

Stephanie Bomsien  
Dr. sc. hum.

## ***In vitro* Untersuchungen zur Wechselwirkung psychotroper Substanzen mit Methadon und Buprenorphin**

Geboren am 13.04.1979 in Heilbronn  
Staatsexamen am 08.12.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Rechtsmedizin  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. Gisela Skopp

Im forensisch-toxikologischen Untersuchungsgut stellt sich das polytoxikomane Verhalten substituierter Personen als ein nicht zu unterschätzendes Gefahrenpotential dar. In diesem Zusammenhang kommt es nicht selten zu Überdosierungen und Todesfällen. Für die forensisch-toxikologische Arbeit sind die zu toxischen Wirkstoffspiegeln führenden Interaktionen von besonderem Interesse. Nur wenige relevante Substanzen, wie z.B. Benzodiazepine oder HIV-Medikamente, sind bisher auf ihr Interaktionspotential mit Methadon oder Buprenorphin, den wichtigsten Substitutionstherapeutika, getestet worden. Für einen großen Teil der in der Rechtsmedizin relevanten Substanzen und für illegal konsumierte Stoffe liegen kaum weiterreichende Daten vor.

Die vorliegende Arbeit befasste sich in *in vitro* Versuchen mit den pharmakokinetischen Interaktionen zwischen forensisch relevanten Substanzen und Methadon bzw. Buprenorphin mit dem Ziel, das Zustandekommen toxischer Wirkspiegel besser abschätzen zu können. Die gewonnenen Daten sollen die Beurteilungsgrundlage für schwere Intoxikationen oder Medikamentenzwischenfälle erweitern.

Für die enzymkinetischen Untersuchungen wurden zwei Analysemethoden mit hochdruckflüssigkeitschromatographischer Auftrennung und tandemmassenspektrometrischer Detektion etabliert und validiert. Nach Identifizierung der am Metabolismus von Methadon und Buprenorphin beteiligten Enzyme wurden potentielle Interaktionspartner in breit angelegten Übersichtsuntersuchungen identifiziert. Zur genaueren Charakterisierung der Interaktionen wurden in aufeinanderfolgenden Reaktionsansätzen weitere kinetische Konstanten ermittelt. Dabei wurde getrennt auf reversible und die weitaus bedeutsamere metabolisch-aktivierte Enzymhemmung untersucht.

Bei der metabolischen Umsetzung von Methadon konnte neben den bereits bekannten Enzymen wie CYP 3A4 die besondere Beteiligung von CYP 2C19 und CYP 2B6 herausgearbeitet werden. In der Interaktionsstudie zeigten Buprenorphin, Amitriptylin und Zolpidem gegenüber CYP 3A4 sowie Amitriptylin und MDMA gegenüber CYP 2D6 ein inhibitorisches Potential. Bei den weiterführenden Untersuchungen ergab sich für Amitriptylin und Buprenorphin, in Fällen einer Überdosierung, eine wesentliche Beeinflussung als reversible Inhibitoren der metabolischen Umsetzung von Methadon über CYP 3A4. Für Zolpidem konnte durch die metabolisch-aktivierte Hemmung von CYP 3A4 sowohl im therapeutischen, als auch im toxischen und potentiell-letalen Bereich ein zusätzliches Interaktionspotential aufgezeigt werden. Neben Amitriptylin ergab sich auch für MDMA ein starkes inhibitorisches Potential gegenüber CYP 2D6. Bei beiden Substanzen, insbesondere bei MDMA, kann bei einer starken, reversiblen Enzymhemmung von einer pharmakokinetischen Interaktion ausgegangen werden.

Die N-Desalkylierung von Buprenorphin wird überwiegend durch die Enzyme CYP 3A4 und CYP 2C8 katalysiert. Ein potentiell inhibitorisches Potential ging von Zolpidem und Midazolam aus, die zusammen mit Buprenorphin über CYP 3A4 verstoffwechselt werden. Beide Substanzen zeigten sowohl reversible als auch metabolisch-aktivierte Mechanismen der Enzymhemmung. Bei reversibler Enzymhemmung sind sowohl im therapeutischen als auch in toxischen und potentiell-letalen Bereichen keine klinisch relevanten Interaktionen zu erwarten. Durch die bedeutsamere metabolisch-aktivierte Enzymhemmung ergab sich allerdings bereits im therapeutischen Bereich, insbesondere aber im toxischen und potentiell-letalen Bereich ein wesentliches Interaktionspotential.

Durch eine enzymatische Hemmung, insbesondere durch die metabolisch-aktivierte Enzymhemmung, kann die Blutkonzentration der untersuchten Substitutionsmittel bis in lebensbedrohliche Bereiche ansteigen. Bei der Beurteilung von forensisch-toxikologischen Medikamentenzwischen- und Todesfällen stellen die vorliegenden Ergebnisse eine Entscheidungshilfe und Erweiterung für die Beurteilung forensisch-toxikologischer Analysenwerte dar. Ein besonderes Gefahrenpotential geht von Methadon in Kombination mit MDMA, Zolpidem, Buprenorphin und Amitriptylin aus. Zusammen mit Buprenorphin sind Zolpidem und Midazolam als bedenkliche Wirkstoffkombinationen einzustufen. Vergleicht man die gewonnenen Ergebnisse, so stellt Buprenorphin bezüglich Interaktionen mit gängigen Substanzen des Beikonsums das sicherere Substitutionsmittel dar und sollte bei besonders gefährdeten Personen bevorzugt Verwendung finden.