

Klaus Klinder  
Dr. sc. hum.

## **Stoffwechsel und Pharmakokinetik des Dihydrocodeins als Therapeutikum und Drogenersatzstoff beim Menschen**

Geboren am 08.03.1968 in Bruchsal  
Reifeprüfung am 14.05.1987 in Bruchsal  
Studiengang der Fachrichtung Lebensmittelchemie vom SS 1989 bis WS 1993  
Vordiplom am 05.06.1991 an der Universität Karlsruhe  
Staatsexamen am 22.11.1993 an der Universität Karlsruhe

Promotionsfach: Rechtsmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. Aderjan

Stoffwechsel und Pharmakokinetik von Dihydrocodein (DHC) wurden im Probandenversuch im Vergleich zu Substitutionspatienten und forensischen Fällen untersucht. Das Hauptstoffwechselprodukt des Dihydrocodeins ist Dihydrocodein-6-Glucuronid. Zwei weitere Stoffwechselwege führen über die N-Demethylierung zum Nordihydrocodein und über die O-Demethylierung zum Dihydromorphin (DHM). Der genetisch determinierte Polymorphismus bezüglich der O-Demethylierung wird durch diese Untersuchung bestätigt. Ähnlich dem Codein und dem Ethylmorphin beträgt der Anteil der als 6-Glucuronid ausgeschiedenen Muttersubstanz im Mittel 57 % und liegt damit höher, als in einer zwischenzeitlich veröffentlichten Studie (29 %). Bei den Poor Metabolizern waren weder im Serum noch im Urin DHM oder dessen Glucuronide nachweisbar. Die Anwesenheit von Dihydromorphin-3-Glucuronid kann bei den Probanden als Marker für Extensive Metabolizer verwendet werden. Für DHC und dessen Glucuronid waren zwischen Extensive- und Poor Metabolizern keine kinetischen Unterschiede zu erkennen. Die in der Probandenstudie aus Serum ermittelten pharmakokinetischen Daten konnten nicht auf die 22 Substitutionspatienten übertragen werden. Auffällig sind teilweise sehr hohe DHC-Konzentrationen als Folge der Substitution bei Opiattoleranten und bezüglich der DHC-Konzentration nicht schritthaltende Glucuronidwerte. Benzodiazepine scheinen in vivo keinen signifikanten Einfluß auf die Bildung der Opiatglucuronide zu haben. Bei den meisten Substitutionspatienten war auch bei hohen Dosierungen kein DHM im Serum nachweisbar ( $< 15 \mu\text{g/L}$ ). Nur bei extrem hoher Dosierung und möglicherweise als Folge des Metabolisierungstyps tritt in Einzelfällen eine potentiell wirksame DHM-Konzentration im Serum auf.

Im Zeitraum von Juli 1996 bis Dezember 1997 wurden 33 Fälle nach polizeilichem oder staatsanwaltschaftlichem Auftrag auf Dihydrocodein und dessen Stoffwechselprodukte untersucht. In 2 Todesfällen, in denen Dihydrocodein als alleiniger toxischer Fremdeinfluß nachzuweisen war, wurden auffällig hohe Konzentrationen an Dihydromorphin im Blut gemessen, obwohl die Konzentrationen an Dihydrocodein eher den durchschnittlichen Serumkonzentrationen von Substitutionspatienten entsprachen. Unter der Annahme, daß Dihydromorphin eine dem Morphin entsprechende intrinsische Aktivität besitzt, könnte sich hier ein gefährdender toxischer Einfluß abzeichnen.

Die Rolle von Dihydromorphin und seinen Glucuroniden, insbesondere von Dihydromorphin-6-Glucuronid ist noch unbekannt. Nimmt man an, daß die intrinsischen Aktivitäten von Dihydrocodein, Dihydromorphin und Dihydromorphin-6-Glucuronid ähnliche Größenordnungen

aufweisen wie Codein, Morphin und Morphin-6-Glucuronid, dann ist bei Dihydrocodein-Intoxikationen Dihydromorphin und der bisher ungeklärte Anteil seiner Konjugate mit in die Beurteilung einzubeziehen. Die Rolle des Dihydromorphins und seiner Glucuronide in Hinsicht auf unerwünschte Wirkungen des Dihydrocodeins ist noch nicht endgültig geklärt. Es erscheint daher wichtig, vor Beginn einer Substitutionsbehandlung den Metabolisierungstyp festzustellen und während der Behandlung ein diesbezügliches therapeutic drug monitoring durchzuführen.

Im Kollektiv der rechtsmedizinischen Fälle und der Substitutionpatienten wurde ein Beigebrauch von Heroin von 59 - 69 % ermittelt. Im Urin von 15 der 22 Substitutionpatienten (ca. 68 %) wurde Beigebrauch von Cocain nachgewiesen. In beiden Kollektiven wurde in mehr als 80 % der Fälle ein Beigebrauch verschiedenster zentralwirksamer Stoffe nachgewiesen. Offenbar erfolgte keine wirksame Kontrolle des Beigebrauchs: Dihydrocodein einnehmende Abhängige erhalten dieses als Dihydrocodein-Saft zu 83,0 % und als Fertig-  
arzneimittel zu 54,3% auf Rezept. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte es sich, daß der Beigebrauch nur durch differenzierende Analytik (Gaschromatographie/Massenspektrometrie) richtig erfaßt wird.

Aus unserer Studie ist die Forderung abzuleiten, daß eine Substitutionstherapie Schwerstabhängiger mit Opiaten vor ihrer Einführung im Modellversuch pharmakokinetisch-toxikokinetisch geprüft werden sollte.