

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 38/17, A61P 25/36		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61170 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT00/00090 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 2000 (14.04.00) (30) Prioritätsdaten: A 667/99 14. April 1999 (14.04.99) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HÄMOSAN ERZEUGUNG PHARMAZEUTISCHER GRUNDSTOFFE GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Kahngasse 20, A-8045 Graz (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIOTAKIS, Konstantin [AT/AT]; Gritzenweg 8a, A-8020 Graz (AT). REICHL, Herwig, Ernst [AT/AT]; Neudorf 41, A-8262 Ilz (AT). (74) Anwälte: KÖHLER-PAVLIK, Johann usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: NOVEL MEDICAL USE OF α 1-ACIDIC GLYCOPROTEIN (AAG) OR OROSOMUCOID (54) Bezeichnung: NEUE MEDIZINISCHE VERWENDUNG VON α 1-SAUREM GLYKOPROTEIN (AAG) ODER OROSOMUCOID (57) Abstract The invention relates to the use of α1-acidic glycoprotein (AAG) for producing medicaments for influencing or accelerating detoxification. The invention also relates to a kit containing α1-acidic glycoprotein and to a plasmapheresis kit for an additional plasma exchange with plasma and/or serum albumin solution. (57) Zusammenfassung Beschrieben wird die Verwendung von α1-saurem Glykoprotein (AAG) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beeinflussung und Beschleunigung des Drogenentzuges, sowie ein Set, enthaltend α1-saures Glykoprotein und ein Plasmapherese-Set zum weiteren Plasmaaustausch mit Plasma und/oder Serumalbuminlösung.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue medizinische Verwendung von α 1-saurem
Glykoprotein (AAG) oder Orosomucoid

Die Erfindung betrifft eine neue medizinische Verwendung von α 1-saurem Glykoprotein (AAG) oder Orosomucoid.

α 1-saures Glykoprotein (AAG) oder Orosomucoid ist ein in Plasma vorkommendes Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 40.000 und einem isoelektrischen Punkt von 2.7. Es ist das löslichste und stabilste aller Plasmaproteine, was wahrscheinlich auf seinen extrem hohen Kohlehydrat-Anteil von etwa 40% (30-50%) zurückzuführen ist.

AAG besteht aus einer einzigen Polypeptidkette mit 183 Aminosäuren und weist 2 Disulfidbrücken auf. In der ersten Hälfte der Peptidkette lokalisiert sind 5 Kohlehydratketten, welche zu etwa 14% aus Hexosen, 14% Hexosaminen, 1% Fucose und 11-15% N-Acetylneuraminsäure (Sialsäure) bestehen. AAG tritt in unterschiedlichen Formen (2 A, 1 S, 1 F1), sowohl was die Polypeptidkette als auch was die Kohlehydratketten betrifft, auf.

Die Eigenschaften und biologischen Funktionen von α 1-saurem Glykoprotein (AAG) oder Orosomucoid sind in Übersichtsartikeln von Schmid (in "The Plasma Proteins: Structure Function and Genetic Control", Vol.1 (1975), Academic Press, Ed. Frank A. Putnam, 2nd Edition, Seiten 193-228) und Kremer et al. (Pharmacological reviews 40 (1988), Seiten 1-47) beschrieben.

In der Medizin ist eine positive Wirkung von α 1-saurem Glykoprotein (AAG) bei Entzündungsreaktionen beschrieben worden (Denko et al., Agents and Actions 15, 5/6 (1984), 539-540). Libert et al. (J. Exp. Med. 180 (1994), 1571-1575) zeigten, dass eine ähnliche Indikation in der Verhinderung von septischem Schock im Zusammenhang mit der Wirkung von TNF- α oder Lipopolysacchariden liegt. Muchitsch et al. (WO 98/40087) zeigten "die Verwendung von humanem α 1-saurem Glykoprotein zur Herstellung einer pharmazeutischen Präparation" zur Behandlung von Störungen der Durchblutung bzw. der Mikrozirkulation nicht-inflammatorischer Art.

Ebenfalls beschrieben ist die Rolle von α 1-saurem Glykoprotein beim Transport von vorwiegend basischen Medikamenten im Plasma (siehe Kremer et al.).

α 1-saures Glykoprotein fungiert demnach neben Humanserumalbumin (HSA) als eines der wichtigsten Transportproteine, wobei der Ladungszustand des Arzneimittels für die Bindung ausschlaggebend ist: basische Stoffe werden bevorzugt von α 1-saurem Glykoprotein transportiert, so z.B. Methadon, Diisopyramid, Dipyridamol, Lignocain, Progesteron, Warfarin, Chlorpromazin, Chinidin, etc. Demgemäß wird AAG auch zur akuten Entgiftung von Medikamentenvergiftungen vorgeschlagen, wie z.B. zur Behandlung von Überdosierungen an Chinin, Lignocain, Propanolol oder tricyclischer Anti-Depressiva, wie Amitriptylin, Desipramin oder Nortriptylin (WO97/32893). Derartige Entgiftungsbehandlungen nutzen die starke Bindung von derartigen Medikamenten an AAG, haben jedoch den Nachteil, dass sie die tatsächliche Elimination der Medikamente aus dem Körper maßgeblich verlängern. Dies ist u.a. auch für AAG beschrieben:

Hervé et al. (Pharmacogenetics 6:5 (1996), 403-415) behaupten, dass das α 1-saure Glykoprotein mindestens 2 getrennte Bindungsstellen für Liganden haben muss, während ältere Arbeiten von nur einer Bindungsstelle ausgingen.

Es ist allgemein bekannt, dass bei der Behandlung von Drogenkrankheiten neben dem Aspekt der akut-medizinischen Entgiftung eines Patienten auch die Entwöhnung des Patienten ein wesentliches Problem darstellt. Bei der Entzugstherapie von Opiaten, aber auch von Ersatzdrogen wie Methadon (z.B. wird bei einer Drogenersatztherapie statt Heroin Methadon (L-, bzw. DL-Methadon) verabreicht), kommt es zu starken körperlichen Entzugserrscheinungen zusätzlich zu den psychischen und psychosozialen Problemen einer solchen Umstellung. Diese körperlichen Entzugserrscheinungen allein machen es ratsam, den Patienten unter intensiver medizinischer Betreuung zu halten, bis sie abgeklungen sind, was selten unter einer Woche erreicht wird.

Da Methadon sowohl an Humanserum-Albumin (HSA) als auch an α 1-saures Glykoprotein (AAG) bindet (siehe z.B. Romach et al. in

Clin. Pharmacol. Ther. 29:2 (1981) , 211-217), wird angenommen, dass, da Methadon im Plasma nicht nur frei, sondern auch an diese Proteine gebunden vorliegt, somit der Plasmaaustausch beide Fraktionen entfernt.

Garrido et al. (J. Pharm Pharmacol. 48:3 (1996) 281-284) zeigten eine Zunahme der AAG-Konzentration im Plasma nach oraler Gabe von Morphin an Ratten, sowie bei akuten Entzündungen (Gomez et al., Gen. Pharmacol 26:6 (1995) 1273-1276). In beiden Fällen veränderte sich auch die Methadonbindung, weshalb die Autoren zur Anpassung der Methadondosis sowohl beim Entwöhnungsprozeß als auch beim Auftreten akuter Entzündungen raten.

Da bei der Entwöhnung neben den psychosomatischen und psychologischen Parametern eines Patienten vor allem die Rücksetzung der körpereigenen Funktionen, die durch den Drogenmissbrauch verändert worden sind, von vorrangiger Bedeutung ist, kommen hierbei Mittel, die zur akuten Entgiftung dienen, nicht in Betracht, da die Entwöhnung frühestens beim stabilisierten Drogenmissbrauch-Patienten, keinesfalls jedoch bei einer akuten Drogen-Vergiftung, begonnen werden kann.

Nach einer Untersuchung von Øie und Fiori (1985) an isolierten, perfundierten Rattenlebern wird die Elimination von Drogen, die an HSA und α 1-saures Glykoprotein binden, durch Zugabe dieser Proteine zum Perfusat unterschiedlich beeinflusst:

Albumin hat die Fähigkeit, die Elimination von Drogen zu beschleunigen, unabhängig davon, ob diese an Albumin binden oder nicht.

Durch α 1-saures Glykoprotein hingegen wird die Elimination von Drogen, welche es binden kann, verlangsamt, während es auf die Elimination nichtbindender Drogen keinen Einfluss hat.

Bei der Entzugstherapie eines Methadonabhängigen wurde zur Unterstützung und Beschleunigung der Entfernung von Methadon aus dem Körper von einem der Erfinder die Methode des Plasmaaustausches (PA) praktiziert, d.h. dem Patienten wurde Blut entnommen, die zellulären Komponenten wurden abgetrennt und dem Kör-

per zurückinfundiert, und anstelle des patienteneigenen Plasmaanteiles Plasma eines Spenders zugeführt. Dies beschleunigte den Entzug, wie folgenden Daten entnommen werden kann:

Substanz:	Vor	1.PA	Tag 1 (1.PA)	Tag 2 (2.PA)	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Methadon-									
metabolite	16	5	2,7	0,9	0,9	1,5	1,6	1,1	
Methadon	15	3	1,9	0,5	0,5	0,4	0,3	0,5	
Thebain	7	0	0	0	0	0	0	0	

(Substanzen im Harn gemessen, $\mu\text{g/ml}$)

Beschreibung der Behandlung siehe Beispiel 1.

Dieses Ergebnis zeigte, dass Methadon durch den Plasmaaustausch dem Körper beschleunigt entzogen wird, sodass die Dauer der Entwöhnungstherapie verkürzt und die schmerzhaften Effekte ebenfalls reduziert werden konnten.

Das Verfahren der Plasmapherese, obwohl industriell zur Plasmagewinnung verwendet, ist trotzdem ziemlich aufwendig, teuer und medizinisch gesehen komplex. Da es im vorliegenden Behandlungsschema zweimal angewendet wurde, und der Patient zusätzlich 2 Plasmaspenden erhalten musste, während sein Plasma vernichtet werden muss (Drogenabhängigkeit ist ein Ausschlussgrund für Blut-, und Plasmaspender), ist dieser Behandlungsteil als sehr kostenintensiv zu beurteilen. Es wurde daher nach Alternativen gesucht.

Es bot sich an, anstelle von Plasma dem Patienten eine 5%ige, stabilisierte, physiologische Albuminlösung zuzuführen, was auch aus virologischer Sicht Vorteile böte. Um allerdings signifikante Anteile des Plasmas auszutauschen, wäre wieder eine mehrmalige Plasmapherese mit Entnahme des patienteneigenen Plasmas und Ersatz, diesmal durch HSA-Lösung, erforderlich gewesen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Medikaments, mit welchem der Drogenentzug entscheidend gegenüber den im Stand der Technik bekannten Maßnahmen verbes-

sert werden kann. Eine derartige Medikamententherapie sollte zumindest eine vergleichbare - wenn nicht sogar bessere - günstige Beeinflussung und Beschleunigung des Entwöhnungsprozesses mit sich bringen als die alleinige Plasmapherese und dabei den Patienten aber möglichst bei gutem körperlichen und seelischen Zustand belassen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von AAG zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beeinflussung und Beschleunigung des Drogenentzuges.

Überraschenderweise wird erfindungsgemäß gezeigt, dass mit dem Einsatz von AAG-Gaben beim Drogenentzug, insbesondere beim Entzug von Heroin oder Methadon, nicht nur eine deutliche Beschleunigung der Wiederherstellung des "Normalzustandes" des Patienten eintritt, sondern dass eine intensive Erholungsphase ohne jegliche Entwöhnungssymptome ermöglicht wird, die sogar gegenüber der teuren, aufwendigen und risikoreichen Plasmapherese-Behandlung noch entscheidende Vorteile hat.

Dies war auch deshalb überraschend, da nach dem Verlauf der ersten Entwöhnung mit Plasmaaustausch sowie nach den Angaben in der Literatur HSA als wesentliches Protein für eine derartige Entzugsmodulierung anzusehen war.

Gegenüber der im Stand der Technik, insbesondere von Øie und Fiori (1985) beschriebenen Ansicht, konnte erfindungsgemäß gezeigt werden, dass die Befürchtung, dass Drogen wie Methadon wegen Bindung an AAG nur verlangsamt eliminiert werden können, unbegründet war.

In der Tat wurde der erfindungsgemäße Effekt zunächst bei einem Vergleichsversuch entdeckt, mit welchem mögliche negative Einflüsse von AAG bei den zuvor beschriebenen Methoden (Plasma enthält 0,3-1,1 mg AAG/ml) ausgeschlossen werden sollten. Tatsächlich zeigten aber die Patienten, die dieser Negativ-Kontrolle unterworfen wurden (denen eine sterile, isotone AAG-Lösung vor der Durchführung der Plasmapherese infundiert wurde) die günstigsten Ergebnisse beim Drogenentzug.

Vollkommen überraschend ergab sich nach einer kurzen, intensiven Krise, die wahrscheinlich auf zu schnelle Infusion der 2. Teilmenge zurückzuführen war (α 1-saures Glykoprotein ist ein Akutphasen-Protein !), eine intensive Erholungsphase ohne jegliche Entwöhnungssymptome. Die Messung der Methadonmetabolite im Harn zeigte, ausgehend von 760 μ g absolut bei der Aufnahme, einen Anstieg auf 4700 μ g nach 11 Stunden (= 7 Stunden nach 1. Gabe und 1 Stunde nach 2. Gabe von α 1-saurem Glykoprotein), eine ebenso rasche Abnahme auf 1200 μ g, 700 μ g und 100 μ g nach 13, 17 und 24 Stunden. In den folgenden Tagen pendelte der Wert zwischen 250 und 0 μ g.

Nach dieser überraschenden Wendung wurde auf weiteren Plasmaaustausch und HSA-Gaben verzichtet. Der Patient fühlte sich wohl und zeigte keine körperlichen Entzugssymptome, zu schaffen machte ihm lediglich der Nikotinentzug.

Nach insgesamt 3 Tagen konnte die Behandlung beendet werden. Vergleicht man den Verlauf der beiden Behandlungen, so fällt auf, dass beim 2. Patienten die - im Vergleich zu üblichen Entwöhnungen ohnehin schon stark gemilderten und verkürzten - Entzugerscheinungen der 1. Behandlung fast vollständig vermieden werden konnten. Auch die einmalige Plasmapherese und Hämodilution hätten entfallen können, waren sie doch nur ein Produkt des ursprünglichen Behandlungsplanes.

Die Herstellung von α 1-saurem Glykoprotein ist seit Jahrzehnten bekannt (Hao et al., Biocimica et Biophysica Acta 322 (1973), 99-108; WO 95/07703; WO 97/32893); es ist am Ende des Cohn'schen Plasmafraktionierungsprozesses leicht in großen Mengen zugänglich. Es kann aber auch gentechnisch gewonnen werden.

Die Aufspaltung von α 1-saurem Glykoprotein in Subklassen ist technisch möglich und in der Literatur beschrieben.

Präparationen einzelner Subklassen von α 1-saurem Glykoprotein fallen ebenso unter diese Erfindung wie gentechnisch gewonnenes α 1-saures Glykoprotein.

Erfindungsgemäß wird die Präparation als isotonische, lagerstabile Infusionslösung hergestellt und als solche oder als Lyophilisat abgegeben.

Die Dosis für die angegebene Indikation ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten. Die Gesamtmenge von 10 mg bis 1 g/kg, vorzugsweise 50-250 mg/kg Körpergewicht, kann entweder als Einzeldosis oder aufgeteilt auf mehrere Gaben verabreicht werden.

Die Applikation kann auf alle Arten erfolgen, bevorzugt werden verdünnte Infusionen i.v..

Bevorzugterweise wird erfindungsgemäß humanes AAG, das aus Plasma hergestellt wird, verwendet, aber auch rekombinantes humanes AAG weist vorteilhafte Eigenschaften gegenüber anderen, erfindungsgemäß verwendbaren AAG-Präparationen auf, insbesondere, wenn es in Zellen hergestellt worden ist, die in der Lage sind, ein geeignetes Glykosylierungsmuster am AAG zu liefern (z.B. Säugetierzellen).

Vorzugsweise werden pharmazeutische Präparationen mit mehr als 10% reinem α 1-sauren Glykoprotein, insbesondere mehr als 75%, am besten solche, in denen mehr als 90% des Gesamtproteins als α 1-saures Glykoprotein vorliegen, verwendet. Der Rest kann aus humanem Serumalbumin (HSA) und anderen Plasmaproteinen bestehen.

Vorzugsweise wird die pharmazeutische Präparation stabilisiert, d.h., es werden zur Erhöhung der Lagerstabilität und der Stabilität bei einer Hitzebehandlung Stabilisatoren, insbesondere Natriumcaprylat, zugegeben.

Auch empfiehlt es sich, die pharmazeutische Präparation zur Inaktivierung und/oder Abreicherung von Viren zu behandeln, insbesondere durch Erhitzung und/oder Virusfiltration. Andere Behandlungsverfahren können das Solvent-/Detergent-Verfahren (S/D), Perchlorsäurebehandlung, aber auch Behandlungen mit organischen Lösungsmitteln sein.

Zur Inaktivierung von Prionen, einer neuen Gruppe extrem resistenter Erreger, können andere Verfahren, insbesondere das in der EP 0530 173 beschriebene Hämosafe-Verfahren, angewendet werden.

Die Erfindung wird durch nachfolgende Beispiele und Diagramme erläutert, soll aber nicht darauf beschränkt sein. Insbesondere bei Vergiftungen durch basische Drogen scheint eine Behandlung mit α 1-saurem Glykoprotein erfolgversprechend zu sein.

Es zeigen:

Fig. 1: Drogenentzug mittels Plasmaaustausch und

Fig. 2: Drogenentzug mittels AGG

B e i s p i e l 1: Entzug mittels Plasmaaustausch (Vergleichsversuch)

Vorbereitung:

Der Patient erscheint in der Früh, nachdem er seine Dosis Methadon eingenommen hat (Droge wird deswegen eingenommen, da Drogensüchtige nach Entzug ihrer Droge sehr schmerzempfindlich und unruhig sind) auf der Intensivstation.

Einwilligung:

Der Patient unterschreibt eine Einwilligungserklärung zur Entwöhnungstherapie und erst anschließend wird er auf der Intensivstation stationär aufgenommen. Auf der Intensivstation wird ein zentraler Venen-Katheter angelegt und Blut abgenommen.

Methode:

Um das Methadon und Methadonmetabolite zu minimieren, war die Plasmapherese notwendig. Der Patient war 2 x an die Plasmapherese (1. und 3. Tag) angeschlossen. Täglich wurde die qualitative und quantitative Bestimmung von Methadon und Methadonmetaboliten gemessen (siehe Fig. 1) und genau bilanziert. Außerdem

werden die Gerinnungsparameter wegen der Hyperkoagulabilität gemessen.

Verlauf:

Nach der Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation und nach Legen des Cava-Katheters und voller Monitorisierung beginnt die Plasmapherese. 3 Stunden danach beginnt der Patient zu schwitzen, empfindet kalte und warme Gefühle, der Blutdruck steigt, subjektiver Harndrang; die Symptome klingen jedoch ohne jegliche Therapie ab, es genügt die liebevolle Ansprache vom Pflegepersonal. Innerhalb einer Stunde klingen die Symptome ohne medikamentöse Therapie ab. Nach weiteren 3 Stunden ist der Zustand stabil, jedoch ist der Spontanharn nicht möglich. Aus diesem Grund wird ein Harnkatheter gelegt. Nach weiteren 3 Stunden nehmen die subjektiven und objektiven Symptome leicht zu, daher wird mit der Therapie Midazolam 0,4 µg/kg/h und 0,1 mg/kg/d Clonidin mittels Perfusor begonnen. Eine Stunde später zeigt der Patient keinerlei Symptome mehr, der Harnkatheter wird entfernt, Spontanharn ist möglich. Da der Patient wenig Nahrung zu sich nimmt, wird zusätzlich parenteral ernährt.

2. Tag:

Der Patient fühlt sich wohl, ist kooperativ, zur oben angeführten Therapie wird wegen Thrombosegefahr (Hb 16,1 g/dl und HTK 45,9%) ein Aderlass von 300ml Vollblut durchgeführt.

3. Tag:

Nach Beginn der Plasmapherese Auftreten von Entzugssymptomen, der Patient ist fahrig mit Krampfbereitschaft, Harndrang, leichte respiratorische Insuffizienz (Apnoe-Phasen), Hyperventilation und schließlich beginnende Verwirrtheit.

Die Schmerzempfindlichkeit war so wahnsinnig erhöht, daß jeder Griff, jede Berührung zwischen Patienten und Pflegepersonal oder Arzt als schmerzhaft vom Patienten empfunden wurde. Dieses Zustandsbild wurde dann mit einer entsprechenden Therapie verbessert. Die Therapie mittels Perfusor bestehend aus Midazolam

und Clonidin wurde auf die doppelte Dosis erhöht, wobei der Patient ein Bolus auf 5 mg Midazolam in dieser kritischen Phase bekommen hat.

Die leichte Hypoxie wurde mit Sauerstoffzufuhr mittels Maske korrigiert. Trotz aller o.g. intensivmedizinischer Maßnahmen ist der Patient unruhig, schweißig, desorientiert und zusätzlich kontabuliert. Dieses bedrohliche Zustandsbild hat ca. 10 Stunden gedauert unter ständigem Einsatz von Pflegepersonal und Ärzten. Nach diesen schwierigen Stunden ist der Zustand des Patienten stabil und er konnte in der Nacht unauffällig durchschlafen.

4. Tag:

Der Patient fühlt sich wohl, ist kooperativ, orientiert und hat mit Freude und Genuß gefrühstückt. Die Clonidin-Midazolam-Zufuhr kann wieder auf die ursprüngliche Dosierung reduziert werden. Der Zustand im Laufe des Vormittages wird so gut, dass der Patient verlangt, selbstverständlich in Begleitung eines Pflegepersonals, im Park des Krankenhauses spazieren zu gehen.

5. Tag:

Der Patient ist in einem sehr guten Allgemeinzustand, mobil, völlig normal und geht im Park spazieren. Die parenterale Therapie, Midazolam und Clonidin, wurde auf oral umgestellt. 6-stündig Clonidin 0,5 mg und Midazolam 7,5 mg. Die zusätzliche parenterale Ernährung ist abgestellt und der Cava-Katheter wird entfernt.

6.Tag:

Der Zustand ist unverändert, die orale medikamentöse Therapie wird noch einmal reduziert, 4-stündig Clonidin 0,075 mg und Midazolam 4,5 mg.

7., 8., 9. Tag:

Der Allgemeinzustand des Patienten ist unverändert, sehr gut. Der Patient sagt, er fühle sich erstmals nach 12 Jahren wie neu geboren.

Am 10. Tag wird der Patient aus der Intensivstation entlassen und begibt sich freiwillig zur weiteren Behandlung nach Wien.

Verlauf der Detoxifikation

	Vor. Ther.	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Thebain	7	0	0	0	0	0	0	0
Methadon	15	3	1,9	0,5	0,5	0,4	0,3	0,5
Methadon- metabolite	16	5	2,7	0,9	0,9	1,5	1,6	1,1

Nach Entlassung	Tag 17	Tag 24	Tag 31
Thebain	0	0	0
Methadon	0	0	0
Methadon-metabolite	0	0	0

Angaben in $\mu\text{g/ml}$ Harn.

Diagramm dazu: Fig. 1

B e i s p i e l 2: Methadonentzug durch Gabe von $\alpha 1$ -saurem Glykoprotein (erfindungsgemäß):

19.9.97/ZO

Letzte Methadoneinnahme um 6.30 Uhr: 50 mg.

Der Patient ist kreislaufstabil, kooperativ, Legen einer Venenkanüle und eines peripheren Venenkatheters li. Gleich nach Aufnahme Beginn mit Sedierung mit Dormicum 0,4 mg/kg/d, Clonidin 0,02 mg/kg/d. Dormicum-Bolusgabe bei Aufnahme.

Um 10:00 Gabe von 3 Gramm $\alpha 1$ -saurem Glykoprotein in 500 ml Infusionslösung. Ab 12.00 Uhr erste Symptome mit leichtem Schwitzen, sonst bisher problemlos. Um 13.50 Uhr Aderlass (300ml) und Hämodilution: 500ml Eigenblut abgenommen. Nach Auftrennen in

Ery und Plasma ernalt der Patient die Erythrozyten zurück.
Volumersatz mit Elohäst, Humanalbumin und Elektrolytlösung.

Von 16.05 Uhr bis 16.15 Uhr erneute Hämodilution: 400 ml Eigenblut abgenommen. Nach Auftrennen werden die Erythrozyten wieder zurücktransfundierte. Volumersatz wieder mit Glucose-, Elektrolyt- und 5-%iger Humanalbuminlösung.

Nach Gabe von 6 Gramm α 1-saurem Glykoprotein in nur 150 ml Infusionslösung um 16.30 Uhr beginnen um 16.40 Uhr Symptome einer akuten Reaktion, ähnlich einer Allergie (Kribbeln an Händen und Füßen, beginnende Schwellung, generalis. Exanthem, Bronchospasmus, Lid- und LippenSchwellung). Rasche Besserung innerhalb einer halben Stunde unter entsprechender Therapie. Danach ist der Patient asymptomatisch und beschwerdefrei, kreislaufstabil. In den Abend- und Nachtstunden ist der Patient müde, die vorgegebene Sedierung muss vorübergehend reduziert werden. Die Nahrungsaufnahme erfolgt teils per os teils parenteral. Harnlassen funktioniert problemlos spontan.

20.9.97/ZO

Der Patient ist kreislaufstabil, afebril, kooperativ, keine körperlichen Entzugssymptome. Zu schaffen macht ihm lediglich der Nikotinentzug. Die Dormicum-Clonidin-Dosierung wird auf die Hälfte reduziert, muss nur in den Nachtstunden nach Mitternacht aufgrund Beschwerden im Brustkorb wieder leicht gesteigert werden; danach ist der Patient wieder beschwerdefrei.

21.9.97/ZO

Außer behinderter Nasenatmung keine besonderen körperlichen Entzugssymptome. Die Therapie mit Clonidin und Dormicum wird auf oral umgestellt (4 x 0,075 mg Catapresan und 4 x 7,5 mg Dormicum per os), dazu reichlich Magnesiumsubstitution. Der Patient fühlt sich subjektiv wohl und ist beschwerdefrei.

22.9.97/ZO

Entfernen des peripheren Venenkatheters, Weiterführen der oralen Therapie, Verlegung ins LNKH bei gutem AZ und subjektivem Wohlbefinden.

Diagramm der Harnausscheidung von Methadon und seinen Metaboliten siehe Fig. 2. Die Werte wurden immunologisch mittels ADX-Analysator von Abbot gemessen und stellen die Gesamtwerte von Methadon plus Methadonmetaboliten pro Harnprobe dar.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

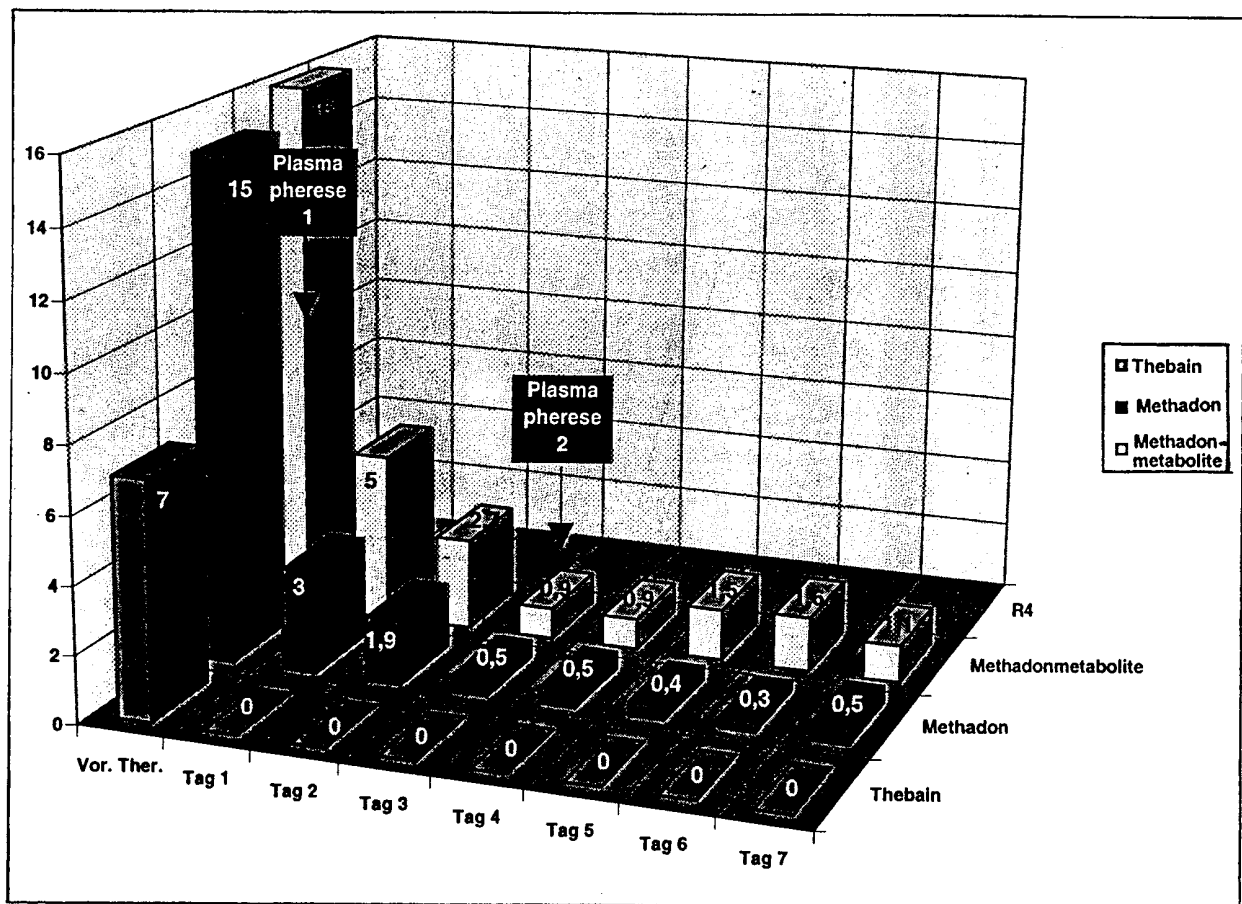
1. Verwendung von humanem $\alpha 1$ -saurem Glykoprotein zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beeinflussung und Beschleunigung des Drogenentzuges.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine stabilisierte, lagerbare Infusionslösung hergestellt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein Lyophilisat hergestellt wird.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein Arzneimittel mit mindestens 10%, vorzugsweise mehr als 50%, insbesondere mehr als 90%, $\alpha 1$ -saurem Glykoprotein, bezogen auf das Gesamtprotein, hergetellt wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel weiters humanes Serumalbumin enthält.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Inaktivierung und/oder Abreicherung von Viren behandelt wird, insbesondere durch mindestens eine physikalische Behandlung, wie Hitzebehandlung und/oder Virusfiltration.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel zur Inaktivierung und/oder Abreicherung von Prionen behandelt wird, insbesondere durch mindestens ein validiertes Inaktivierungsverfahren.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel mindestens einen Stabilisator enthält, insbesondere Natriumcaprylat.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Kombination mit einem Plasmaaustausch eingesetzt wird.

10. Set, enthaltend α 1-saures Glykoprotein und ein Plasma-pherese-Set zum weiteren Plasmaaustausch mit Plasma und/oder Serumalbuminlösung.

FIG. 1

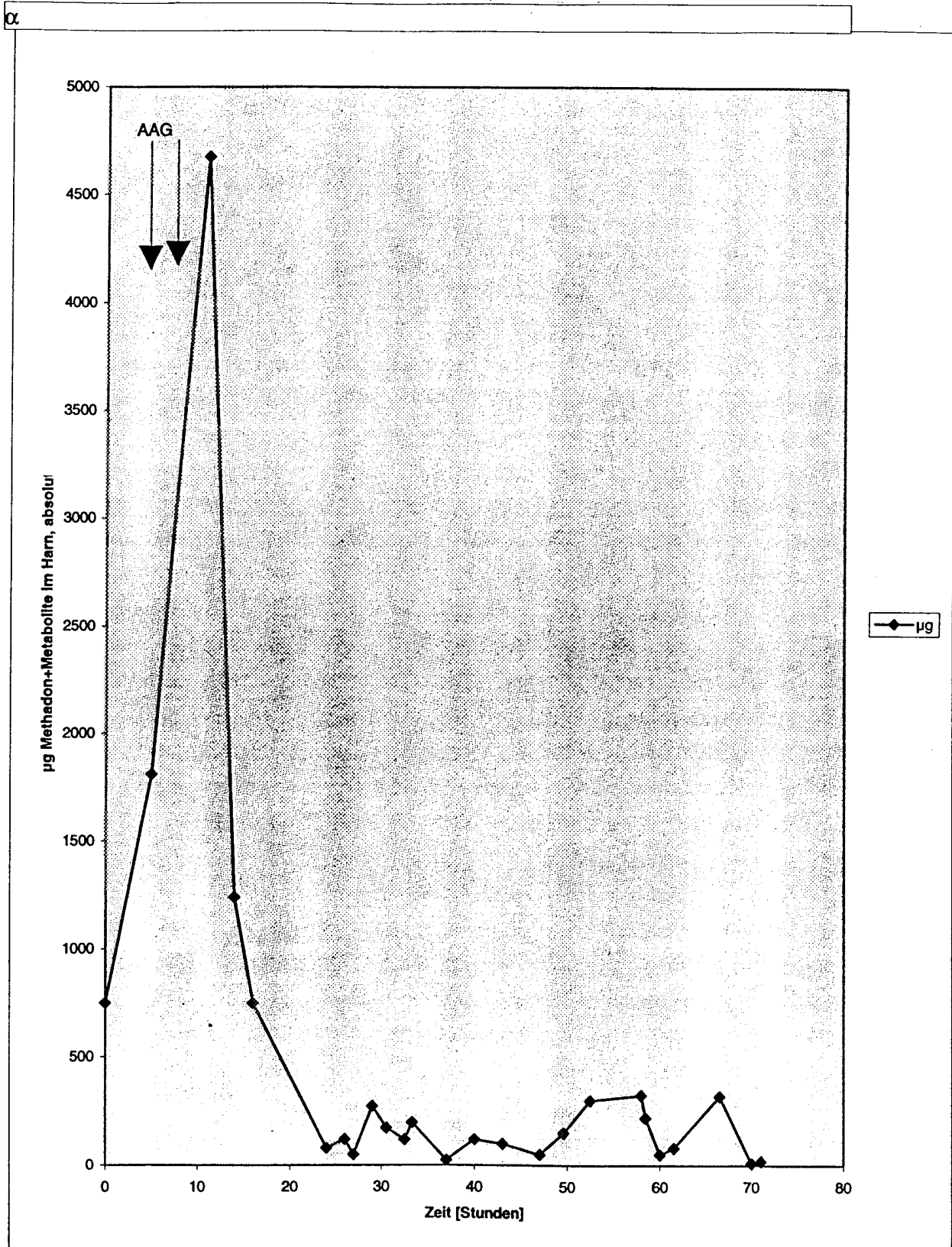
Hamausscheidung nach Plasmaaustausch :

Verlauf der Detoxifikation



2/2

FIG. 2

Hamausscheidung nach Zugabe von α 1 - saurem Glykoprotein :Detoxifikation nach Zugabe von α 1 - saurem Glykoprotein