



Doping-Verbotsliste

Wirkstoffklassen 2019

Abgesehen von immer wieder aufbrandenden Konflikten bezüglich der Doping-situation in Russland blieb das Jahr 2018 ohne größere Dopingaffären.

Thomas Riedl

Bei vielen Wirkstoffklassen und verbotenen Methoden gab es nur marginale Korrekturen der Liste im Sinne von begrifflichen Präzisierungen.



I

N

G

Aufbauend auf der seit mittlerweile gut acht Jahren etablierten Einteilung wurde diesmal die Rubrik S4 Hormone und Hormonmodulatoren, i.e.S. die Gruppe S4.4 Stoffe, die die Funktion von Myostatin beeinflussen, kräftig erweitert. Die Antidoping-Behörde beweist damit einmal mehr hochgradige Kompetenz. Bei den übrigen Wirkstoffklassen und verbotenen Methoden gab es nur marginale Korrekturen im Sinne von begrifflichen Präzisierungen. Die ausführliche Beschreibung der Verbotsliste für 2018, abgedruckt in der ÖAZ 2/2018, Seite 22 bis 25, bleibt aufrecht und muss nur in den im Folgenden beschriebenen Punkten aktualisiert werden.

Prämisse: Die Substanzen und Methoden der Rubriken S1, S2, S4.4, S4.5, S6.a sowie alle verbotenen Methoden M1, M2 und M3 gelten als „non-specified“. Im Falle ihrer Aufdeckung hat der Sportler keine Möglichkeit, wirksam zu argumentieren oder gar ein „Versehen“ glaubhaft zu machen. Die übrigen Rubriken, also S0, S3, S4.1-S4.3, S5, S6b, S7, S8 und S9 gelten als „specified“, was im Falle des Nachweises einen gewissen Verhandlungsspielraum für den Athleten/ die Athletin und die Verbände in Bezug auf das Strafausmaß zulässt.

Sektion I: Substanzen (S) und Methoden (M), die im Training und im Wettkampf, d.h. zu jeder Zeit verboten sind, „In and Out of Competition“

Verbotene Substanzen

S0 Nicht zugelassene Substanzen

Definition wie gehabt, also Substanzen in der Pipeline, Substanzen in (vor)klinischer Prüfung, Human- und Veterinärgebrauch

S1 Anabole Substanzen

S1.1 Androgene anabole Steroide (AAS)

S1.1a Exogene AAS

Keine Veränderungen

S1.1b Endogen gebildete AAS inklusive ihrer Metaboliten und Isomere, wenn diese exogen zugeführt werden

Hier wurde insofern nur eine scheinbare Erweiterung

In der Kategorie der den HIF-aktivierenden Wirkstoffe gibt es zwei Neuaufnahmen – Daprodustat und Vadadustat.



vollzogen, als präzisiert wird, dass keinesfalls nur die endogen in gewissen Mengen gebildeten Hormone, die daher mit Toleranzwerten versehen sind, unter die Dopingbestimmungen fallen, wenn sie von außen zugeführt werden, sondern auch metabolische Zwischenstufen; einige dieser Metaboliten wurden sogar expressis verbis in die Gruppe S1.1b aufgenommen. Diese Klarstellungen sind aber eher als Service für Athleten und ihren Betreuerstab zu verstehen, denn an der ursprünglichen Stoßrichtung dieser Untergruppe wurde nichts verändert. Nicht zuletzt können die Dopingwächter auf eine immer ausgefeiltere Steroid-Analytik zurückgreifen. S1.2 Andere anabole Wirkstoffe Keine Veränderungen, es wurde lediglich der neue rINN für Ostarine aufgenommen, nämlich Enobosarm S2 Peptid-Hormone, Wachstumsfaktoren, verwandte Substanzen und Mimetika S2.1 Erythropoietine (EPO) und andere Wirkstoffe, die die Erythropoiese fördern



Die Rubrik Stoffe, die die Funktion von Myostatin beeinflussen, wurde stark erweitert.

und Hormon-Modulatoren“. Bis auf die Neueinführung der INN für Ghrelin, nämlich Lenomorelin, und Examorelin für Hexarelin sowie die Neuaufnahme Macimorelin in die Untergruppe Ghrelin-Sekretagoga bleibt alles unverändert.

S2.2.1 Choriogonadotrop(h)in (CG) und Luteinisierendes Hormon (LH) bei männlichen Athleten samt den zugehörigen Releasing-Faktoren

S2.2.2 Corticotrop(h)ine samt den zugehörigen Releasing-Faktoren

S2.2.3 Wachstumshormon (Human Growth Hormon, hGH) inklusive seiner Fragmente und Releasing-Faktoren

S2.3 Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktor-Modulatoren sowie Verbindungen, die in irgendeiner Art und Weise die Bildung von Muskeln, Bändern und Sehnen beeinflussen, ferner Faktoren, die mit der Vaskularisierung von Organen, i.e.S. der Muskeln zu tun haben oder Faktoren, die die Energienutzung und die regenerative Kapazität beeinflussen oder in Muskelzellen einen Faserswitch herbeiführen.

Jeweils keine Veränderungen

S3 Beta-2-Agonisten

Abgesehen von einer Neuaufnahme, Tretoquinol gibt es keinerlei Veränderungen – auch nicht, was die Ausnahmeregelungen zu Formoterol, Salmeterol und Salbutamol betrifft.

Salbutamol war 2017 und 2018 in die Schlagzeilen geraten, als eine Dopingkontrolle beim britischen Radprofi Chris Froome eine Konzentration im Bereich des Doppelten des tolerierten Grenzwertes ergab. Froome bestand darauf, keine Fehler bei Inhalation gemacht zu haben und setzte im Zuge des Dopingverfahrens Korrekturfaktoren infolge eines außerordentlichen Flüssigkeitsverlustes bei der gegenständlichen Etappe der Spanienrundfahrt und eines dokumentierten Infektes, den er sich während der Vuelta einfangen hatte, durch. Die grippale Infektion soll es erforderlich gemacht haben, dass Froome die Salbutamol-Dosierung erhöhte, allerdings streng im erlaubten Rahmen. Da man eine pharmakokinetische Studie unter den Bedingungen der Rundfahrt nicht simulieren konnte, wurde das Verfahren im Juli 2018 mangels durchgängiger Beweisführung eingestellt, worin Kritiker eine schallende Ohrfeige für die WADA sahen.

Die Entscheidung bringt aber insofern eine Erleichterung, als die seit mehreren Jahren gültigen und allgemein akzeptierten Ausnahmebestimmungen und Grenzwerte für

S2.1.1 Erythropoietin-Rezeptor-Agonisten

Jeweils keine Veränderungen

S2.1.2 Den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF) aktivierende Wirkstoffe Neben der ergänzenden Nennung der Bezeichnung BAY 85-3934 zum Vertreter Molidustat gibt es hier zwei Neuaufnahmen, nämlich Daproductat (GSK1278863) und Vadadustat (AKB-6548), was beweist, dass diese Arzneimittelgruppe durchaus im Visier der Forscher ist. Es gibt allerdings noch keine Zulassungen, z.B. in der Indikation Ankurbelung der endogenen Erythropoietin-Inkretion.

S2.1.3 GATA-Inhibitoren

S2.1.4 Hemmstoffe des Transforming Growth Faktor beta (TGF- β)

S2.1.5 Agonisten an natürlichen Reparatur-Rezeptoren

Jeweils keine Veränderungen

S2.2 Peptidhormone und ihre Releasing-Faktoren

Die Überschriftsbezeichnung der Gruppe S2.2 ist per 2019 neu und ersetzt die bisherige „Peptidhormone

Neu auf der Dopingliste

Es gelangen die folgenden Wirkstoffuntergruppen und Einzelwirkstoffe der Gruppe S4 neu auf die Dopingliste:

- Myostatin-bindende Proteine, z. B. Follistatin, Myostatin-Propeptid
- Stoffe, die die Expression von Myostatin unterdrücken oder gänzlich unterbinden
- Myostatin-neutralisierende Antikörper, z.B. Domagrozumab, Landogrozumab, Stamulumab
- Decoy-Rezeptoren („Köder-Rezeptoren“, nicht membranständig), die kompetitiv aktivierende Liganden am Activin-II-B-Rezeptor zu sich holen, jedoch zur Signalweiterleitung nicht befähigt sind, z. B. ACE-031. Auf diese Weise wird vor allem Myostatin von seinen eigentlichen Zielzellen an der Muskulatur abgefangen, und die von ihm ausgehende katabole Wirkung auf Proteinstrukturen verpufft am frei in Gewebsflüssigkeiten erscheinenden Decoy-Rezeptor. Decoy-Rezeptoren wirken daher als funktionale Antagonisten zu den physiologischen Bindungsstellen.
- Anti-Activin-IIB-Antikörper, z. B. Bimagrumab. Der Antikörper bindet mit hoher Affinität an Activin-Rezeptoren vom Typ II und besetzt die Bindungsstelle der natürlichen Liganden Myostatin und Activin. An die Zulassung als Medikament sind nicht nur für die Behandlung von Muskelerkrankungen mit Muskelschwäche und -schwund sondern auch bezüglich Indikationen sporadische Einschlusskörpermyositis, COPD und Tumorkachexie große Hoffnungen geknüpft.
 - Acitivin-A-neutralisierende Antikörper

Für die maßgeblich hinter einigen Neuentwicklungen stehenden Pharmafirmen ist es natürlich sehr bitter, dass ihre in den Startlöchern zur Zulassung befindlichen Produkte ungewollte Popularität über die Doping-Verbotsliste erhalten, noch ehe ihr medizinischer Nutzen an Menschen erprobt werden kann, deren Lebensqualität sie verbessern und für die sie sich sogar als lebensverlängernd erweisen könnten.

Salbutamol nun nicht wie befürchtet hinterfragt werden müssen und folglich auch 2019 unverändert bestehen bleiben können.

Neu aufgenommen wurde der Wirkstoff Tretoquinol mit der Synonymbezeichnung Trimetoquinol. Das Beta-Sympathomimetikum ist nicht nur strukturell mit dem Naturstoff aus den Mohnsamengewächsen Higenamin (Synonymbezeichnung Norcoclaurin) nahe verwandt, sondern teilt auch dessen Karriere als Ephedrin-Ersatz und unerlaubtes Stimulans, indem es 2018 vermehrt in Nahrungsergänzungsmitteln auftauchte. Die WADA reagierte prompt und setzte die Substanz auf die Verbotsliste. Higenamin wurde bereits 2017 aufgenommen und im zugehörigen Doping-Update ausführlich dargestellt.

S4 Hormon- und metabolische Modulatoren

S4.1 Aromatase-Inhibitoren

S4.2 Selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs)

S4.3. Andere Antiestrogene

Abgesehen von ein paar Neuaufnahmen in der Gruppe S4.1 bzw. bei S4.1–3 keine Veränderungen

S4.4 Umbenennung von Stoffen, die die Funktionen von Myostatin beeinflussen, insbesondere die Hemmstoffe von Myostatin zu Stoffen, die die Aktivierung des Activin IIB-Rezeptors verhindern

Im Unterschied zu den Gruppen S4.1–3 gelten in der Gruppe S4.4 ab 2019 umfangreiche Erweiterungen, die den Fortschritt der Forschung und Medizin in den vergangenen Jahren spiegeln – denn Substanzen, die die Wirkungen von Myostatin beeinflussen, wurden bereits 2008 in die Dopingliste aufgenommen. Gut zehn Jahre später sind die seinerzeit eher theoretisch skizzierten Möglichkeiten Wirklichkeit geworden, sodass die Gruppe per 2019 – vergleichbar Erythropoietin und anderen die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen in den Jahren 2016 und 2017 – pharmakologisch auf den letzten Stand gebracht wird.

- Die medizinische Entwicklung geht in Richtung der so genannten Muskeldystrophien, also schweren Erbkrankheiten, die vielfach bereits im Kindesalter zu vollständiger Pflegebedürftigkeit führen. Die Lebenserwartung Betroffener ist stark reduziert, speziell dann, wenn die Herz- und Atemmuskulatur von dem vorzeitigen Abbau betroffen sind.
- Zu den muskeldystrophischen Erkrankungen zählen im weiteren Sinne auch die sporadische Einschlusskörpermyositis, ein Therapie-

ansatz, dem die FDA einen besonderen Stellenwert beimisst, sowie COPD und Tumorkachexien, sodass die Entwicklung dieser Arzneimittelgruppe nicht nur für Patienten mit erblicher Muskeldystrophie von Interesse sein wird.

Einmal mehr ist festzuhalten, dass die Akteure im Sport – Betreuer im Hintergrund, Trainer und Athleten begehrt bis unersättlich werden, wenn es um Medaillen, Ruhm und viel Geld im Sport geht, und jedes Mittel wird in den Dienst der Sache gestellt.

Im guten Sinne wie auch im Sinne von Doping steht der körpereigene Transforming Growth Factor Myostatin, auch als Growth Differentiation Factor 8 (GDF-8) bezeichnet, im Mittelpunkt der Betrachtung. Myostatin ist ein starker und selektiver Hemmstoff des Muskelwachstums. In den Rinderrassen Belgian Blue und Piedmontese, die sich durch die doppelte Muskelmasse im Vergleich zu normalen Rindern auszeichnen, ist dieses Gen aufgrund verschiedener Mutationen defekt.

Auch für die Spezies Mensch wurde um 2004 das Beispiel eines ungewöhnlich muskulösen Kleinkindes bekannt, bei dem beide Kopien des Myostatin-Gens mutiert waren. Die Mutter, selbst ehemalige Leistungssportlerin, trug ebenfalls eine veränderte Genkopie in ihren Genen. Dies setzte unter anderem auch eine Diskussion über angeborene Unterschiede in der biologischen Ausstattung von SportlerInnen in Gang. Kann man von Gendoping sprechen, wenn junge Leute die Laufbahn von Hochleistungssportlern einschlagen, und zwar nicht zuletzt deshalb, weil sie für die Ausübung bestimmter Sportarten genetisch prädestiniert sind?

Eine vergleichbare Problematik bescherte Jahre später die US-Schwimmlegende Michael Phelps, bei dem biometrische Messungen ergaben, dass seine körperlichen Proportionen ihn für den Wassersport besonders geeignet machen. Im Zusammenspiel mit hartem Training konnte er im Schwimmsport bis dahin ungekannte neue Maßstäbe setzen.

Interessant ist der Zusammenhang zwischen Myostatin und Wachstumshormon (hGH): Steht hGH ausreichend zur Verfügung, wird die

In der Gruppe S4.4 gelten ab 2019 umfangreiche Erweiterungen, die den Fortschritt der Forschung in den vergangenen Jahren spiegeln.

Biosynthese von Myostatin unterbunden, sodass die wohl bekannten anabolen Wirkungen von hGH wie Muskelwachstum, Zunahme der fettfreien Anteile im Körper und Verbesserung aerober Parameter zur Geltung kommen. Bei einem Antagonismus am hGH-Rezeptor kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Myostatin in Myoblasten. Die Unterdrückung von Myostatin durch hGH scheint also der primäre Angriffspunkt für seine anabole Wirkungen zu sein. Wie erwähnt, hatte die Dopingkontroll-Behörde bereits 2008 verschiedene Zugänge zu einer Blockade von Myostatin im Visier, die im Folgenden aufgefrischt werden. Subsumiert wurden und werden sie stets unter den allzeit verbotenen Wirkstoffen im Sport S4.4. Alle Versuche, auf genetische Gegebenheiten oder Prozesse Einfluss zu nehmen, streifen aber gleichzeitig an den verbotenen Methoden M3 Gendoping.

- Eine Strategie zur Ausschaltung von Myostatin ist die Förderung der Expression des Propeptids Follistatin bzw. die Anwendung des gentechnisch hergestellten Proteins. Dieser Zugang führt, da mittlerweile technologisch gelegt, zu konkreten Verbotsbestimmungen, siehe unten.
- Neutralisierung der Gen-Expression von Myostatin bei Junglebewesen
 - Für experimentelle Zwecke wurden Knockout-Mäuse gezüchtet, denen das Myostatin-Gen fehlt. Die Studien an den Nagern könnten Zuchtziele in der Landwirtschaft beflügeln (Fleischrinder) oder fragwürdigen Attraktionen wie der Züchtung von Kampftieren Vorschub leisten (Hunde, Hähne, Stiere).
- Unterdrückung der Expression von Myostatin in adulten Lebewesen mithilfe der Anti-Sense-DNA-Technologie
 - Das Prinzip besteht darin, beim Ablesen der genetischen Informationen an der DNA und der Bildung einer Messenger-RNA (mRNA) ein synthetisches Gegenstück zu dieser

mRNA einzubringen, welches an diese bindet und das Umlesen zum Zielprotein an den Ribosomen verhindert.

- Die Antisense-Strategie ist in der Therapie bestimmter Krebsbehandlungen und von Cytomegalie-Virusinfektionen therapeutisch seit Längerem realisiert.
- Ein weiteres Prinzip für einen Myostatin-Antagonismus ist die Blockade der Biosynthese von Myostatin.
 - Ansätze dazu lieferten Kenntnisse über bestimmte Metalloproteinasen, die von großer Bedeutung für die Biosynthese eines funktionstüchtigen Myostatin-Proteins sind. Bei ihrer Ausschaltung reagiert der Organismus mit einer Hypertrophie der Muskelfasern.
- Ist Myostatin freigesetzt und zu seinen biologischen Wirkorten unterwegs, kann es mit spezifischen Antikörpern abgefangen werden.
 - Auch das Antikörper-Konzept ist in medizinischen Segmenten lege artis realisiert, z. B. bei verschiedenen Krebsarten, bei denen die Krebszellen bestimmte Antigene exprimieren, anhand derer sie von punktgenau andockenden Antikörpern erkannt und für die Inaktivierung durch das Immunsystem gebrandmarkt werden, weiters zur Hemmung der Gefäßneubildung in der Therapie der feuchten Maculadegeneration oder zur Behandlung der schubförmig auftretenden multiplen Sklerose. Populär sind mittlerweile die diversen Tumornekrosefaktor- α -Antikörper-Präparate in der Therapie rheumatischer Erkrankungen und von Psoriasis.
 - Von den Antikörpern abgeleitet ist das Prinzip der Myostatin-Blockade mit dem Produkt Myostat[®]. Der aktive Bestandteil ist CSP-3, ein sulfatisierter Polysaccharid-Extrakt der Alge *Cystoseira canariensis*, der an das Myostatin-Protein binden und es somit inaktivieren soll. Dieser Zugang scheint aber seit seinem Bekanntwerden nicht weiter verfolgt worden zu sein.
- Schließlich gibt es Ideen zur Blockade des Myostatin-Rezeptors, der die Synonymbezeichnung Activin Typ II-Rezeptor trägt. Die Rezeptorblockade stellt gewissermaßen die letzte Bastion einer pharmakologischen Eingriffsmöglichkeit dar. Wenn die aktualisierte Gruppe S4.4 also „Stoffe, die die Aktivierung des Activin-Rezeptors IIB verhindern“ heißt, so sind folglich alle Manipulationen davor ebenso in diesem Punkt enthalten.

S4.5. Metabolische Modulatoren

Keine Veränderungen

S5 Diuretika und maskierende Verbindungen

Keine Veränderungen

Verbotene Methoden

M1 Manipulation mit/von Blut und Blutbestandteilen

M1.1 Blutdoping i.e.S.

M1.2 Künstliche Sauerstoff-Träger

M1.3 Jede Form der intravaskulären Manipulation am/von Blut und an Blutkomponenten mit physikalischen oder chemischen Methoden
Jeweils keine Veränderungen

M2 Chemische und physikalische Manipulation

M2.1 Verfälschung oder auch nur der Versuch zur Manipulation sowie die Beeinflussung der Probenintegrität im Zuge von Dopingkontrollen

M2.2 Intravenöse Infusionen
Jeweils keine Veränderungen

M3 Gen- und Zeldoping (Erweiterung der Benennung von „Gendoping“; die Umbenennung erfolgt aber nur formal, da Doping mit lebenden Zellen bereits per 2018 unter M3.3 neu eingeführt wurde)

M3.1 Übertragung von Nukleinsäure-Polymeren und Nukleinsäure-Analoga
Keine Veränderungen

M3.2 der Gebrauch von Gene editierenden Wirkstoffen, die in der Lage sind Genomsequenzen oder die Transkription oder die epigenetische Regulation zu verändern.

Keine inhaltlichen Veränderungen, jedoch Einbringung des Begriffes „post-transkriptional“, um die verschiedenen technologischen Prozesse noch vollständig einzubinden.

M3.3 die Anwendung normaler oder genetisch veränderter Zellen
Keine Veränderungen, jedoch Klarstellung, dass der medizinische Einsatz von Stammzellen nicht unter diese Verbotsbestimmung fällt, solange er der Heilung einer Erkrankung dient.

Sektion II: Substanzen und Methoden, die im Wettkampf verboten sind, „In Competition“

Alle Substanzen und Methoden der Sektion I zuzüglich

S6 Stimulanzien

S6.a Nicht spezifizierte, d.h. rigoros verbotene Stimulanzien (endliche Aufzählung)

Keine Veränderungen

S6.b Spezifizierte Stimulanzien

Keine substanzialen Veränderungen, nur Umbenennung von Dimethylamphetamin gemäß dem rINN zu Dimetamfetamin sowie Aufnahme zweier Analogverbindungen zu Methylhexanamin. Auch die Ausnahmen bleiben unverändert bestehen.

S7 „Narkotika“, ins Deutsche besser übertragen mit „Schmerzmittel vom Opioid-Typ“ (endliche Aufzählung)
Keine Veränderungen

S8 Cannabinoide

Keine Veränderungen

S9 Glucocorticoide, Glucocorticosteroide, „Cortison“

Keine Veränderungen

Sektion III: Substanzen, die in bestimmten Sportarten verboten sind

P1 Betablocker

Abgesehen von der Streichung der Beispielsubstanz Levo-bunolol, das als linksdrehender Antipode von Bunolol ohnedies unter diesem subsumiert ist, keine Veränderungen.

In der für Sommer 2019 geplanten Neuauflage des Aspiranten-Handbuches wird die Dopingliste 2019 in vollständiger Form, nebst einigen Hinweisen zu erlaubten Arzneimitteln im Sport abgedruckt sein.

Verwendete Literatur

- 1 www.wada-ama.org, Prohibited List 2019, The 2019 Monitoring Programme, Summary of Major Modifications and Explanatory Notes – 2019, freigestellt per 01.10.2018, Gültigkeit ab 01.01.2019 für längstens 1 Jahr
- 2 <https://www.sportschau.de/tourdefrance/tour-de-france-froome-salbutamol-fragen-100.html>
- 3 T. Riedl, Kein Doping 2017, Österr. Apoth. Ztg. 2017, 67 (3), 32-36
- 4 T. Schulz, K. Smolnikar, P. Diel, H. Michna, Gendoping im Sport: Fakt oder Fiktion, 1998
- 5 K. Moosburger, Vortrag beim Symposium „Doping im Sport“, Innsbruck, 29.09.2007, freigestellt unter www.dr-moosburger.at/pub/pub103.pdf
- 6 W. Liu, S. G. Thomas, S. L. Asa, N. Gonzalez-Cadavid, S. Bhasin, S. Ezzat, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88 (11), 5490-5496
- 7 T. Hertrampf, A. Matsakas, A. Friedel, J. Seibel, P. Diel, F.I.T., Wissenschaftsmagazin der deutschen Sporthochschule Köln 2004, 9 (1), 8-11
- 8 Domagrozumab ist bei Pfizer in klinischer Entwicklung, <https://muscular dystrophy news.com/domagrozumab/>
- 9 Landogrozumab ist bei Eli Lilly in klinischer Entwicklung, <https://en.wikipedia.org/wiki/Landogrozumab>
- 10 Stamulumab war bei Wyeth in Entwicklung, wurde jedoch zugunsten anderer Strategien in der Erforschung von Muskeldystrophien nicht weiter verfolgt, <https://en.wikipedia.org/wiki/Stamulumab>
- 11 Für den Decoy-Rezeptor ACE-031 gab es u.a. klinische Untersuchungen an Kindern mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne
- 12 Bimagrumab ist bei Novartis in klinischer Entwicklung, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Bimagrumab>



© beigestellt

Mag. pharm.
Dr. rer. nat.
Thomas Riedl
Apotheke zum Engel
Steiner Landstraße
80, 3504 Krems-Stein
info@engelapo.at
www.engelapo.at