, Definition der gewünschten Ergebnisse.
2. Literaturrecherche zum Auffinden der besten Evidenz (siehe Tabelle 7)
3. Bewertung ihrer Validität (Nähe zur Wahrheit) und Relevanz
4. Integration, d.h. Umsetzung vor dem Hintergrund der individuellen Situation
5. Evaluation, kritische Würdigung des erreichten Erfolgs

Tabelle 7: Hierarchie in der Evidenzbewertung

I	Wenigstens eine systematische Übersicht auf der Basis methodisch hochwertiger klinischer Studien
II	Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte klinische Studie
III	Methodisch hochwertige Studie ohne Randomisierung
IV	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
V	Meinungen von respektierten Autoritäten, Expertenkommissionen, deskriptive Studien

I=höchste, V=geringste Evidenz
Tabelle aus Mutschler Seite 127

15 Pharmakoepidemiologie

Epidemiologie ist nach ihrer Herkunft ein medizinsoziologischer Begriff, sie beschäftigt sich mit Auftreten, Verbreitung und Verteilung ursprünglich von Seuchen²³. Die sog. Seuchenepidemiologie hat daher den inhaltlichen Ansatz der Epidemiologie lange Zeit bestimmt und die Methodenentwicklung in eine bestimmte Richtung geführt, die erst später auf andere Fragestellungen, die z.B. bei der Anwendung von pharmakologisch aktiven Substanzen auftreten, übertragen wurden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der pharmakoepidemiologische Ansatz keine Einzelfallbewertung anstrebt, sondern eine Risikobewertung für die Gesamtbevölkerung darstellt, soweit diese durch die jeweilige Stichprobe abgebildet wird. Da es bei pharmakoepidemiologischen Studien vor allem um die Beurteilung der Stärke einer Assoziation zwischen einem Ereignis und einem bestimmten Ergebnis sowie um die Schätzung eines Risikos bzw. Risikodifferenz geht, sind in der Vergangenheit einige methodische Verfahren und Vorgehensweisen entwickelt worden, die im Prinzip auch auf die Nutzenbewertung übertragbar sind. Relativ unabhängig vom statistisch geführten Nachweis einer Assoziation sollte zunächst nach erklärbaren sachlogischen Zusammenhängen zwischen Ergebnis und möglicher Ursache gesucht werden (Schaefer 1998).

Die Pharmakoepidemiologie untersucht den Gebrauch von Substanzen und die Folgen des Substanz-Gebrauchs in der Bevölkerung. Zur Beantwortung pharmakoepidemiologischer Fragestellungen wird ein breites Spektrum unterschiedlicher Methoden eingesetzt. Dieses unterscheidet sich durch:

- ◆ den wissenschaftlichen Ansatz
- ◆ den logistischen Ansatz
- ◆ die unmittelbaren inhaltlichen Zielstellungen
- ◆ den Aufwand
- ◆ die statistische Beweiskraft

Bisherige Erfahrungen in der Durchführung von pharmakoepidemiologischen Studien und der kritischen Analyse ihrer Ergebnisse haben zu einer vorläufigen Systematik geführt, die in absteigender Reihenfolge auch die statistische Beweiskraft eines Zusammenhangs zwischen auslösendem Faktor (z.B. Substanzexposition) und einem bestimmten Ergebnis (unerwünschte Wirkung bzw. Interaktion) aufweist:

1. Experimentelle und quasi-experimentelle Methoden

Randomisierte klinische Studie
Quasi-Experimente/Interventionsstudie

2. Beobachtungsstudien

Kohortenstudien
Fall-Kontroll-Studien
Querschnitt-Studien
Bevölkerungsbezogene Korrelationen

3. Einzelfallerfassung

Spontanerfassung
Intensivmonitoring
Unkontrollierte Fallserien
Krankheitsregister
Kasuistiken/Anwendungsbeobachtungen

23 AIDS-Erkrankungen z.B. werden in Deutschland vom Robert-Koch-Institut (Berlin) erfasst.

4. Studien zum Substanzverbrauch und Substanzenanwendung

Drug Utilization Studien (Makrolevel)

Drug Utilization Review und Drug Utilization (Mikrolevel) Drug Utilization

Welche Methoden im Einzelfall zur Anwendung kommen sollen, wird durch die Art der Fragestellung bestimmt und vorab durch das Studiendesign festgelegt, wobei die jeweiligen Entscheidungen nach dem aktuellen Stand des Wissens getroffen werden (Schaefer 1998).

15.1 Studiendesign

Pharmakoepidemiologische Studien folgen einem chronologischen Ablauf, der sich anhand einiger Etappen strukturieren und beschreiben lässt:

1. Initiierung pharmakoepidemiologischer Studien
2. Generierung von Hypothesen
3. Formulierung der „Endpunkte“
4. Wahl der Studienform
5. Dokumentation und Studienablauf
6. Ein- und Ausschlusskriterien
7. Studienbegleitung
8. Studienauswertung und Interpretation

15.1.1 Initiierung pharmakoepidemiologischer Studien

Impulse zur Planung und Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien gehen auf Grund des hohen Aufwands weniger von einem ideal-wissenschaftlichen Bestreben nach Systematisierung und Bewertung des Marktes und der Substanz-Anwendungen aus, sondern werden häufig durch Signale initiiert, die aus unterschiedlichsten Bereichen kommen, z.B. aus Kasuistiken²⁴ und Anwendungsbeobachtungen oder durch Erzeugung eines gesundheitspolitischen Druckes über die Medien (Schaefer 1998).

15.1.2 Generierung von Hypothesen

Jede pharmakoepidemiologische Studie, sofern sie nicht als zunächst rein deskriptive Beobachtungsstudie angelegt ist, sollte von einer Hypothese ausgehen, die mit wissenschaftlichen Methoden nachgeprüft werden kann und deren Beantwortung dem Studienziel entspricht. Dabei muss unterschieden werden, welcher der folgenden Aspekte untersucht werden soll:

1. Die Substanz selbst mit ihrem Nutzen-Risiko-Profil.
2. Die Merkmale der Substanzenanwender, wie z.B. genetische Faktoren als Ursache für Nebenwirkungsraten einer Substanz.
3. Der Einsatz bzw. die Anwendung der Substanz (Compliance), wie z.B. der Einfluss des Beikonsums auf die Anzahl unerwünschter Ereignisse.
4. Die mit Substanzen erzielbaren erwünschten Wirkungen.

Vom jeweiligen Schwerpunkt hängt es ab, welche Parameter und Bedingungen konstant gehalten, d.h. kontrolliert werden müssen und welches Studiendesign am besten geeignet ist (Schaefer 1998).

24 Vergleiche Kapitel Tod nach Ecstasy und Ritonavir bei einem (Henry et al. 1998).

15.1.3 Formulierung der „Endpunkte“

Beweiskräftige pharmakoepidemiologische Studien setzen voraus, dass das angestrebte Studienziel qualitativ eindeutig beschrieben und quantitativ bestimmt werden kann. Derartige Endpunkte einer Studie werden auch „outcomes“ genannt und können grob in primäre (Erfolgsraten, Raten unerwünschter Substanzwirkungen usw.) bzw. sekundäre Endpunkte (z.B. Compliance) unterschieden werden. Die Formulierung geeigneter, d.h. sowohl spezifischer als auch ausreichend sensitiver Endpunkte ist stets das Ergebnis einer intensiven Auseinandersetzung mit dem zu veränderten Ist-Zustand und den pharmakologischen Veränderungsmethoden, die den tatsächlichen internationalen Stand des Wissens reflektieren muss. Sie müssen in eindeutig geklärter Beziehung zum angestrebten Studienziel stehen und zur Testung der aufgestellten Hypothesen geeignet sein. Ohne eine zu diesem Zeitpunkt erfolgte Bestimmung der Endpunkte ist es in der Regel nicht möglich, zweckmäßig strukturierte Dokumentationsbögen zu erarbeiten, mit deren Hilfe die Primärdaten erfasst und für die nachfolgende statistische Auswertung zur Verfügung gestellt werden (Schaefer 1998).

15.1.4 Wahl der Studienform

Während die Methoden der Einzelfallerfassung vor allem der Signalgenerierung dienen, werden geplante pharmakoepidemiologische Studien auf der Basis von Beobachtungsstudien oder experimentellen bzw. quasi-experimentellen Ansätzen durchgeführt. Die konkrete Wahl der Studienform folgt dabei einer Abwägung zwischen notwendiger statistischer Beweiskraft und vertretbarem Arbeits-, Zeit- und Kostenaufwand, der in der Regel mit dem Grad der Beweiskraft korreliert. Weitere Aspekte, die die Festlegung der Studienform beeinflusst, sind der Zeithorizont und der aktuelle Stand des Wissens bezüglich einer konkreten pharmakoepidemiologischen Fragestellung. Sind wesentliche Zusammenhänge bereits durch bevölkerungsbezogene Korrelationen oder Querschnitts-Studien annähernd erkannt und wird die Hypothesenbildung durch Methoden der Einzelfall-Erfassung gestützt und in eine eindeutige Richtung gelenkt, wird man sich für kürzere Erhebungszeiträume und einen stringenten Studienansatz entscheiden. Gleiches gilt, wenn in vertretbaren Zeiträumen aus bestimmten Gründen Informationen bereitgestellt werden müssen, die für gesundheits- oder sicherheitspolitische sowie ökonomische Entscheidungen benötigt werden. In diesen Fällen wird in der Regel eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt und die Beweiskraft der Ergebnisse über statistische Auswertungen beurteilt (Schaefer 1998).

15.1.5 Dokumentation und Studienablauf

Da die Dokumentation individueller Primärdaten die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Studienauswertung darstellt, muss auf die Erarbeitung der Datenerfassungsbögen größte Sorgfalt gelegt werden. Der Detailliertheitsgrad der unabhängigen Variablen (z.B. soziodemographische Merkmale der einbezogenen Individuen) wird dabei im Wesentlichen durch die auf der Hypothese basierende Erwartung an die zu gewinnenden Aussagen bestimmt, während die abhängigen Variablen so selektiert und strukturiert werden müssen, dass sie in der Zusammenschau die angestrebten Ergebnisse (outcomes) statistisch belegen. Einzeldaten, die keinen Bezug zur Hypothese oder den erwarteten Ergebnissen haben, sind im Prinzip verzichtbar (Schaefer 1998).

15.1.6 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die in einer Studie einzubeziehenden Probanden verfolgt zwei Ziele: Zum einen muss gesichert werden, dass die erforderlichen Basisdaten einer vorliegenden Assoziation zwischen zwei Ergebnissen, z.B. der Substanz-Exposition und der späteren Ausbildung unerwünschter Substanz-Nebenwirkungen, zweifelsfrei und ohne Verzerrung durch systematische oder zufällige Störfaktoren erfolgen kann. Zum anderen sollte mit Blick auf den beträchtlichen Aufwand bei der Datenerfassung und Auswertung versucht werden, die Zahl und den Umfang der jeweiligen Datensätze in einer praktikablen Größe zu halten. Die Formulierung von relativ engen Ein- und Ausschlusskriterien kann jedoch selbst schon die Ergebnisse verzerren oder zumindest ihre Interpretation erschweren, wenn beispielsweise systematisch bestimmte Risikogruppen vorab bevorzugt ein- oder grundsätzlich ausgeschlossen werden (sog. Selektionsbasis). Insofern sind breite Einschlusskriterien zu bevorzugen, wobei Merkmale der Individuen, die sich im Nachhinein als Einflussfaktor erweisen könnten, unbedingt miterfasst werden müssen (Schaefer 1998).

15.1.7 Studienbegleitung

Da die meisten pharmakoepidemiologischen Studien über einen längeren Zeitraum angelegt sind und mitunter mehrere Jahre umfassen, ist eine kontinuierliche Studienbegleitung zur Qualitätssicherung der Datenerfassung unerlässlich (Schaefer 1998).

15.1.8 Studienauswertung und Interpretation

Die Auswertung der Studiendaten und die Interpretation der erhaltenen Ergebnisse sind in der Regel der Teil einer Studie, der auch (fach-) öffentlich zur Kenntnis genommen wird und nicht selten zu weit reichenden Konsequenzen führt, wenn sowohl Fachkreise als auch die Betroffenen verunsichert werden. Beim gegenwärtigen Entwicklungsstand des in der Pharmakoepidemiologie eingesetzten methodischen Instrumentariums und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die zu untersuchenden Zusammenhänge in der Regel komplexer Natur und im statistischen Sinn außerordentlich störanfällig sind, entbrennt gewöhnlich nach der Publikation von Studienergebnissen ein intensiver Streit über die eingesetzten Methoden und ihre Eignung für die konkreten Fragestellungen (Schaefer 1998).

15.2 Studienformen

15.2.1 Kasuistiken

Als zunächst unsystematischer Ansatz kann die Auswertung sog. Kasuistiken betrachtet werden, in denen Anwendungsbeobachtungen an einzelnen Substanz-Gebrauchern beschrieben und in Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Ob und wann es zu einer solchen Publikation kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die eine Bewertung der Relevanz solcher Informationen limitieren. Trotzdem können wichtige Hinweise auf das Vorliegen möglicher Risiken gewonnen werden, insbesondere bei einem Abgleich der internationalen Fachliteratur. Sofern die Möglichkeit besteht, annähernd die Zahl der exponierten Personen oder zumindest den Verbraucherumfang zu bestimmen, kann darüber hinaus auch das Risikopotenzial unterschiedlicher Substanzen vergleichend betrachtet werden (Schaefer 1998).

15.2.2 Spontanerfassung

Darunter wird die systematische Erfassung von beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die zuständigen Arzneimittelbehörden verstanden. Die Meldung von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, z.B. auf der Basis von Patientenberichten, erfolgt durch Ärzte oder Apotheker über den pharmazeutischen Hersteller²⁵, die Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker sowie über die Landesbehörden an die zuständige nationale oder internationale Behörde.

15.2.3 Bevölkerungsbezogene Korrelation

Bei der bevölkerungsbezogenen Korrelation werden bereits verfügbare Daten, die nicht mehr auf das einzelne Individuum zurückgeführt werden können, wie z.B. Substanz-Verbrauchsdaten, zu beobachteten Merkmalen in Beziehung gesetzt und die berechneten Korrelationen in ihrer zeitlichen Entwicklung bewertet. Da die untersuchten Assoziationen häufig multifaktoriell sind, können die Ergebnisse sowohl falsch negativ als auch falsch positiv sein. Diese Aussage lässt sich bei entsprechender Datenlage durch Anwendung von multivariaten statistischen Methoden einschränken. Dennoch sind bevölkerungsbezogene Korrelationen, die gewöhnlich von einem sachlogisch begründbaren Verdacht ausgehen, geeignet, zur weiteren Hypothesen-Generierung beizutragen bzw. den vermuteten Verdacht zu erhärten, und werden daher zur Begründung für die Durchführung aufwendiger Prüfungen herangezogen (Schaefer 1998).

²⁵ Innerhalb von 15 Kalendertagen, nachdem eine Meldung den Hersteller erreicht hat, muss dieser den Fall dokumentieren, bewerten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die Behörden aller Länder melden, in denen eine Zulassung vorliegt (Bayer AG 2001/b).

15.2.4 Querschnittsstudien

Querschnittsstudien sind Momentaufnahmen, die zu einem gegebenen Zeitpunkt einen vermuteten Zusammenhang zwischen Ereignis und Merkmal in einer Stichprobe der Durchschnittsbevölkerung bewerten sollen. Dies setzt voraus, dass das Ergebnis, z.B. die Anwendung einer bestimmten Substanz, und die Merkmalsausprägung, z.B. das Auftreten einer bestimmten gewünschten oder unerwünschten Wirkung, in relativ engem zeitlichem Zusammenhang stehen. Bei der Beantwortung entsprechender Fragestellungen kann prinzipiell von beiden Seiten herangegangen werden: Entweder werden Personen erfasst, die mit der betreffenden Substanz exponiert waren, und anschließend die Häufigkeit bestimmt, mit der eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind, oder es werden zunächst diejenigen Personen selektiert, die eine ganz bestimmte, und in diesem Fall gut definierte, unerwünschte Substanzwirkung ausgebildet haben, und im zweiten Schritt nach einer möglichen Exposition mit der angeschuldigten Substanz gefahndet. Die Ergebnisse von Querschnittsstudien können durch folgende Faktoren verzerrt werden:

- ◆ Compliance bei Arzneimitteltherapien
- ◆ Erinnerungsvermögen an eine erfolgte Substanz-Anwendung
- ◆ Ausgangszustand
- ◆ Beikonsum anderer Substanzen
- ◆ Ernährungsgewohnheiten
- ◆ Lebensumstände

Aus diesem Grunde ist die statistische Beweiskraft von Querschnittsanalysen eher gering einzuschätzen. Wie die bevölkerungsbezogenen Korrelationen dienen sie deshalb ebenfalls vorrangig der Generierung bzw. Stützung von Hypothesen, die sich auf einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen möglicher Ursache und beobachtetem Ergebnis beziehen (Schaefer 1998).

15.2.5 Fall-Kontroll-Studien

Hier wird der Schritt von rein deskriptiver zu analytischer Beobachtungsstudie vollzogen. Dabei wird in der Regel von einer Sammlung von Erkrankungsfällen, auch substanzinduzierte Erkrankungen, oder einer zufällig daraus ausgewählten Stichprobe ausgegangen und in diesen Fällen eine oder mehrere Kontrollen aus der Normalbevölkerung zugeordnet, die diese Erkrankung bzw. ihre Symptome nicht aufweisen. Anschließend analysiert man retrospektiv, ob und in welchem Ausmaß sich die Exposition mit einem bestimmten Risikofaktor in den Gruppen der Fälle und Kontrollen unterscheidet (Schaefer 1998).

15.2.6 Kohortenstudien

Kohortenstudien dienen zur Untersuchung von Personengruppen über einen bestimmten Zeitraum (Längsschnittuntersuchungen) und in bestimmten zeitlichen Abständen (Follow-up), um die Ausprägung einer Krankheit oder die Ausprägung von unerwünschten Substanzwirkungen in ihrer zeitlichen Entwicklung personenbezogen verfolgen zu können. Bei beobachteter Merkmalsausprägung wird die Exposition mit einem in Frage kommenden Risikofaktor retrospektiv ermittelt. Anschließend werden die Inzidenzraten bei Exponierten und Nichtexponierten bestimmt und zueinander in Beziehung gesetzt. Bei prospektiven Kohortenstudien wird hingegen eine größere Personengruppe erfasst, die in einer bestimmten Weise exponiert war, und anschließend über einen längeren Zeitraum verfolgt, ob ein zuvor definiertes Merkmal

ausgebildet wird, bei dem ein kausaler Zusammenhang zur Exposition unterstellt wird. Die statistische Beweiskraft nimmt zu, wenn darüber hinaus eine oder mehrere Kontrollkohorten in gleicher Weise untersucht werden können (kontrollierte Kohortenstudie). Sofern stattgefundenene Exposition mit einem bestimmten Risikofaktor vorliegt, können Kohortenstudien auch mit retrospektivem Ausgangspunkt als sog. historische Kohortenstudien durchgeführt werden²⁶.

Den Vorteilen einer Kohortenstudie hinsichtlich der statistischen Beweiskraft stehen eine Reihe von Nachteilen gegenüber: Kohortenstudien sind zeitaufwendig und teuer, die Kohortenpopulation ist stets von „Ausfällen“ bedroht, mit verwertbaren Ergebnissen ist nur bei langfristigen Studien zu rechnen, wobei die Hypothesen – mit Ausnahme der historischen Kohortenstudie – jedoch schon bei Studienbeginn formuliert sein müssen (Schaefer 1998).

15.2.7 Quasi-experimentelle Studien

Studien mit einem experimentellen Ansatz sind, sofern die Zufallsverteilung (Randomisierung) nicht wie beispielsweise in der Klinischen Prüfung durch den Untersucher erfolgt, nach epidemiologischen Kriterien als Beobachtungsstudien zu werten und werden deshalb als quasi-experimentelle Studien bezeichnet. Ein typisches Beispiel für einen solchen Ansatz ist der Vorher-Nachher-Vergleich, bei dem die zuvor bestimmten und gut messbaren Endpunkte vor und nach Substanz-Exposition erfasst und anschließend miteinander verglichen werden. Diese Form des Vergleichs ist immer dann geeignet, wenn die erwarteten Substanzeffekte in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Substanz-Exposition auftreten.

Bei nur langfristig erkennbaren Zusammenhängen zwischen der Exposition mit Risikofaktoren und Krankheitsverlauf sind hingegen nur verwertbare Ergebnisse zu erwarten, wenn man den Studienansatz als Interventionsstudie mit entsprechenden Kontrollgruppen durchführt. Da auch hier mit multifaktoriellen Einflüssen zu rechnen ist, sind Interventionsstudien außerordentlich störanfällig gegenüber systematischen Verzerrungen sowie zufälligen Störgrößen, deren Einfluss bei einer Zufallsverteilung auf Interventions- und Kontrollgruppe jedoch weitestgehend zurückgedrängt werden kann (Schaefer 1998).

15.2.8 Studien mit experimentellem Ansatz

Am besten erfüllt wird der Experimentalcharakter eines Studiendesigns bei der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (siehe Kapitel 16), die:

- ◆ nach einem vorher festgelegten Prüfplan vorgeht
- ◆ Ein- und Ausschlusskriterien für die einzubeziehenden Probanden formuliert
- ◆ die Endpunkte bestimmt

Obwohl die Bedingungen für die klinische Prüfung relativ gut kontrollierbar und damit auch der Einfluss möglicher Störgrößen quantitativ bestimmbar und zum Teil sogar auszuschließen sind, gelten die folgenden inhaltlichen Einschränkungen einer klinischen Studie als wichtige Begründung für die Notwendigkeit von pharmakoepidemiologischen Studien (Schaefer 1998):

- ◆ Zu geringe Probandenzahl.
- ◆ Enge Ein- und Ausschlusskriterien.

²⁶ Siehe im Kapitel „Fördert Drogenkonsum die Progression zu AIDS?“ sie „San Francisco Men’s Health Study“ sowie die „Multicenter AIDS Cohort Study“.

- ◆ Zu kurze Beobachtungsdauer.
- ◆ Keine Berücksichtigung der Art und Weise, wie Routineanwendungen von Substanzen in der Durchschnittsbevölkerung erfolgt.

16 Epidemiologie im Drogenbereich

16.1 Ziele epidemiologischer Forschung im Drogenbereich

Seit Auftreten der neueren Formen des Umgangs mit Drogen in Nordamerika und Westeuropa in den 60er-Jahren ist es üblich geworden, epidemiologische Forschungsansätze auf den Drogenumgang mit dem Ziel anzuwenden, dessen Auftreten, Verbreitung, Entwicklung, Struktur und Folgen zu ermitteln. Folgende Themenbereiche lassen sich in diesem Zusammenhang abgrenzen (Kreuzer A 1998, Bühringer et al. 2000):

- ◆ Das Konsumverhalten.
- ◆ Die Folgen des Gebrauchs im Hinblick auf das Auftreten bestimmter Symptome und Syndrome.
- ◆ Das Bedingungsgefüge in Hinblick auf Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit der Art des Gebrauchs und deren Folgen beeinflussen.

16.2 Erkenntnisquellen

Als Erkenntnisquellen werden dazu u.a. herangezogen (Kreuzer A 1998, Bühringer et al. 2000):

16.2.1 Kriminalstatistiken

Kriminalstatistiken sind auf Grund ihrer selektiven Erhebung und der damit unsicheren strukturellen und quantitativen Beziehung zwischen dem Istzustand und dem sog. Hellfeld bei der Analyse gesundheitlicher Risiken weitgehend unbrauchbar. Drogendelikte gelangen in der Regel nicht durch Anzeige (z.B. von einem Opfer) ins Hellfeld, sondern durch polizeilich bzw. politisch motivierter Ermittlungstätigkeiten. Kriminalstatistiken im Drogenbereich sind nicht mehr als eine Art Arbeitsbericht der Strafverfolgungsbehörden.

16.2.2 Drogen-Todesfallstatistiken

Drogen-Todesfallstatistiken sind allein schon auf Grund unterschiedlichen Erfassungsverhaltens kritisch zu bewerten. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass zahlreiche instabile Faktoren, wie z.B. der Anteil der Personen mit intravenösem Konsum, Angebote zur Überlebenshilfe oder staatlicher Repressionsdruck auf Konsumenten und Markt, das Verhältnis zwischen der Zahl der Drogenkonsumenten und der Zahl der Drogentoten in verschiedenen Staaten bzw. Regionen und im langjährigen Verlauf unterschiedlich beeinflussen.

16.2.3 Bevölkerungsumfragen

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA, Köln) lässt seit 1973 etwa im 3-Jahres-Rhythmus auf repräsentativer Basis eine mündlich-persönliche Befragung zur Drogenaffinität von Jugendlichen durchführen. Das Institut für Therapieforchung (München) arbeitet seit der Erhebung 1994 mit einer repräsentativen telefonischen Befragung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen zwischen 18 und 59 Jahren. Grenzen und Fehler solcher Analysen gelten bisher als noch nicht ausreichend ausgelotet. So werden

z.B. Selbstangaben durch bewusste oder unbewusste Falschangaben verzerrt, besonders am Telefon, wenn ein Zusammenhang zu möglicherweise strafrechtlich relevanten Handlungen hergestellt werden kann. Zur Erfassung gesundheitlicher Schäden durch Drogenkonsum sind diese repräsentativen Umfragen weitgehend ungeeignet, da die Fallzahl bei vielen Substanzen zu klein ist, um die Befunde generalisieren zu dürfen.

16.2.4 EBIS- und SEDOS-Dokumentations-Systeme

EBIS- und SEDOS-Dokumentations-Systeme erfassen in Deutschland Daten von Personen, die auf Grund „substanzinduzierter“ Störungen in ambulanter (EBIS, ca. 1220 Einrichtungen) oder stationärer (SEDOS, ca. 400 Einrichtungen) Behandlung sind. Die Indikatorfunktion hängt von den Strukturen solcher Dienste und ihrer Beteiligung an den Statistiken, von vielen Definitions- und technischen Fragen im Detail sowie von schwankenden Größenordnungen zwischen den Einrichtungen, der Betreuung von Drogenkonsumenten in allgemeinen Krankenhäusern und in Selbsthilfegruppen sowie der Anteil völlig unorganisierter bzw. nicht betreuter Drogenkonsumenten ab.

16.3 Limitationen in der Drogen-Epidemiologie

Während beim Konsum von legalen Drogen wie Alkohol und Tabak gesicherte Zusammenhänge zwischen Konsummustern und dem Auftreten bestimmter Erkrankungen vorliegen, z.B. Alkoholkonsum und Leberzirrhose oder Rauchen und Tumorerkrankungen, gibt es im illegalisierten Bereich erhebliche Unsicherheiten. Zusammenfassend lassen sich folgende limitierende Faktoren aufführen, die die Beurteilung der Stärke einer Assoziation zwischen dem Konsum einer Droge und einer schädlichen Wirkung sowie eine Risikoabschätzung einschränken:

- ◆ politisch bzw. standespolitisch motivierte Initiierung (Rechtfertigung für die Repression; künstliche Erzeugen eines therapierbaren Klientels); ein ungeeignetes Studiendesign wird nicht in Frage gestellt
- ◆ Selektive Erhebung (zu enge Ein- und Ausschlusskriterien)
- ◆ mangelhaftes Erfassungsverhalten
- ◆ bewusste Falschangaben bzw. unzureichendes Erinnerungsvermögen
- ◆ geringe Fallzahlen
- ◆ zu kurze Beobachtungszeiträume
- ◆ unbekannter gesundheitlicher Ausgangsstatus der Substanzgebraucher
- ◆ unbekannte qualitative und quantitative Zusammensetzung der Drogenzubereitung bzw. deren Schwankungen. Weder Reinheit, Identität noch Gehalt der psychoaktiven Substanzen sind den Drogengerauchern bekannt, so dass im Nachhinein niemals mit Sicherheit angegeben werden kann, was tatsächlich in welcher Menge konsumiert wurde.
- ◆ Mischkonsum mit mehr als einer (bzw. bei Interaktionsforschung zwei) Substanz(en)
- ◆ weitere verzerrende (instabile) Faktoren: Sozialstatus, Ernährung, Harmreduktion-Angebote der Drogenhilfe, Repressionsdruck usw.

Die Nichtbeachtung dieser Limitationen führt in der Praxis häufig dazu, dass die Ursachen für Substanzgebrauch mit dessen Folgen vertauscht werden.

16.4 Beweiskräftige Interaktionsforschung im illegalen Bereich?

Beweiskräftige Aussagen bezüglich der gesundheitlichen Folgen von Interaktionen von legalen mit illegalen Substanzen und eine Risikobewertung durch epidemiologische Untersuchungen lassen sich aufgrund der oben ausgeführten Limitationen im Bereich der illegalen Drogen nur schwerlich treffen. Der Extremfall einer tödlichen Folge ist allerdings ein so auffälliges Ereignis, dass es auch unter den derzeitigen Bedingungen spätestens bei der sorgfältigen pathologischen und toxikologischen Begutachtung im Rahmen einer Obduktion erfasst werden dürfte. Angesichts des großen Anteil von Partydrogengebrauchern unter den unter antiretroviraler Therapie stehenden HIV-Positiven (jungen) Männern, scheint zwischen den Partydrogen und den zur Zeit zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffen keine „Interaktionsfälle“ mit hoher Letalität zu existieren. Präzisere Aussagen lassen sich nach (experimentellen) klinischen Studien (siehe Kapitel „Pharmakokinetik in der klinischen Prüfung“ und „Studien mit experimentellem Ansatz“) treffen.

17 Informationsquellen zu Interaktionen

ABDA-Datenbank, Interaktionsdatei

Die ABDA-Fachdatenbank Interaktionen der ABDATA Pharma-Daten-Service enthält deutschsprachige Informationen zu Arzneimittelinteraktionen. Die Aktualisierung erfolgt zweimonatlich, verwendete Quellen sind Zeitschriften und Bücher. Die Faktendatenbank umfasst weit über 700 Dokumente. Die ABDA-Interaktionsdatei ist ein integraler Bestandteil der großen ABDA-Datenbank, die z.B. von vielen deutschen Apotheken abonniert wird und dann in der Apothekenbetriebs Software integriert ist. Die Standardversion kann mit dem Index Nomium, PHADDEX, Arzneimittelmonographien der Kommission B und E und einer Datei über neue Arzneimittel erweitert werden. Die jährliche Nutzungsgebühr beträgt je nach Ausführung zwischen 700 und 1.500 € für einen Einzelplatz.

Erhältlich über : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Micromedex DRUGDEX® - Arzneimittelinformationssystem

Die CD-ROM-Datenbank zeichnet sich durch ihre gute Ausrichtung auf klinische Fragestellungen aus und gilt als objektiv und ausführlich. Sie enthält auch Informationen zu Wirkstoffen mit „Missbrauchspotential“. Die jährliche Nutzungsgebühr für Apotheken und Universitäten beträgt ca. 4.000 €.

Erhältlich über : www.micromedex.com oder Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Medline®

Medline® ist keine Interaktionsdatenbank, sondern eine englischsprachige Literaturdatenbank des National Center for Biotechnology (USA) der National Library of Medicine (NLM) und des National Institutes of Health (NIH). Durch die Suchfunktion wird das Auffinden von Originaltiteln ermöglicht, dabei lässt sich eine Vorauswahl des Publikationstyps treffen (u.a. Clinical-Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Review). Die Datenbank umfasst für den Zeitraum von 1966 bis heute weit über 11 Millionen Dokumente, die Aktualisierung erfolgt wöchentlich. Medline® enthält Nachweise der internationalen Literatur aus allen Bereichen der Biomedizin einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, Psychologie und des öffentlichen Gesundheitswesens. Quellen sind ca. 4.500 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren (Englisch, Deutsch, Französisch) und Abstracts (76 %). Medline® ist im Internet kostenfrei (z.B. Pubmed²⁷) zugänglich. Eine Liste von im Internet frei zugänglichen medizinischen Fachzeitschriften ist unter folgender Adresse abrufbar:

<http://www.freemedicaljournals.com/htm/english3.htm>

SEDBASE®

SEDBASE® (Side Effects of Drugs Database) ist eine (kostenpflichtige) Volltextdatenbank von Elsevier Science Publisher. Die kritisch bewertete Übersichten über relevante Arzneistoff-Nebenwirkungen und -Interaktionen enthält.

27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen (5. Auflage)

Handbuch und Tabellenwerk; ein Expertenteam aus 13 Wissenschaftlern und Praktikern hat für das deutschsprachige Standardwerk der Arzneimittel-Wechselwirkungen recherchiert.

Ammon HPT. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001.

ISBN 3-8047-1717-9

Wechselwirkungen bei HIV-Medikamenten

Broschüre der Deutschen Aidshilfe, mittlerweile in der 3. Auflage. Das Taschenbuch bietet eine ausführliche tabellarische Übersicht zu Wechselwirkungen im Rahmen der antiretroviralen Therapie und Methadon-Substitution.

www.hiv-druginteractions.org

Der Inhalt dieser Website wird von der „Liverpool HIV Pharmacology Group“ (LHPG) an der Universität Liverpool erstellt. Es werden Informationen zu Wechselwirkungen mit antiretroviralen Substanzen und anderen Medikamenten im Zusammenhang mit der Behandlung von AIDS gegeben.

Meylers Side Effects of Drugs (Dukes 1992)

Taschenbuch, bietet kompakte tabellarische Übersicht.

Praktische Arzneitherapie (Fröhlich und Kirch)

Taschenbuch, bietet kompakte tabellarische Übersicht.

Interaktionen (Verspohl und Verspohl 1995)

Buch zur Einführung in das Thema, mit 50 praxisnahen Interaktionsbeispielen.

Anleitung zur Bewertung klinischer Studien

Das Arbeitsbuch setzt den Leser in die Lage, eigenständig und selbstverantwortlich Aussagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Substanzen zu prüfen und zu bewerten. Hierzu wird eine Übersicht über die wichtigsten Informationsquellen und deren Glaubwürdigkeit gegeben. Zudem werden die verschiedenen Studiendesigns vorgestellt, die Messgrößen wie „Relatives Risiko“, „Number needed to treat“ u.a., und deren Aussagekraft erläutert und Hinweise auf mögliche Interpretationsfehler gegeben.

Günther J. Deutscher Apothekerverlag Stuttgart 2001

ISBN: 3-7692-2811-1; € 45,-

18 Fazit

Insgesamt scheinen nur wenige klinisch relevante Interaktionsmöglichkeiten zwischen Partydrogen und AIDS-Medikamenten zu bestehen. Pharmakodynamische Interaktionsmöglichkeiten bestehen aber zwischen:

1. **Ecstasy- oder Speed-Wirkstoffen und bestimmten MAO-Hemmern.**
 - ◆ Sehstörungen; Blutdruck-Krise; Hirnblutungen
2. **Kokain oder Ecstasy-Wirkstoffen und nicht-selektiven Betablockern.**
 - ◆ Blutdruck-Krise; Bradykardie, AV-Block; Angina-Pectoris-Symptome
3. **Partydrogen und Substanzen, die ebenfalls die Körpertemperatur erhöhen können** (z.B. Interleukine/Interferone aber auch Nervirapin u. Abacavir).
 - ◆ Möglichkeit einer Hyperthermie-Krise (mit Rhabdomyolyse); besonders im Partysetting
4. **Ecstasy (Partydrogen) und Cholesterin-Synthese-Hemmern (Statine)**
 - ◆ Beide Substanzgruppen können Rhabdomyolyse auslösen. Wirkstoffe die CYP3A4 hemmen, wie z.B. HIV-Proteaseinhibitoren, erhöhen unter Umständen die Statin-Blutspiegel erheblich.
5. **Inhalierbaren Nitriten (Poppers®) und Phosphodiesterasehemmer** z.B. Sildenafil (Viagra®).
 - ◆ Blutdruckabfall; Abnahme der koronaren Perfusion mit der möglichen Folge eines Herzinfarkts.

Die Kombinationen 1, 2, 4 u. 5 müssen auf jeden Fall vermieden werden. Bei der Kombination 3 sollte die Einnahme von Partydrogen unterbleiben, wenn z.B. durch Nervirapin- bzw. Abacavir-Behandlung tatsächlich Fieberschübe auftreten.

Weiterhin bestehen unspezifische Interaktionsmöglichkeiten zwischen den Partydrogen und Medikamenten mit psychotropen Nebenwirkungen. Die resultierenden Effekte sind kaum vorhersehbar. Im Rahmen einer HIV- bzw. AIDS-Behandlung können dies sein:

- ◆ Die **antiretroviralen Wirkstoffe** Efavirenz, Didanosin, Indinavir, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin.
 - ➔ Besonders die Kombination von Efavirenz und Kokain (od. Speed) kann zu unkontrollierten Impulshandlungen führen.
- ◆ Wirkstoffe zur Behandlung von **opportunistischen Infektionen** einschließlich HIV-bedingten Tumoren wie Ciprofloxacin, Ethambutol, Foscarnet, Isoniazid, Itraconazol, Ofloxacin, Pyrimethamin und Vinblastin.
- ◆ Zentral wirksame Medikamente zur Behandlung bestimmter Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Schmerzen wie **Cannabis** (THC, Marinol®) oder **Opioid**.
- ◆ **Psychopharmaka** zur Behandlung psychischer Symptome (Depression, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, Psychosen) wie **Antidepressiva**, **Tranquilantien** (Benzodiazepine) und **Neuroleptika**.
 - ➔ Patienten mit einer Kokain-Vorgeschichte sind deutlich stärker gefährdet unter Neuroleptika-Behandlung ein malignes neuroleptisches Syndrom zu entwickeln.

- Bei Kokain bzw. Speed gebrauchenden Personen kann eine Behandlung mit Neuroleptika eine verbesserte Ansprechbarkeit auf die Stimulanzien bewirken und zu einem Mehrverbrauch führen.
- Serotoninwiederaufnahme hemmende Antidepressiva wie Fluoxetin können vor theoretisch möglicher Ecstasy-Neurotoxizität schützen.
- Trizyklische Antidepressiva erhöhen und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer reduzieren die subjektive Wirkung psychedelischer Tryptamine (z.B. LSD u. psilocybinhaltige Pilze).
- Der 5-HT_{2A}-Antagonist Ketanserin und das atypische Neuroleptikum Risperidon antagonisieren den Effekt von Psilocybin. Das klassische Neuroleptikum und Dopamin-Antagonist Haloperidol soll psychoseähnliche Psilocybin-Effekte verstärken.

Bereits bei der Erstverschreibung dieser Medikamente müssen alle Patienten auf die Möglichkeit des Auftretens psychotroper Nebenwirkungen und schwer kalkulierbarer Wechselwirkungen mit anderen psychotropen Substanzen wie z.B. Partydrogen hingewiesen werden. Psychisch labile Personen tragen diesbezüglich ein besonders hohes Risiko (cave: Psychedelika). Es muss aber auch stets in Erwägung gezogen werden, dass sich HIV-Patienten psychoaktive Substanzen im Sinne einer Selbstmedikation zur Behandlung von krankheitsbedingten seelischen und/oder körperlichen Beeinträchtigungen oder psychotropen Nebenwirkungen verschriebener Medikamente selbst verabreichen.

Gute Erfahrungen wurden mit Methylphenidat (Ritalin®) und vor allem Amphetamin zur Therapie von Antriebs- und Affektstörungen bei HIV-Patienten gemacht. Diesbezüglich bestehen Vorbehalte bei Ärzten, bedingt durch Informationsdefizite und bürokratische Hindernisse²⁸.

Klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen antiretroviralen Wirkstoffen und Partydrogen sind höchst selten und scheinen in ihrer Ausprägung von weiteren Faktoren wie der klinischen Situation abzuhängen (Zustand der Ausscheidungs- u. Metabolisierungsorgane Leber und Niere, des Resorptionssystems Magen-Darm-Trakt und der Leistungsfähigkeit des Herzens). Demgegenüber werden genetischen Polymorphismen der metabolisierenden Cytochrom-P-450-Enzyme (z.B. CYP2D6) keine entscheidende Rolle zugeschrieben.

HIV-Proteasehemmer sowie Nicht-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren können theoretisch die Blutspiegel der Ecstasy- und Speed-Wirkstoffe erhöhen und damit deren Wirkungen und Nebenwirkungen verstärken bzw. verlängern. Da für die meisten dieser Partydrogen-Wirkstoffe mehrere Abbauege und metabolisierende Cytochrom-P-450-Enzyme existieren bzw. diese z.T. auch nicht metabolisiert ausgeschieden werden können, spielen Inhibition und vor allem Konkurrenz in der Regel nur eine untergeordnete Rolle. So ist es nicht verwunderlich, dass trotz einer großen Zahl von in antiretroviraler Therapie befindlichen Partydrogenkonsumenten die dokumentierten relevanten Wechselwirkungen gering sind.

Ein Todesfall ist in der wissenschaftlichen Literatur im Zusammenhang von Ecstasy-Konsum (MDMA) und antiretroviraler Therapie mit dem HIV-Proteaseinhibitor Ritonavir (Norvir®) beschrieben. Eine entscheidende Rolle wird dabei heute der Tatsache zugeschrieben, dass der betroffene HIV-Patient eine manifeste Leberfunktionsstörung aufwies, so dass das metaboli-

²⁸ Betäubungsmittelgesetz bzw. Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung: Amphetamin ist ein verkehrs- und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

sierende Enzymsystem (oxidative Entgiftungsfunktion) mit hoher Wahrscheinlichkeit unspezifisch geschädigt war. Ein weiterer (schwer kalkulierbarer) Risikofaktor dürfte die nichtlineare Pharmakokinetik von MDMA darstellen: Ab einer bestimmten Grenzkonzentration kann z.B. die Einnahme der 3-fachen MDMA-Dosis zu einem 10-fachen Plasmaspiegel führen²⁹.

Der beschriebene Einzelfall ist als ein Hinweis auf das Vorliegen eines unter bestimmten Bedingungen auftretenden Interaktionsrisikos zu werten. Eine daraus abzuleitende Hypothese könnte lauten: *„Die zeitnahe Einnahme von Ritonavir und MDMA (Ecstasy) bei einem Individuum mit manifester Leberfunktionsstörung kann zu einem lebensgefährlichen Anstieg des MDMA Blutspiegels führen“*.

Die massenmediale Verbreitung des einen Todesfalls hat einerseits zu einer Sensibilisierung der Betroffenen und der Fachöffentlichkeit gegenüber der Interaktionsproblematik zwischen legalen antiretroviralen Medikamenten und illegalisierten psychotropen Wirkstoffen geführt. Andererseits führte die reißerische und undifferenzierte Berichterstattung zu einer Verunsicherung der Betroffenen. Partydrogengebrauchende HIV-Patienten reagieren auf eine solche Dramatisierung, einhergehend mit Vermeidungsappellen seitens der pharmazeutischen Hersteller und anderer Akteure im Gesundheitswesen³⁰, z.T. mit einem bewussten, temporären Aussetzen der antiretroviralen Therapie (ART) in Phasen von Partydrogenkonsum. Nach heutigem Stand des Wissens ist es aber für den Einzelnen schädlicher, die ART zu unterbrechen und damit Resistenzentwicklungen und das Voranschreiten der AIDS-Erkrankung zu provozieren, als sich dem Interaktionsrisiko mit in der Regel niedriger klinischer Relevanz auszusetzen.

Eine reale gesundheitliche Gefährdung scheint insbesondere immer dann zu bestehen, wenn neben der Einnahme der unterschiedlichen Substanzen eine Vorschädigung bestimmter Organsysteme wie Leber, Niere und Herz-Kreislaufsystem vorliegt. Allein schon aus diesem Grund ist es für drogenkonsumierende HIV- und AIDS-Patienten von vitalem Interesse, über ihren Konsum tabufrei und offen mit den behandelnden Ärzten sprechen zu können. Ein vertrauensvolles und effektives Verhältnis wird sich aber auch nur dann ausbilden können, wenn der Patient das berechtigte Gefühl entwickeln kann, dass sein Arzt kompetent bezüglich der Interaktions-Thematik beraten kann und seine Handlungsempfehlungen durch Kenntnis der soziokulturellen Hintergründe von Partyleben einen gewissen Grad von akzeptierendem „Safer-Use-Pragmatismus“ besitzen. Dies ist z.B. durch individuelle Dosisanpassung und der Auswahl möglichst „partytauglicher“ Kombinationstherapien zu gewährleisten. Folgende Faktoren sollten bezüglich der ART Berücksichtigung finden:

- ◆ Wirkstoffe möglichst ohne psychotrope Nebenwirkungen.
- ◆ Pharmakokinetische Interaktionsmöglichkeiten (bei PI und NNRTI) beachten.
- ◆ Möglichst niedrige Zahl der einzunehmenden Einzeldosen (z.B. durch Verschreibung fixer Kombinationspräparate).
- ◆ Möglichst niedrige Einnahmefrequenz (Beschränkung auf ein oder zwei Einnahmezeitpunkte pro Tag).
- ◆ Möglichst nur feste Arzneiformen (Tabletten, Kapseln, Dragees) verschreiben.

29 Daher Drug-Checking (techno-netzwerk Berlin, 1999).

30 In der ABDA-Datenbank der Apotheker ist eine Behandlung mit Proteaseinhibitoren als eine absolute Kontraindikation für Amphetamine einschl. Ecstasy aufgeführt.

- ◆ Möglichst nur Wirkstoffe, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden können.
- ◆ Pharmakokinetische Dosisindividualisierung z.B. mit Hilfe therapeutischen Drug Monitorings in Betracht ziehen (Blutentnahme möglichst in zeitlicher Nähe nach Substanzexposition).

Obwohl Ecstasykonsum bei gesunden Probanden zu einer temporären Verschiebung der Immunbalance zugunsten immunsuppressiv Parameter führt und Kokain in-vitro und im Tierexperiment die HIV-Replikationsrate steigert, konnte in zwei Kohortenstudien (HIV-positiver Männer) auch bei regelmäßigem und häufigem Gebrauch irgendeiner Droge keine Progression zu AIDS festgestellt werden.

Die Wechselwirkung des Cholesterin-Synthese-Hemmers Cerivastatin (Lipobay®) mit dem lipidsenkenden Fibrat Gemfibrozil (Gevilon®) führte aufgrund der Zersetzung von quergestreifter Muskulatur (Rhabdomyolyse) zu etlichen Todesfällen und damit zur weltweiten Marktrücknahme von Lipobay®. Der Lipobay-Skandal verdeutlicht, dass Interaktionsgeschehen nicht alleine aus theoretischen Überlegungen bzw. in-vitro Untersuchungen abgeleitet werden kann. Cerivastatin galt als „sicher“ bis „eher unbedenklich“ bezüglich pharmakokinetischer Interaktionen, da es über zwei Isoenzyme (CYP2C8 und CYP3A4) in der Leber abgebaut wird, so dass die Blockade eines Enzyms kompensiert werden kann. Zudem inhibiert Gemfibrozil in vitro nicht CYP3A4. Der Pathomechanismus, der zur lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse führte, ist bis heute nicht verstanden (Muck 1998 u. 2001; Mutschler Seite 522; . Brunner 2002; Evans et al. 2002; Williams et al. 2002; Pharmacon 2002).

Prinzipiell scheint es sehr schwierig, durch pharmakoepidemiologische Studien solide Erkenntnisse mit entsprechender Beweiskraft über das Interaktionspotenzial zwischen legalen Arzneistoffen und illegalisierten psychoaktiven Substanzen zu gewinnen. Neben den für das jeweilige Studiendesign geltenden Einschränkungen bzw. aufzubringenden Aufwendungen sind im illegalisierten (kriminalisierten) Partydrogen-Bereich Verfälschungen durch z.T. bewusste Falschangaben und der Unkenntnis der Drogengebraucher bezüglich der tatsächlichen qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der von ihnen applizierten Drogenzubereitung zu berücksichtigen³¹. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die erhobenen Fallzahlen bei den sehr speziellen Fragestellungen zu klein bleiben, der Beobachtungszeitrahmen zu eng war oder die Stichprobe zu selektiv ausgewählt wurde, um die Befunde generalisieren zu dürfen. Auch weil der Ausgangszustand der untersuchten Drogengebraucher (vor Substanzexposition) kaum zu ermitteln ist, werden in der Praxis häufig falsche monokausale Zusammenhänge zwischen den pharmakologischen Substanzeigenschaften und dem aktuellen Zustand der Stichprobe gesehen, z.T. wird die Ursache nicht von der Wirkung getrennt. Zukünftig sollte daher für das Design epidemiologischer Studien im Drogenbereich gelten: Mehr Klasse statt Masse!

Aussagekräftig und effektiv wären hingegen Studien mit experimentellem Ansatz, wie sie z.B. bei der klinischen Prüfung neu entwickelter Arzneimittel erfolgen. Unter kontrollierten, randomisierten und verblindeten Bedingungen würden dann kontrollierte Substanzen (Arzneistoff und Droge) pharmazeutischer Qualität verabreicht. Als Voraussetzung hierzu muss ein gesellschaftliches und vor allem politisches Klima geschaffen werden, in dem Behörden, Ethikkommissionen und Pharmakonzerne endlich begreifen dürfen, dass es ethischer ist, solche Studien unter Berücksichtigung aller ethischen, medizinischen und datenschutzrechtlichen Standards durchzuführen, als dies zu unterlassen. In der gegenwärtigen Situation werden

31 Daher Drug-Checking (techno-netzwerk Berlin, 1999).

bestimmte Patientengruppen den Bedingungen eines unkontrollierten Pharmagroßversuchs ausgesetzt, der sich jedes Wochenende in den Partylocations der pharmaprivilegierten Regionen der globalisierten *HIV&AIDS Welt* abspielt.

Die Kenntnis von soziokulturellen Zusammenhängen ist unabdingbar, wenn z.B. die Vorort-Situation auf Partys im Sinne der „Safer-House-Kriterien“ auch für HIV-positive Partypeople verbessert werden soll. Alle Akteure im Partygeschehen sollten sich um eine bezüglich der Drogen- und AIDS-Thematik verständnisvolle und akzeptierende Atmosphäre bemühen. Insbesondere müssen Möglichkeiten für eine nicht-diskriminierende und stressfreie Einnahme von Medikamenten z.B. in einem entsprechend gestalteten Chillout-Bereich vorhanden sein, einschließlich der kostenlosen Bereitstellung von Trinkwasser zum „Runterspülen“. Zudem ist eine Sensibilisierung bezüglich der sexuell stimulierenden Wirkung von Partydrogen z.B. durch Flyer, Broschüren, Szenemedien und vor allem personalkommunikative Vorort-Aktionen zu erreichen, um einer möglichen Reduktion von Safer-Sex-Praktiken durch den durchaus angestrebten temporären Kontrollverlust bereits im Vorfeld begegnen zu können. Vorort ist ein unkomplizierter Zugang zu Kondomen und Gleitgel zu gewährleisten.

Ein weiterer bewährter Ansatz bei der Bewältigung der ART-Partyleben-Problematik besteht in der Unterstützung von selbst organisierten Ansätzen bzw. von sog. Peergroups. Peer-group-Ansätze gehen einerseits auf entwicklungspsychologische Erkenntnisse zurück, die der Interaktion zwischen Gleichaltrigen/Gleichbetroffenen, bezogen auf den gegenseitigen Lernvorgang, einen hohen Stellenwert einräumen. Zum anderen verweisen auch sozialpädagogische Ansätze darauf, dass zwischen den Mitgliedern einer Peergroup ein sozialer und kultureller Zusammenhang besteht, der sich aus ähnlichen gesellschaftlichen Lagen und Handlungsanforderungen ergibt und im Sinne einer Alters- oder Gleichbetroffenenkultur soziale Einbindung sowie informelle Hilfe- und Unterstützungsressourcen bei der Bewältigung gleicher oder vergleichbarer lebensspezifischer Probleme anbietet (techno-netzwerk Berlin 1999). So wären organisierte Peergroups HIV-positiver Partypeople bei den notwendigen Interaktionen mit den Haifischbecken Gesundheitssystem und Drogenpolitik viel eher in der Lage, ihre Bedürfnisse zu artikulieren und Interessen durchzusetzen, als isoliert agierende Patienten bzw. Klienten.

Platz für Notizen

19 Abkürzungen

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrom
ART	antiretrovirale Therapie
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CCR	Korezeptor für HIV
CD	Differenzierungscluster
CL	(Gesamt-) Clearance
CYP	Cytochrom-P450 (-Oxidase)
DAH	Deutsche Aidshilfe
DAB	Deutsches Arzneibuch
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EM	extensive metabolizer
GHB	□-Hydroxybutyrat
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humaner Immundefizienz Virus
5-HAT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
im	intramuskulär
iv	intravenös
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO	Monaminoxidase
MDA	Methylendioxyamphetamin
MDE	Methylendioxyethylamphetamin
MDMA	Methylendioxymethamphetamin
MRP	Multidrug-Resistance-Protein
NNRTI	Nicht-Nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nucleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NtRTI	Nukleotidische-Reverse Transkriptase Inhibitoren
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Pharmakodynamik
PI	Proteasehemmer
PK	Pharmakokinetik
PM	poor metabolizer
Q	Blutfluss
RNA	Ribonukleinsäure
sc	subkutan
SFMHS	San Francisco Men´s Health Study
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STI	strukturiertes Therapiepausen
TGF	Tumor-Grow-Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
THC	Tetrahydrocannabinol
UEM	ultraextensive metabolizer
ZNS	Zentralnervensystem

20 Literatur

ABDA-Interaktions-Datenbank. Stand: Oktober 2001.

Die ABDA-Fachdatenbank Interaktionen der ABDATA Pharma-Daten-Service enthält deutschsprachige Informationen zu Arzneimittelinteraktionen. Die Aktualisierung erfolgt zweimonatlich, verwendete Quellen sind Zeitschriften und Bücher. Die Faktendatenbank umfasst weit über 700 Dokumente. Die ABDA-Interaktionen sind integraler Bestandteil der großen ABDA-Datenbank, die z.B. von deutschen Apotheken abonniert werden kann. Es ist die einzige von DMDI genannte Interaktions-Datenbank.

Abbott. Kaletra Fachinformation. März 2001.

Aguirre N, Barrionuevo M, Ramirez MJ, Del Rio J, Lasheras B. Alpha-lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity. *Neuroreport*. 1999; 10: 3675-80.

Akpaffiong MJ, Ruiz P. Neuroleptic malignant syndrome: a complication of neuroleptics and cocaine abuse. *Psychiatr Q*. 1991; 62: 299-309.

Ammon HPT (Hrsg.). Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, 4. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001.

Ascher MS, Sheppard HW, Winkelstein W Jr, Vittinghoff E. Does drug use cause AIDS? *Nature*. 1993; 362: 103-4.

Bagasra O, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 replication in peripheral blood mononuclear cells in the presence of cocaine. *J Infect Dis*. 1993; 168: 1157-64.

Baron D. Single Nucleotide Polymorphism: Therapie nach Maß. *Pharmazeutische Zeitung* 2002; 17, 38-41.

Bayer AG. Neues Mittel gegen Erektionsstörungen: Potenter Wirkstoff Bayer Research 2000; 12: 80-83.

Bayer AG. Vardenafil – Zulassung in den USA und Mexiko beantragt. *Bayer Research* 2001/a; 13: 6.

Bayer AG. Arzneimittelsicherheit: Der lange Weg zum Medikament (Der Testmarathon). *Bayer Research* 2001/b; 13: 14-17.

Behrens G. HIV infiziert bevorzugt HIV-spezifische CD4+ T Zellen - Neue Untersuchungen weisen auf mögliche Gefahren der „strukturierten Therapiepausen“ hin. *Hivnet, Nachrichten* 2002; 6.

<http://www.hiv.net/2010/news2002/n0606.htm>

Berliner Aidshilfe (Hrsg.) Heintz K, Traute A. Aktiv gegen das Virus – Wissenswertes über antiretrovirale Medikamente (3. Aufl.). 1998.

Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM, Mallolas J, De Lazzari E, De Pablo J, Gatell JM. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 336-43.

- Blech J. Die zweite sexuelle Revolution. *Der Spiegel* 2002; 7: 184-197.
- Bluthenthal RN, Kral AH, Gee L, Lorvick J, Moore L, Seal K, Edlin BR. Trends in HIV seroprevalence and risk among gay and bisexual men who inject drugs in San Francisco, 1988 to 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28: 264-9.
- Bodmer I, Dittrich A, Lamparter D. Außergewöhnliche Bewusstseinszustände - ihre gemeinsame Struktur und Messung. In: *Welten des Bewusstseins, Band 3*, Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 1994.
- Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med.* 1993; 94: 608-10.
- Boehringer Ingelheim; Fachinformation Viramune Tabletten. 2001.
- Boelsterli U.A, Wolf A, Goldin C. Oxygen free radical production mediated by cocaine and its ethanol derived metabolite, cocaethylene, in rats hepatocytes. *Hepatology* 1993, 18 (5), 1154-61
- Boess F, Ndikum-Moffor FM, Boelsterli UA, Roberts SM. Effects of cocaine and its oxidative metabolites on mitochondrial respiration and generation of reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol.* 2000; 60: 615-23.
- Bonson KR, Buckholtz JW, Murphy DL. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology.* 1996/a; 14: 425-36.
- Bonson KR, Murphy DL. Alterations in responses to LSD in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium. *Behav Brain Res.* 1996/b; 73: 229-33.
- Borchert HH. Skriptum zum Hochschulseminar: Genetische Polymorphismen von Biotransformationsenzymen und ihre Bedeutung für die Therapie. Humboldt-Universität Berlin u. Freie Universität Berlin, Sommersemester 2002.
- Bornheim LM. Effect of cytochrome P450 inducers on cocaine-mediated hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 150: 158-65.
- Bristol-Myers-Squibb. Sustiva Fachinformation. April 2002.
- Broder CC, Collman RG. Chemokine receptors and HIV. *J Leukoc Biol.* 1997; 62: 20-9.
- Brogan WC 3rd, Lange RA, Glamann DB, Hillis LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: possible role for metabolites. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 556-61.
- Brüggmann J. Arzneimittelinteraktionen. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der klinischen Pharmazie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. 163-177.

- Brunneberg M, Lindenblatt H, Gouzoulis-Mayfrank E, Kovar KA. Quantitation of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine and its mayor metabolites in human plasma by highperformance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 1998 Nov 20, 719(1-2): 79-85
- Brunner U. Cerivastatin: Warnungen missachtet. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 33.
- Bühringer G, Bauernfeind R, Simon R, Kraus L. Epidemiologie (3.1 bis 3.4). In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). *Suchtmedizin*. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 127-142.
- Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med.* 1994; 24: 68-76.
- Caine SB. Cocaine abuse: hard knocks for the dopamine hypothesis? *Nat Neurosci.* 1998; 1:90-2.
- Canezin J, Cailleux A, Turcant A, Le Bouil A, Harry P, Allain P. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001; 765: 15-27.
- Castanon N, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Rocha B, Hen R. Modulation of the effects of cocaine by 5-HT_{1B} receptors: a comparison of knockouts and antagonists. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 67: 559-66.
- Clarke SM, Mulcahy FM. Efavirenz therapy in drug users. *HIV Med.* 2000;1 Suppl 1:15-7.
- Coates RA, Farewell VT, Raboud J, Read SE, MacFadden DK, Calzavara LM, Johnson JK, Shepherd FA, Fanning MM. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol.* 1990; 132: 717-22.
- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA ('ecstasy') and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol.* 1997; 121: 889-900.
- Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR. Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA ('ecstasy')-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896AR. *Br J Pharmacol.* 1998; 124: 479-84.
- Colado MI, O'Shea E, Granados R, Esteban B, Martin AB, Green AR. Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration. *Br J Pharmacol.* 1999; 126: 911-24.
- Concar D. Deadly combination. *New Scientist* 1997; 12 July: 20-21.
- Craib KJ, Weber AC, Cornelisse PG, Martindale SL, Miller ML, Schechter MT, Comparison of sexual behaviors, unprotected sex, and substance use between two independent cohorts of gay and bisexual men. *AIDS.* 2000; 14: 303-11.

Crit Path AIDS Proj . Sustiva yields false positives on marijuana tests. Crit Path AIDS Proj. 1998 Fall;No 33 :65.

De la Garza CL, Paoletti-Duarte S, Garcia-Martin C, Gutierrez-Casares JR. Efavirenz-induced psychosis. AIDS. 2001; 15: 1911-2.

De la Torre R, Ortuno J, Mas M, Farre M, Segura J. Fatal MDMA intoxication. Lancet. 1999 ; 353: 593.

De la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, Segura J, Cami J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49: 104-9.

De Ridder M. Klinik und Therapie drogenassoziierter somatischer Erkrankungen. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 411-422.

Der Spiegel. Mörderische Kombination. Der Spiegel 1997; 30.

Deutsche Aidshilfe. Klee J, Stöver H. Drogen und AIDS. 1994.

Deutsche Aidshilfe, Fax-Report, 1998; 11.

Deutsche Aidshilfe (Hrsg.), Eber L, Höpfner C, Sweers H. Rund um die Kombinations-Therapie (2. Aufl.). 2000.

Deutsche Aidshilfe (Hrsg.), Ebert L, Höpfner C, Sweers H, Weiler G. Leitfaden: Medizinische Behandlungsmöglichkeiten bei HIV und AIDS (3. Aufl.). 2000/b.

Deutsche Aidshilfe (Hrsg.), Heudtlass JH, Sagrudny I, Schäffer D, Sweers H. Safer use: Richtig spritzen leicht gemacht. 2001.

Deutsche Aidshilfe. Partydrogen und HIV. Konzeptseminar vom 2.02 bis 4.02.2001 in Leipzig und vom 22.02 bis 24.02.2002 in Hamburg; Referent: Harrach T.

Deutsche Aidshilfe 2002/a. Strukturierte Therapieunterbrechungen. Faxreport 1 u. 2/2002, Seite 6-7.

Deutsche Aidshilfe 2002/b. Prävalenz der Medikamentenresistenz, Kommentar. Faxreport 3/2002, Seite 4.

Deutsche Aidshilfe 2002/c. Neues aus der Super- bzw. Reinfektionsdebatte. Faxreport 7/2002, Seite 4-5

Deutsche Aidshilfe 2002/d. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Nevirapin. Faxreport 9/2002, Seite 3-4.

Deutsche Apotheker Zeitung. Neue Wirkstoffe: Fusionsinhibitoren verhindern das Verschmelzen von HIV mit der Wirtszelle. Deutsche Apotheker Zeitung, 2001; 2.

Di Franco MJ, Sheppard HW, Hunter DJ, Tosteson TD, Ascher MS. The lack of association of marijuana and other recreational drugs with progression to AIDS in the San Francisco Men's Health Study. *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 283-9.

Digel S. Ist der Virus blockiert? *Krankenhauspharmazie*, 1998;1: 31-38.

Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature.* 2002 May 2;417 (6884):95-8.

Drogen und Suchtkommission beim Bundesministerium für Gesundheit. Stellungnahme zur Verbesserung der Suchtprävention. Juni 2002.

Edwards DJ, Bowles SK. Protein binding of cocaine in human serum. *Pharm Res.* 1988; 5: 440-2.

Enard W, Khaitovich P, Klose J, Zollner S, Heissig F, Giavalisco P, Nieselt-Struwe K, Muchmore E, Varki A, Ravid R, Doxiadis GM, Bontrop RE, Paabo S. Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science.* 2002 12;296: 340-3.

Eul J, Harrach T. *Zauberpilze bei uns* (6. Aufl.). Bündnis 90/Die Grünen. 2001.

Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13: 415-20.

Evans MA. Role of protein binding in cocaine-induced hepatic necrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983; 224: 73-9.

Eve & Rave: Ahrens A, Harrach T, Fischer K, Kunkel J. *Partydrogen'97*, Berlin 1997.

Fernandez F, Levy JK, Galizzi H. Response of HIV-related depression to psychostimulants: case reports. *Hosp Community Psychiatry.* 1988; 39: 628-31.

Fiala M, Gan XH, Zhang L, House SD, Newton T, Graves MC, Shapshak P, Stins M, Kim KS, Witte M, Chang SL. Cocaine enhances monocyte migration across the blood-brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis? *Adv Exp Med Biol.* 1998; 437: 199-205.

Franke D, Köppel C, Fahren G, Tenczer J, Schneider V, Klapp BF. Risikobewertung von Amphetaminderivaten unter dem Aspekt der Behavioral Toxicology. Ein Service von Abbott GmbH Diagnostika. GTFCh-Symposium: In: *Drogen und Arzneimittel im Straßenverkehr.* 1995.

Freye E. Maßnahmen bei der Akutintoxikation mit Kokain und Amphetaminabkömmlingen (Ecstasy). *Klinikerarzt* 1997; 26: 101-7.

Friend SH, Stoughton RB. Das kleinste Großlabor der Welt. *Spektrum der Wissenschaft* 2002; 6: 62-67.

Gastpar M, Mann K, Rommelspacher H (Hrsg.). *Lehrbuch der Suchterkrankungen.* Thieme Verlag, 1999.

- Gensthaler BM. Polymorphismen: Biochips als Spürhunde. Pharmazeutische Zeitung 2002; 22.
- Gilhooly TC, Daly AK. CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths? Br J Clin Pharmacol. 2002 Jul;54(1):69-70.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature. 1996; 379: 606-12.
- Gölz J. HIV-infizierte Drogenabhängige. In: In: Gölz J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 346-360.
- Gölz J. Antiretrovirale Therapie bei HIV-infizierten Drogenkonsumenten. API Verlag München.
- Gölz J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999.
- Gölz J. Partydrogen und HIV-Medikamente. Sergey.2000.; 7: 14-15.
- Gölz J. Party- Bio-Drogen und antiretrovirale Therapie. Broschüre mit Unterstützung von Bristol-Meyers Squibb. Stand Juli 2001.
- Goldlin CR, Boelsterli UA. Reactive oxygen species and non-peroxidative mechanisms of cocaine-induced cytotoxicity in rat hepatocyte cultures. Toxicology. 1991;69:79-91.
- Gottesman L. Sustiva may cause false positive on marijuana test. WORLD. 1999; (No 96):7.
- Grieshaber AF, Moore KA, Levine B. The detection of psilocin in human urine. J Forensic Sci. 2001; 46: 627-30.
- Groß M. Geschäfte mit Gentests aus der Drogerie. Spektrum der Wissenschaft 2002; 6: 14.
- Gugeler N, Klotz U. Einführung in die Pharmakokinetik (2. Aufl.). Govi-Verlag, Eschborn, 2000.
- Halkitis PN, Parsons JT, Stirratt MJ. A double epidemic: crystal methamphetamine drug use in relation to HIV transmission among gay men. J Homosex. 2001; 41: 17-35.
- Hänsel R, Sticher O, Steinegger E. Pharmakognosie-Phytopharmazie, 6. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1999.
- Harrach T. Vortrag bei Pluspunkt Berlin e.V.: Sicher in die Disco ... Partydrogen und antiretrovirale Therapie. 21.04.1998.
- Harrach T. Sachbericht zum Konzeptseminar der Deutschen Aidshilfe „Partydrogen und HIV“ in Leipzig, 2001.
- Harrach T, Howitt D, Kollwitz S, Eul J, Lindlahr P. Die GAJB LSD Information (2. Aufl.). Grün-Alternatives Jugendbündnis. 1999.

Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med. 1999; 159: 2221-4.

Helmut B. Wechselwirkungen der ART mit Drogen. Projekt Informationen. Herausgegeben von Projekt Information e.V. München. 2000; 5.

Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet. 1998; 352: 1751-2.

Heudlass JH, Stöver H. Risiko mindern beim Drogengebrauch, 2. Aufl. Fachhochschulverlag Frankfurt/M., 2000.

Hidebrand M. Klinische Prüfung von Arzneimitteln. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 103-114.

Hilgeroth A, Wollmann J. HIV-Forschung: In der dritten Dekade einer Odyssee. Pharmazeutische Zeitung 2001; 30.

Hoffmann-La Roche Pharma, Eiden P 2001/a
St. Fenske, Hamburg: Patientenbefragung "Therapiepausen", Pressegespräch, Berlin, 24. August 2001.

www.haart.net/2002/presse/p2001/pausen.htm

Hoffmann-La Roche Pharma, 2001/b

Eiden P. Therapiepausen als Konzept für die chronische HIV-Infektion?

Fauci A. Host factors in the pathogenesis of HIV disease: implications for therapeutic strategies. Abstract PL4. Plenary Lecture. 1st IAS.

www.haart.net/2002/kongress/ias/ias16.htm

Hohmann C. Antiretrovirale Therapie: Nur noch einmal täglich. Pharmazeutische Zeitung 2002; 29, 40.

Hüppe H, Lohmann W. Kleine parlamentarische Anfrage (Deutscher Bundestag) zu Ecstasy, eingebracht am 3. Dezember 1999.

Jacoby P. Pharmakogenetik: Keine Frage der Hautfarbe. Spektrum der Wissenschaft 2002; 6: 23-24.

Jäger W. Pharmakogenetik. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 71-81.

Jaehde U. Klinische Pharmakokinetik. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 55-70.

J.E.S. Osnabrück (Hrsg.); Ketzner M, Klein U. Substitutionshandbuch. 2000.

Julien RM. Drogen und Psychopharmaka. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1997.

- Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, Cnaan A, Poole S, Muller E, Acosta T, Luce D, O'Brien C. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 63: 69-78.
- Kaslow RA, Blackwelder WC, Ostrow DG, Yerg D, Palenicek J, Coulson AH, Valdiserri RO. No evidence for a role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1-positive individuals. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA.* 1989; 261: 3424-9.
- King MB. Psychosocial status of 192 out-patients with HIV infection and AIDS. *Br J Psychiatry.* 1989; 154: 237-42.
- Kloft C, Jaehde U. Dosisindividualisierung. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*, 1998. Seite 147-162.
- Knippers R. Rezension von: Die Sequenz; Der Wettlauf um das menschliche Genom. *Spektrum der Wissenschaft* 8; 2002. 100-102.
- Koe BK. Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976; 199: 649-61.
- Kommentar zum DAB 10 (Deutsches Arzneibuch 10. Ausgabe). Monographien Amfetaminsulfat (A30) 2. Lfg. 1993 und Metamfetaminhydrochlorid (M47) 4. Lfg 1994, Grundlfg. 1991.
- Kovar KA. Drogen in der Szene: Cannabis, Arzneistoffe und Ecstasy. *Pharmazeutische Zeitung* 1995; 21: 9-15.
- Kovar KA, Schulze-Alexandru M, Muszynski I. Designer Drugs. In: Uchtenhagen A, Zieglängsberger W (Hrsg.). *Suchtmedizin.* Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 97-116.
- Krähenbühl S. Patienten mit Organerkrankungen. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*, 1998. Seite 297-310.
- Krausz M, Lampert M. Psychische Störungen als Risikofaktor für süchtiges Verhalten. In: Uchtenhagen A, Zieglängsberger W (Hrsg.). *Suchtmedizin.* Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 206-212.
- Krebs R im Spiegel-Gespräch: „Die Kunden sind verunsichert“ *Der Spiegel* 2002; 8: 80-82.
- Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59: 1563-71.
- Kreuzer A. Epidemiologie. In: Kreuzer A (Hrsg.). *Handbuch des Betäubungsmittelstrafrechts.* Verlag C.H. Beck, München, 1998. Seite 33-95.
- Kroemer HK. Neues über Cytochrom-P450-Enzyme: Folgen für die Pharmakotherapie? *Pharmazeutische Zeitung*, 1997; 05.

- Ladewig D. Mehrfachabhängigkeiten. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 269-271.
- Ladona MG, Gonzalez ML, Rane A, Peter RM, de la Torre R. Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P450 3A expression. *Life Sci.* 2000; 68: 431-43.
- Lamparter D, Dittrich A. Differentielle Psychologie außergewöhnlicher Bewusstseinszustände – Literaturübersicht und methodische Probleme. In: *Welten des Bewusstseins*, Band 3, Verlag für Wissenschaft und Bildung, Berlin, 1994.
- Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, Bedotto JB, Danziger RS, Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 897-903.
- Larrat EP, Zierler S. Entangled epidemics: cocaine use and HIV disease. *J Psychoactive Drugs.* 1993;25: 207-21.
- Leary T, Metzner R, Alpert R. *The Psychedelic Experience*. University Books, New York 1964.
- LeDuc BW, Sinclair PR, Shuster L, Sinclair JF, Evans JE, Greenblatt DJ. Norcocaine and N-hydroxynorcocaine formation in human liver microsomes: role of cytochrome P-450 3A4. *Pharmacology.* 1993; 46: 294-300.
- LeDuc PA, Mittleman G. Interactions between chronic haloperidol treatment and cocaine in rats: an animal model of intermittent cocaine use in neuroleptic treated populations. *Psychopharmacology.* 1993 b; 110: 427-36.
- Leopold CS. Pharmazeutisch-technologische und biopharmazeutische Aspekte bei HIV-Protease-Inhibitoren. *Pharmazie in unserer Zeit* 2001; 3: 234-239.
- Lloyd RV, Shuster L, Mason RP. Reexamination of the microsomal transformation of N-hydroxynorcocaine to norcocaine nitroxide. *Mol Pharmacol.* 1993 ;43: 645-8.
- Lockhart DJ, Winzeler EA. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature.* 2000 15;405: 827-36.
- Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE Jr, Crabbs C, Wagner W, Greenhouse J, Silvera P, Yalley-Ogunro J, Tinelli C, Lisziewicz J. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science.* 2000 Nov 24;290(5496):1591-3.
- Lori F, Foli A, Maserati R, Seminari E, Xu J, Whitman L, Ravot E, Alberici F, Lopalco L, Lisziewicz J. Control of HIV during a structured treatment interruption in chronically infected individuals with vigorous T cell responses. *HIV Clin Trials.* 2002 Mar-Apr;3(2):115-24.
- Malberg JE, Sabol KE, Seiden LS. Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Jul;278(1):258-67.

- Mas M, Farre M, de la Torre R, Roset PN, Ortuno J, Segura J, Cami J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxyamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290: 136-45.
- Masuhr A. Antiretrovirale Substanzen. In: Gözl J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 78-90.
- Mayr C, Cremer S. Psychische Aspekte von HIV und AIDS. In: Gözl J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 407-432.
- Mayr C. Compliance/Adherence. In: Gözl J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 144-148.
- Mazur D, Schug B, Elze M, Blume H. Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien. Lehrbuch der klinischen Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 115-137.
- Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Bjorck-Linne A, Falt J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ.* 2001; 323: 427-8.
- Miller DB, O'Callaghan JP. The role of temperature, stress, and other factors in the neurotoxicity of the substituted amphetamines 3,4-methylenedioxyamphetamine and fenfluramine. *Mol Neurobiol.* 1995; 11: 177-92.
- Mirken B. Danger: possibly fatal interactions between ritonavir and "ecstasy," some other psychoactive drugs. *AIDS Treat News.* 1997 : 5.
- Mendelson J, Jones RT, Upton R, Jacob P 3rd. Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 5: 559-68.
- Mirken B. Gefahr! Mögliche Wechselwirkungen zwischen Ritonavir und Ecstasy sowie einigen anderen psychoaktiven Substanzen. *AIDS Treatment News* 1997; 265. Übersetzung von Bähr G. In: Helferzelle (Berliner Aidshilfe) 1997;1.
- Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs.* 1998;56 Suppl 1:15-23.
- Muck W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39: 99-116.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer Korting M. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001.
- Nair MP, Chadha KC, Hewitt RG, Mahajan S, Sweet A, Schwartz SA. Cocaine differentially modulates chemokine production by mononuclear cells from normal donors and human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7: 96-100.
- Ndikum-Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 284: 413-9.
- Neue Arzneimittel (Beilage zur Deutschen Apotheker Zeitung). 7, 2002.

Nuhn P. Wie sich der Organismus gegen aggressive Moleküle schützt. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 44: 10-15.

Ortuno J, Pizarro N, Farre M, Mas M, Segura J, Cami J, Brenneisen R, de la Torre R. Quantification of 3,4-methylenedioxymetamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999 ; 723: 221-32.

Opplinger R. Drogennotfälle im ambulanten Bereich. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). *Suchtmedizin.* Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 284-287.

Pacifici R, Zuccaro P, Hernandez Lopez C, Pichini S, Di Carlo S, Farre M, Roset PN, Ortuno J, Segura J, Torre RL. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296: 207-15.

Palumbo PA, Winter JC. Interactions of clozapine with the stimulus effects of DOM and LSD. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49: 115-20.

Pasanen M, Pellinen P, Stenback F, Juvonen RO, Raunio H, Pelkonen O. The role of CYP enzymes in cocaine-induced liver damage. *Arch Toxicol.* 1995; 69: 287-90.

Pellinen P, Stenback F, Raunio H, Pelkonen O, Pasanen M. Modification of hepatic cytochrome P450 profile by cocaine-induced hepatotoxicity in DBA/2 mouse. *Eur J Pharmacol.* 1994; 292: 57-65.

Pellinen P, Stenback F, Kojo A, Honkakoski P, Gelboin HV, Pasanen M. Regenerative changes in hepatic morphology and enhanced expression of CYP2B10 and CYP3A during daily administration of cocaine. *Hepatology.* 1996; 23: 515-23.

Pellinen P, Kulmala L, Konttila J, Auriola S, Pasanen M, Juvonen R. Kinetic characteristics of norcocaine N-hydroxylation in mouse and human liver microsomes: involvement of CYP enzymes. *Arch Toxicol.* 2000; 74: 511-20.

Peterson PK, Gekker G, Chao CC, Schut R, Verhoef J, Edelman CK, Erice A, Balfour HH. Cocaine amplifies HIV-1 replication in cytomegalovirus-stimulated peripheral blood mononuclear cell cocultures. *J Immunol.* 1992; 149: 676-80.

Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Fabre J, Reynes J, Hillaire-Buys D. Management of sudden psychiatric disorders related to efavirenz. *AIDS.* 2001; 15: 1323-4.

Pharmacon 2002. Therapieerfolg auf dünnem Eis. *Pharmazeutische Zeitung* 2002; 23.

Picker W, Lerman A, Hajal F. Potential interaction of LSD and fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1992 Jun;149(6):843-4.

Pinel JPJ. *Biopsychologie*, 2. deutschsprachige Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 2001.

Plessinger MA, Woods JR Jr. Maternal, placental, and fetal pathophysiology of cocaine exposure during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36: 267-78.

- Poehlke T. Psychiatrische Aspekte der HIV-Infektion. In: Götz J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 336-346.
- Poethko-Müller C. Medizinische und pharmakologische Aspekte des Ecstasykonsums, ein Überblick zu aktuellem Forschungsstand. Fachvortrag auf der BzGA-Fachtagung „Drogenkonsum in der Partyszene“. Köln, 24.09.2001.
- Rall B. Proteomik: Qualität geht vor Quantität. Deutsche Apotheker Zeitung 2001; 5.10.2001.
- Rätsch C. Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen. AT Verlag, Aarau/Schweiz, 1998.
- Reith ME, Meisler BE, Sershen H, Lajtha A. Structural requirements for cocaine congeners to interact with dopamine and serotonin uptake sites in mouse brain and to induce stereotyped behavior. *Biochem Pharmacol.* 1986; 35: 1123-9.
- Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nestler EJ, Hen R. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature.* 1998; 393: 175-8.
- Rockstroh J, Wasmuth JC. Interaktionsproblematik bei Proteaseinhibitoren. *Pharmazie in unserer Zeit* 2001; 3: 222-227.
- Roques B. Probleme durch das Gefahrenpotential von Drogen. Bericht an den Staatssekretär für Gesundheit (Frankreich). Übersetzung durch das Bundessprachenamt. 1998.
- Rote Liste 2001. Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf/Württ. 2002.
- Roth MD, Tashkin DP, Choi R, Jamieson BD, Zack JA, Baldwin GC. Cocaine Enhances Human Immunodeficiency Virus Replication in a Model of Severe Combined Immunodeficient Mice Implanted with Human Peripheral Blood Leukocytes. *J Infect Dis.* 2002; 185: 701-705.
- Rudorf D. Interpretation klinischer Labordaten. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der klinischen Pharmazie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 27-37.
- Sanchez V, Camarero J, Esteban B, Peter MJ, Green AR, Colado MI. The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. *Br J Pharmacol.* 2001; 134:46-57.
- Schaefer M. Pharmakoepidemiologie. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der klinischen Pharmazie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998. Seite 323-341.
- Schake D. Pharmazeutische Betreuung von HIV-Patienten. *Pharmazie in unserer Zeit* 2001; 3: 240-246.
- Schneider G, Hiller K. *Arzneidrogen*, 4. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1999.

Schulze-Alexandru M, Kovar KA. Schnüffelstoffe. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 117-126.

Schwab M, Seyringer E, Brauer RB, Hellinger A, Griese EU. Fatal MDMA intoxication. *Lancet*. 1999; 353: 593-4.

Schwarz B. Verbotene Pillen. *Der Spiegel* 2002; 8: 153.

Sellers EM, Otton SV, Tyndale RF. The potential role of the cytochrome P-450 2D6 pharmacogenetic polymorphism in drug abuse. *NIDA Res Monogr*. 1997; 173: 6-26.

Shankaran M, Gudelsky GA. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998; 61: 361-6.

Siegel RK. Cocaine smoking. *J Psychoactive Drugs*. 1982; 14: 271-359.

Siegel RK, Elsohly MA, Plowman T, Rury PM, Jones RT. Cocaine in herbal tea. *JAMA*. 1986; 255: 40.

Silvia CP, Jaber M, King GR, Ellinwood EH, Caron MG. Cocaine and amphetamine elicit differential effects in rats with a unilateral injection of dopamine transporter antisense oligodeoxynucleotides. *Neuroscience*. 1997; 76: 737-47.

Simon V, Arasteh K. Resistenzentwicklung. In: Gölz J, Mayr C, Heise W (Hrsg.). HIV und AIDS (3. Aufl.). Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 1999. Seite 131-138.

Shoemaker DD, Schadt EE, Armour CD, He YD, Garrett-Engele P, McDonagh PD, Loerch PM, Leonardson A, Lum PY, Cavet G, Wu LF, Altschuler SJ, Edwards S, King J, Tsang JS, Schimmack G, Schelter JM, Koch J, Ziman M, Marton MJ, Li B, Cundiff P, Ward T, Castle J, Krolewski M, Meyer MR, Mao M, Burchard J, Kidd MJ, Dai H, Phillips JW, Linsley PS, Stoughton R, Scherer S, Boguski MS. Experimental annotation of the human genome using microarray technology. *Nature*. 2001 15;409: 922-7.

Sora I, Hall FS, Andrews AM, Itokawa M, Li XF, Wei HB, Wichems C, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 5300-5.

Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology*. 1998; 19: 427-41.

Smilkstein MJ, Smolinske SC, Rumack BH. A case of MAO inhibitor/MDMA interaction: agony after ecstasy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1987; 25: 149-59.

Stall R, McKusick L, Wiley J, Coates TJ, Ostrow DG. Alcohol and drug use during sexual activity and compliance with safe sex guidelines for AIDS: the AIDS Behavioral Research Project. *Health Educ Q*. 1986; 13: 359-71.

Stohler R/a. Akute und chronische Psychosen. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 271-273.

Stohler R/b Komorbidität. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 271-273.

Strassman RJ. Human hallucinogen interactions with drugs affecting serotonergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*. 1992; 7: 241-3.

Sukbuntherng J, Martin DK, Pak Y, Mayersohn M. Characterization of the properties of cocaine in blood: blood clearance, blood to plasma ratio, and plasma protein binding. *J Pharm Sci*. 1996; 85: 567-71.

Technonetzwerk Berlin: Cousto H, Harrach T, Hentschel A, Kolwitz S, Langer E, Luhmer F, Schmolke R, Strüber G, Wiedemann S, Wischnewski R. Drug-Checking Konzept für die Bundesrepublik Deutschland. Berlin 1999.

Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY, Hiratsuka A, Schmitz DA, Chu TY. The demethylation of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol*. 1994; 47: 1151-6.

Uchtenhagen A. Arten, Funktionen und Wirkungen der Drogen (Psychopharmakologie und Toxikologie). In: Kreuzer A (Hrsg.). Handbuch des Betäubungsmittelstrafrechts. Verlag C.H. Beck, München, 1998. Seite 1-31.

Verebey K, Alrazi J, Jaffe JH. The complications of 'ecstasy' (MDMA). *JAMA*. 1988; 259: 1649-50.

Volkow ND, Gatley SJ, Fowler JS, Logan J, Fischman M, Gifford AN, Pappas N, King P, Vitkun S, Ding YS, Wang GJ. Cocaine doses equivalent to those abused by humans occupy most of the dopamine transporters. *Synapse*. 1996; 24: 399-402.

Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 1997;386:827-30.

Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998; 9: 3897-902.

Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man--a PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20: 424-33.

Wagner GJ, Rabkin R. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61: 436-40.

Wasielowski S. Viele Interaktionen beginnen in der Darmwand. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2002; 26.

Webber MP, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Buono D, Klein RS. A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users. *AIDS*. 1999; 13: 257-62.

White FJ. Cocaine and the serotonin saga. *Nature*. 1998; 393: 118-9.

Wicht H. Nummer sicher? Safer Sex in Zeiten der Kombi-Therapie: Gibt es eine „Neue Sorglosigkeit“? Siegesssäule 2001; 8: 15-19.

Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 343-70.

Willke T. Zu Risiken und Nebenwirkungen: Fragen Sie Ihren Bioinformatiker. Bild der Wissenschaft 2002; 2: 30-33.

Wilson JF, Weale ME, Smith AC, Gratrix F, Fletcher B, Thomas MG, Bradman N, Goldstein DB. Population genetic structure of variable drug response. Nat Genet. 2001;29:265-9.

Winckler T. Pharmakogenetik: Genomanalyse zur Vorhersage der Effizienz und Sicherheit von Arzneimitteln. Deutsche Apotheker Zeitung 2000; 39.

Woody GE, Donnell D, Seage GR, Metzger D, Marmor M, Koblin BA, Buchbinder S, Gross M, Stone B, Judson FN. Non-injection substance use correlates with risky sex among men having sex with men: data from HIVNET. Drug Alcohol Depend. 1999; 53: 197-205.

Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. Biochem Pharmacol. 1997; 53: 1605-12.

Yeh SY. N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced depletion of serotonin in rats. Synapse. 1999; 31: 169-77.

Zhang L, Looney D, Taub D, Chang SL, Way D, Witte MH, Graves MC, Fiala M. Cocaine opens the blood-brain barrier to HIV-1 invasion. J Neurovirol. 1998;4:619-26.

Zieglgänsberger W, Höllt V. Opiate und Opioid. In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W (Hrsg.). Suchtmedizin. Urban & Fischer Verlag, München, Jena. 2000. Seite 87-96.