

Keine Werbung für das Produkt sondern für  
die Beibehaltung der Breite der therapeutischen  
Handlungsmöglichkeiten

# SUBUTEX®

Keine Werbung für das Produkt sondern für  
die Beibehaltung der Breite der therapeutischen  
Handlungsmöglichkeiten



**Mit Dank an Ambros Uchtenhagen!!!**

## Von Abhängigkeit spricht man:

*Wenn 3 der folgenden Kriterien über 12 Monate dauern:*

- **Starker Wunsch trotz schädlicher Konsequenzen**
  - **Toleranz**
  - **Entzugssymptome**
  - **Erfolglose Kontrolle vom Konsum**
  - **Enormer Zeitverbrauch für die Anschaffung der Substanz**
  - **Reduzierte soziale Aktivitäten**
-

## Wirtschaftliche Auswirkungen von Sucht:

### Daten aus der Schweiz:

Substanz	Abhängige	Todesfälle pro Jahr	Prozent	Direkte Kosten (Milliarden CHF) <small>Gesundheit, Repression, Schadensminderung</small>	Indirekte Kosten (Milliarden CHF) <small>Produktivitäts-Verlust, Mortalität, Verlust der Lebensqualität</small>	Totale Kosten (Milliarden CHF)
Nikotin	1'950'000	8300	0.4 %	1.5	9.2	10.7
Alkohol	360'000	2100	0.6 %	0.8	5.9	6.7
Heroin	30'000	320	1.1 %	1.4	2.7	4.1

**Produktivitätsverlust führt zu hohen indirekten Kosten bei Heroinabhängigen!  
Nur 22% der direkten Kosten (0.31 Mia CHF) betreffen Behandlungskosten**

# Geschichte

Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

- **Schlafmohn** ab 6000 v. Chr., 4000 v. Chr. in Keilschriften der Sumerer als Schmerzmittel erwähnt
- **Friedrich Sertürner** entdeckt 1803 Morphin als Medikation gegen Schmerzen
- Suche nach einem **Schmerzmittel** ohne euphorisierende und suchterzeugende Wirkung von Morphin
- C.R.A. Wright 1874 entdeckt **Diacetylmorphin**

# Epidemiologie

Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

- **Hepatitis B** 600 Mio. weltweit 350 Mio. chronisch  
(50- 60% i.v. Drogenkonsum)
- **Hepatitis C** 170 Mio. (70- 90 % der i.v. Konsumenten)  
(WHO, 2006)
- **Aids Inzidenz** bei i.v.- Drogenabhängigen steigend
- **HIV Inzidenz** rückläufig, bei geeignetem  
Behandlungsprogramm, z. B. Substitution  
(Uchtenhagen, 2005)

# Harm Reduction

- **In der zweiten Hälfte der 1980er Jahre sprunghafter Anstieg HIV/AIDS**
- **Ablösung von Abstinenz als alleinigem Behandlungsziel**
- **Vermeehrt Substitutionsbehandlung**
- **Harm Reduction als vierte Säule neben Prävention, Therapie, Repression**



- **Abstinenz ist eher die Ausnahme als die Regel**
- **Abstinenz kann für einzelne Betroffene möglich sein, kann aber wegen der hohen Rückfallgefahr für die meisten nicht als erster Behandlungsschritt betrachtet werden**



## Das ideale Substitutionsmittel sollte:

- Das Craving wirksam unterdrücken
  - Lange Wirkdauer (take-home)
  - Interaktionsarm sein
  - Atmung wenig beeinflussen
  - Reaktionsverhalten nicht negativ beeinflussen
  - Nicht missbraucht werden können
  - Nicht stigmatisierend wirken
-

## **Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)**

- **Einziges Kriterium für substitutionsgestützte Behandlung:  
Opioidabhängigkeit**
- **Keine Alterslimite, keine Mindestdauer der Abhängigkeit  
oder zeitliche Befristung der Behandlung**
- **Schwangerschaft keine Kontraindikation**

# Substitution

## Geschichte/ Epidemiologie

- Knapp 15 000 in Methadon und Buprenorphin MT
- 60% (ca. 10 000) durch Arztpraxen
- 1 300 Patienten in HeGeBe (seit 1994)
- 1 000 in Entzugs- oder Rehabilitationsinstitutionen
- Begleiterkrankungen durch i.v.-Konsum: Hepatitis, HIV
- (z.Zt. 27 000 Infektionen in der Schweiz bekannt)

# Beantragung jeder Substitution beim **Kantonsarzt!**

Formular unter  
[www.fosumos.ch](http://www.fosumos.ch)

->Handbuch->Heroin->Abgabeformulare->St.Gallen->Bewilligungsgesuch...

Kantonsarzt-Amt  
Moosbruggstrasse 11, 9001 St.Gallen  
Telefon 071 229 35 64, Fax 071 229 46 09



Gesundheitsdepartement  
des Kantons St.Gallen

Kantonsarzt-Amt  
Herr Dr.med. Gaudenz Bachmann  
Kantonsarzt-Stellvertreter  
Moosbruggstrasse 11  
9001 St.Gallen

## Bewilligungsgesuch zur Substitutionsbehandlung

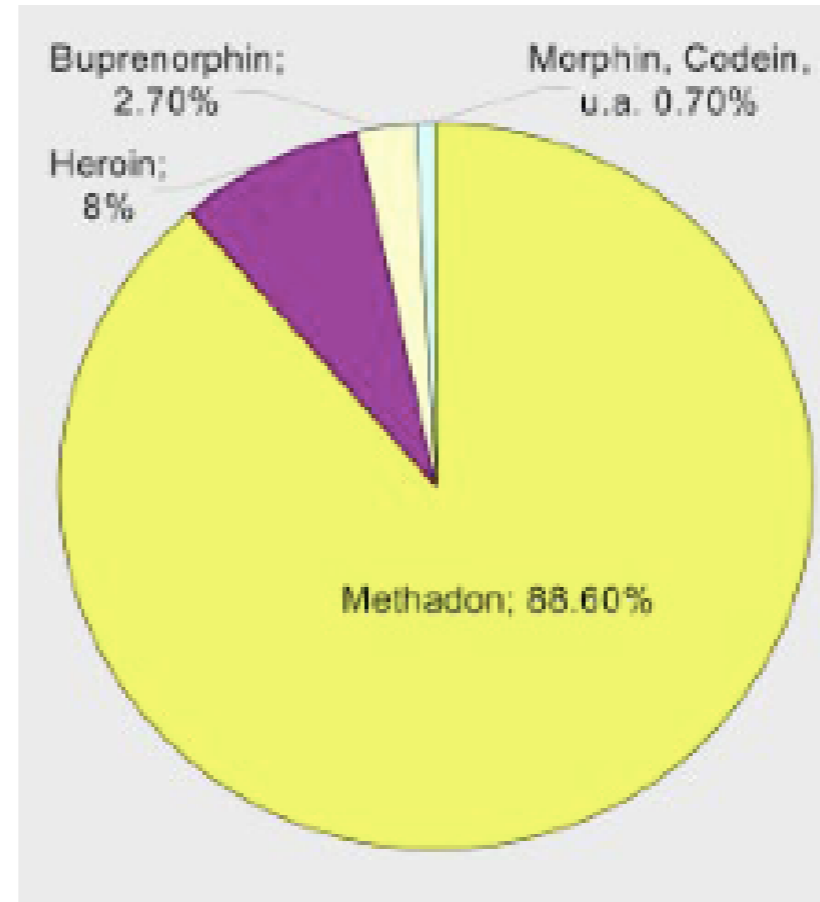
<b>Patientin / Patient:</b>	
Name: .....	Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Vorname: .....	Nationalität: <input type="checkbox"/> CH <input type="checkbox"/> .....
Adresse: .....	Zivilstand: <input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> verheiratet
.....	<input type="checkbox"/> getrennt <input type="checkbox"/> geschieden
.....	<input type="checkbox"/> verwitwet <input type="checkbox"/> unbekannt
Geburtsdatum: .....	Beginn Konsum harter Drogen: .....
<b>Beantragte Substitutionsbehandlung</b>	
a) Substitutionsmedikament:	
<input type="checkbox"/> Methadon	<input type="checkbox"/> Buprenorphin
<input type="checkbox"/> Andere: .....	
Datum Erstabgabe: .....	Dosis in mg: ..... Zusätzliche Medikation: .....
b) Zielsetzungen:	
<input type="checkbox"/> Abbau / Verminderung des Konsums illegaler Substanzen	<input type="checkbox"/> Entkriminalisierung
<input type="checkbox"/> Reduktion Mortalität	<input type="checkbox"/> Andere: .....
c) Abgabe der Substitutionsmedikamente durch:	
<input type="checkbox"/> Arztpraxis/Klinik	<input type="checkbox"/> Apotheke
<input type="checkbox"/> Suchtberatungsstelle	<input type="checkbox"/> Andere: .....
d) Abgabort:	e) Psychosoziale Betreuung durch:
Name: .....	Name: .....
Adresse: .....	Adresse: .....

<b>Antrag stellende Ärztin / Antrag stellender Arzt</b>	
Stempel	Datum, Unterschrift: .....
<b>Bewilligung durch Kantonsarzt-Amt</b>	
Die Substitutionsbehandlung opiateabhängiger Personen ist gemäss Merkblatt für die Bewilligung von Substitutionsbehandlungen des Kantonsarzt-Amtes des Kantons St.Gallen vom 1. August 2008 durchzuführen.	
Die Substitutionsbehandlung wird hiermit bewilligt bis:	
___/___/_____	Stempel, Datum, Unterschrift: .....

Kopie an:  Apotheke  Andere: .....

Bewilligungsgesuch Substitutionsbehandlung Version 01/08

## Daten aus der Schweiz:



- 30'000 Opioidabhängige
- 16'200 substituiert (54%)

Situation in Frankreich:  
Buprenorphin : Methadon ca. 80 : 20

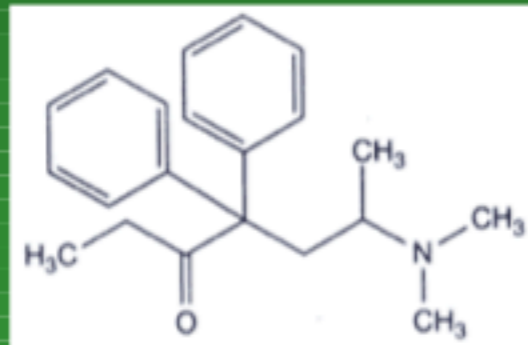
# Substitution

## Geschichte/ Epidemiologie

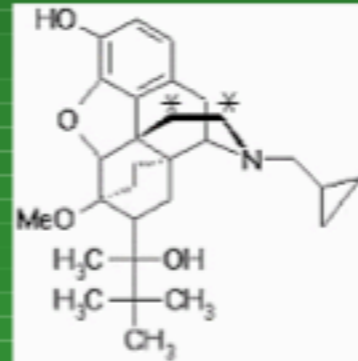
Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich



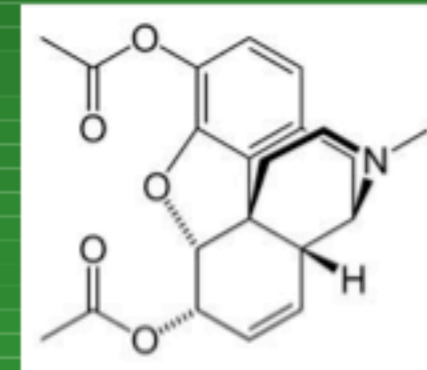
Methadon



Buprenorphin



Diacetylmorphin



## **Pharmakologische Eigenschaften von Methadon**

- **Enzyminduktor**
- **Bei schwererer (!) Leber- und/oder Niereninsuffizienz Methadondosis theoretisch reduzieren**
- **Ausgeprägter Toleranzbildung => geringes Überdosierungsrisiko**
- **Abbau von Methadon abhängig von genetischer Ausstattung**



## **Methadon und Genetik**

- **CYP2D6-„Schnell-Metabolisierer“**
- **15 % der Patienten metabolisieren Methadon so schnell, dass einmalige Dosierung pro Tag nicht ausreicht**
- **=> anderes Schema, z. B.:  
3 x 30 mg anstatt 1 x 100 mg**

## **Methadon und Craving**

- **Opiod unterdrückt sowohl unangenehme als auch besonders angenehme Gefühle.**
- **„Wattiger Gefühlspanzer“**
- **Methadon dämpft die Libido**
- **Wirkt sedierend**
- **Eingeschränkte geistige Klarheit**

# Umstellung Methadon® auf Subutex®

Methadon Dosis  
sollte ca.  $\leq$  40 mg/Tag

Es braucht ein gutes Vertrauensverhältnis

Nach der letzten Methadon-Dosis ....

... warten ....

... warten ....

... warten ....

... dann erst Subutex sublingual

... wieder warten ... besser ablenken

... dann ev. nochmals Subutex

# Warten auf deutlich erkennbare Entzugerscheinungen

- geweitete Pupillen
- Tränen der Augen
- Nase “läuft”
- häufiges Gähnen
- leichtes Zittern / Gänsehaut
- motorische Unruhe

## Subutex® - Erste Dosis

- Immer auf erste Entzugssymptome warten
  - $\geq 6$  h (**1 Nacht**) nach der letzten Heroineinnahme
  - $\geq 24$  h bei geringer Methadondosis (<30 -40 mg)
  - $\sim 48$  h bei höherer Methadondosis (40 - 60 mg)
- initiale Subutex®-Dosierung: 2 – 8 mg  
**bewährte Faustregel  $\Rightarrow$  4mg-Schritte**

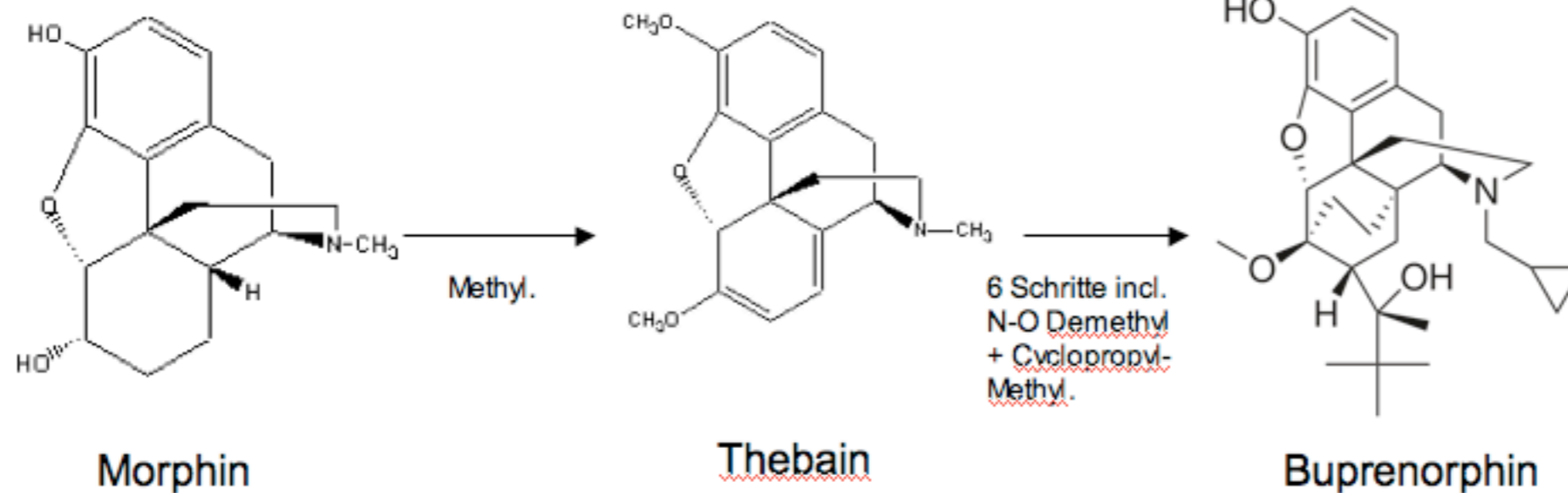
## Subutex® - Dosisanpassung

- Rasche, stufenweise Aufdosierung in **4 - 8mg-Schritten** bis zu vollständigem Verschwinden von Entzugssymptomen
  - Starres Schema nicht unbedingt sinnvoll
  - Klinik entscheidet
- Bei geplanter Substitutionsbehandlung sollte die **Zieldosis in der Regel mind. 12mg/d** betragen
- “Maximale Dosierung”: *32 mg/d* gemäss Arzneimittelkompendium

## Subutex® - Erhaltungsdosis

- Der Plasmaspiegel und die Besetzung des  $\mu$ -Rezeptors sind dosisproportional.
  - Eine höhere Dosierung ist mit einer besseren Hemmwirkung assoziiert.
  - 16mg/d führen i.d.R. zu einer Hemmung von 90 % der  $\mu$ -Rezeptoren.
  - Eine höhere Dosierung ist auch mit einer längeren Wirkdauer assoziiert.

## Buprenorphin ist ein halbsynthetisches Opioid:



### „Geschichte“:

1966 erste Synthese

1978 beschrieb Jasinski die Pharmakologie

1980s Zulassung bei der FDA als Analgetikum

2000 Zulassung bei Swissmedic als Subutex® zur Substitutionsbehandlung



## Wirkungsdauer:

- ◆ 2–4 mg: Bis 12 Std.
- ◆ 16–32 mg: 48 bis 72 Std.

## Metabolismus

Überwiegend hepatisch,  
Ausscheidung 80% über Fäces,  
20 % renal

- Weniger QTc-Verlängerung
- Abgabeintervalle von 2-3 Tagen möglich
- Schnelle Eindosierung ohne Gefahr schwer wiegender Überdosierungen

- **UAW:**

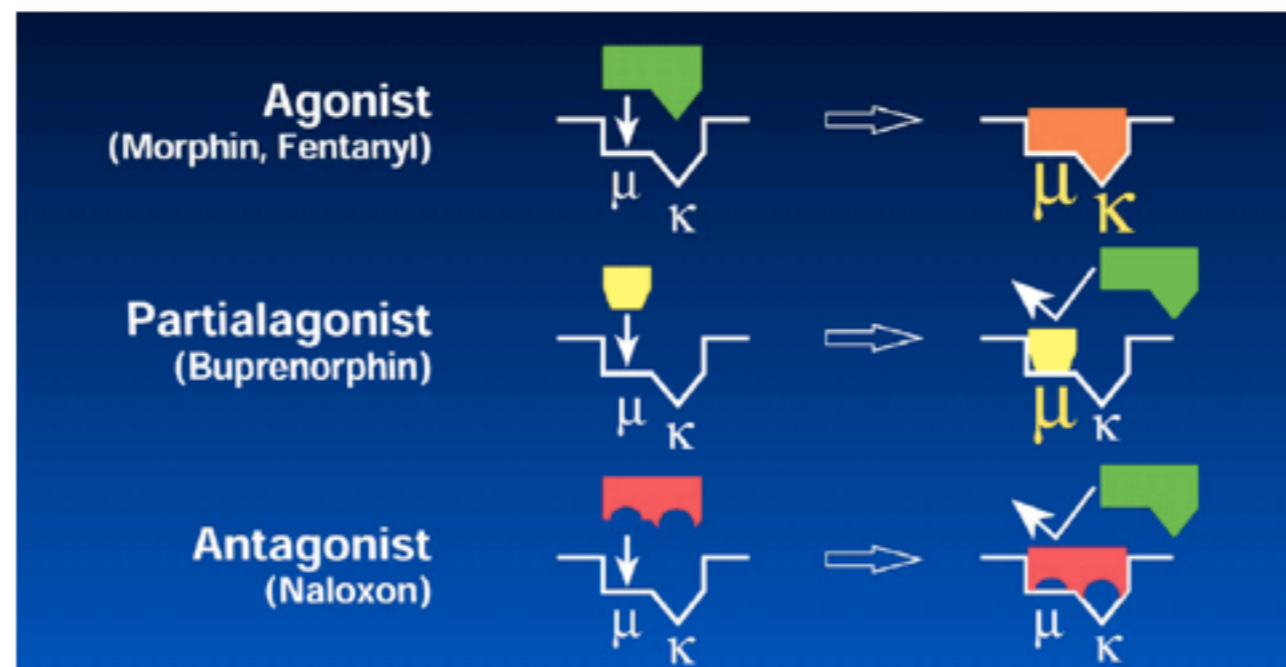
- Insomnie (16%), Kopfsz. (12%)
- Asthenie, Schwitzen, Obstipation, Nausea

- **Interaktionen:**

- Im Gegensatz zu Methadon „nur“ CYP3A4 relevant (Buprenorphin ist Substrat von CYP 3A4)
- Vorsicht bei Kombination mit anderen zentral hemmenden Substanzen (aber nicht mehr als bei Methadon)

## Wirkung von Buprenorphin auf Opioidrezeptoren

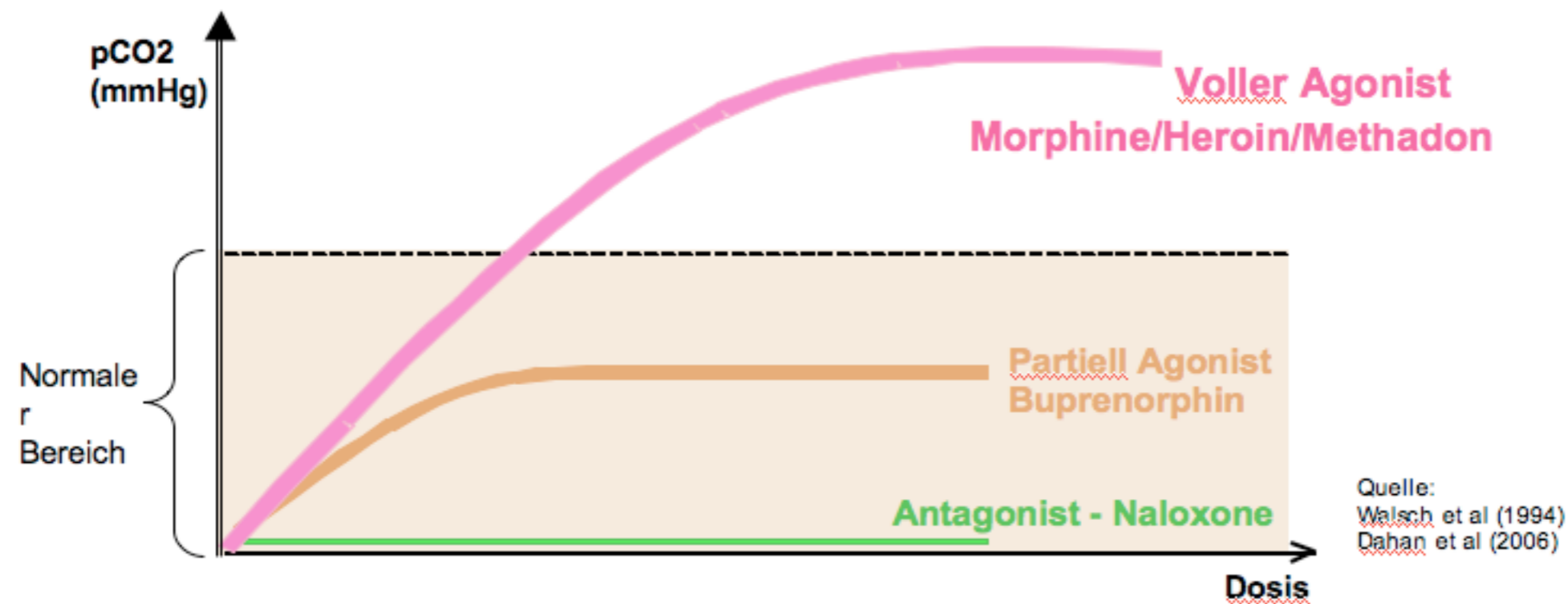
- Partieller Opioid-Agonist am  $\mu$ -Rezeptor
- Hohe Affinität zum  $\mu$ -Opioid-Rezeptor
- Antagonistische Wirkung am  $\kappa$ -Rezeptor



## Wirkung Buprenorphin

- **$\mu$ -Rezeptor-Agonist**  
**=> Euphorie**
- **$\kappa$ -Rezeptoren-Antagonist**  
**=> positiv psychotrope und antidepressive Eigenschaften**
- **Geringeres Suchtpotential als Morphinpräparate oder Methadon**
- **Ceiling-Effekt**

# Ceiling-Effekt der Atemdepression mit Buprenorphin



- **Letale Dosis Methadon >1mg/kg**
- **Grosse therapeutische Breite für Buprenorphin wegen dem Ceiling-Effekt der Atemdepression**

## Substitution mit Subutex® Kognition

■ „Untersucht wurden 27 stabil auf Buprenorphin eingestellte drogenabhängige Männer und Frauen.... Verglichen mit 28 Methadon substituierten Patienten“

■ **Entscheidungs- und Reaktionsfähigkeit (DR2)**

⇒ Es ergab sich ein signifikanter Unterschied... Die Qualität der Entscheidungen war besser, sie scheinen also eine bessere Konzentrationsfähigkeit aufzuweisen.

## Substitution mit Subutex® Kognition

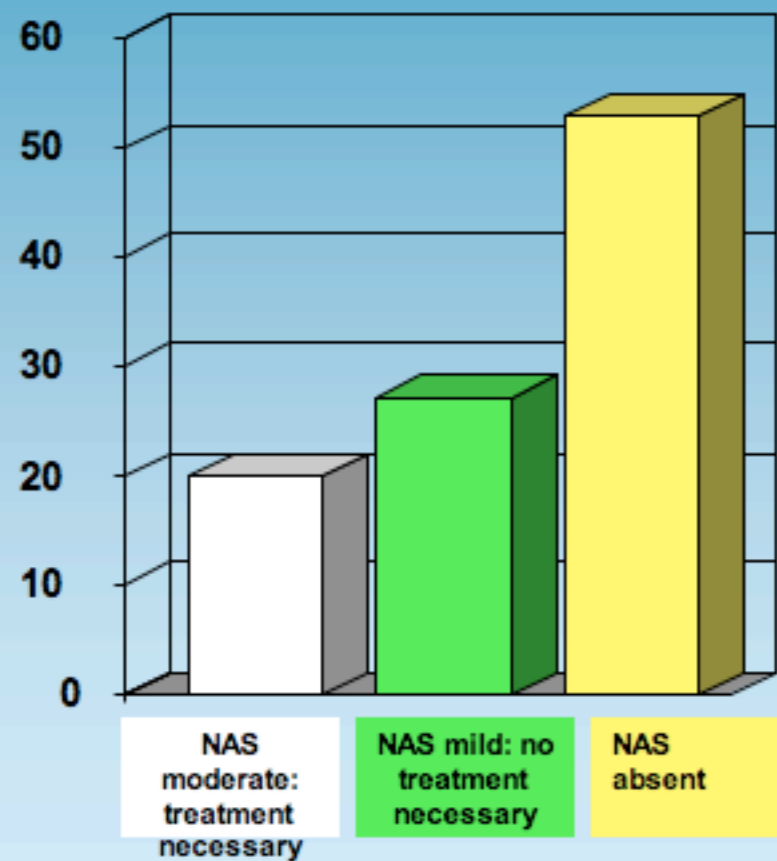
- „Für die Fahrtauglichkeit gibt es Hinweise, dass, bedingt, durch die antagonistische Wirkung am K-Rezeptor, die dämpfenden und sedierenden Effekte nicht so ausgeprägt sind wie bei der Behandlung mit Methadon“

## Fahrtauglichkeit

- **Gemäss IRM** (Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich) und den medizinischen Empfehlungen der **SSAM** (Swiss Society of Addiction Medicine) **ist es erlaubt unter Medikation mit Buprenorphin und bei Einhaltung entsprechender Richtlinien** (d.h. kein Beikonsum, stabile Substitutionsdosis) **ein Fahrzeug zu lenken**



# Schwangerschaft



- „Buprenorphin appears to be well accepted by mother and foetus, and associated with a low incidence of NAS.“

# Schwangerschaft

Analyse von Entzugssymptome (NAS) bei Neugeborene in 47 Schwangerschaften mit Buprenorphin und 35 mit Methadon zwischen 1982 und 2006

Neonatal abstinence symptoms and treatment analyzed for the entire study period 1982–2006

	Buprenorphine	Methadone	<i>p</i>
Infants with any NAS; number (%)	19 (40.4)	28 (77.8)	0.0008
Infants treated for NAS; number (%)	7 (14.9)	19 (52.8)	0.0004
Total hospital stay (days)	9.4 ± 8.4	19.7 ± 18.8	0.0009

Kalko et al, 2008

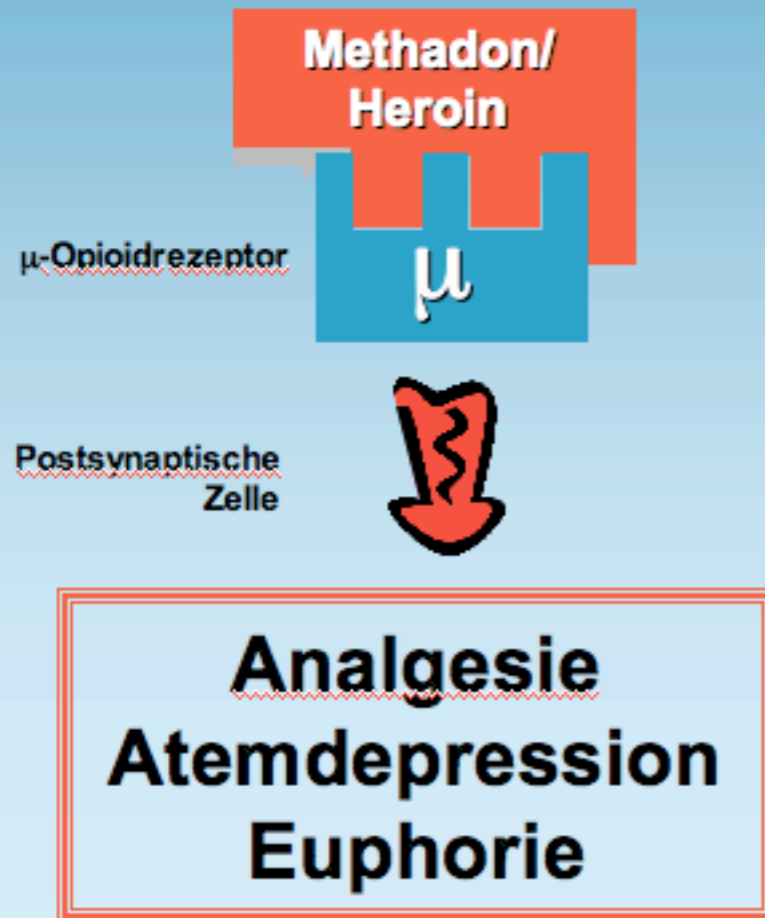
- ***Unter Buprenorphin ereigneten sich deutlich weniger Entzugssymptome in Neugeborenen als unter Methadon***

## soziale (↳) Vorteile:

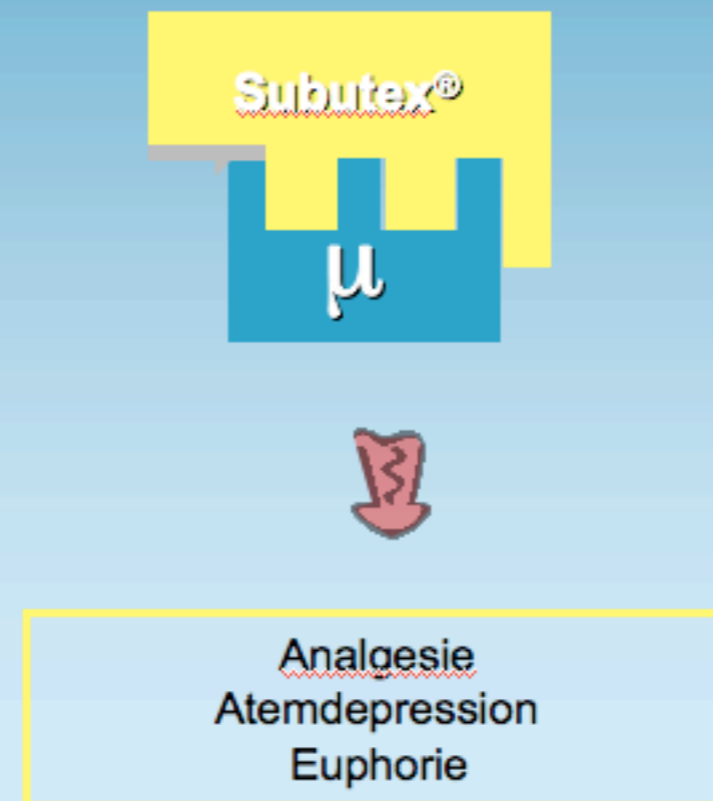
- es besteht kein Handel auf der Gasse
- die Leute sind selbständiger
- wirkt auch stabilisierend betr. anderer Drogen

# Intrinsische Eigenschaften von Methadon oder Subutex® am $\mu$ -Opioidrezeptor

**Agonist am  $\mu$ -Rezeptor**  
Bindung und Signalauslösung



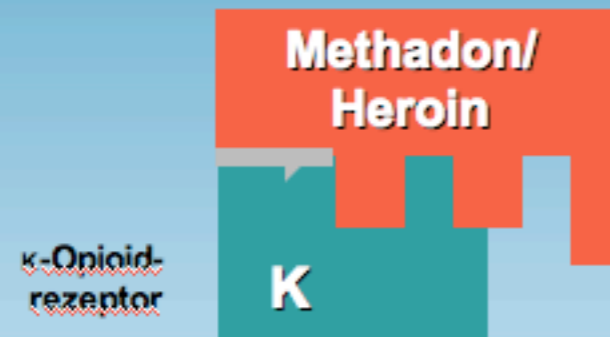
**Partieller Agonist am  $\mu$ -Rezeptor**  
Bindung und Signalauslösung



# Intrinsische Eigenschaften von Methadon oder Subutex® am $\kappa$ -Opioidrezeptor

## Agonist am $\kappa$ -Rezeptor

Bindung und Signalauslösung



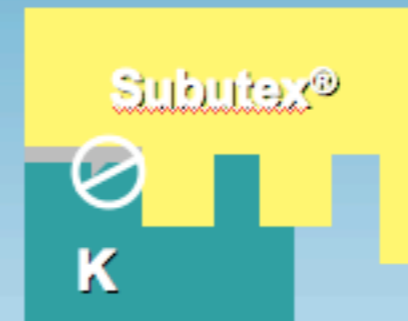
Postsynaptische Zelle



**Dysphorie**  
**Sedierung**

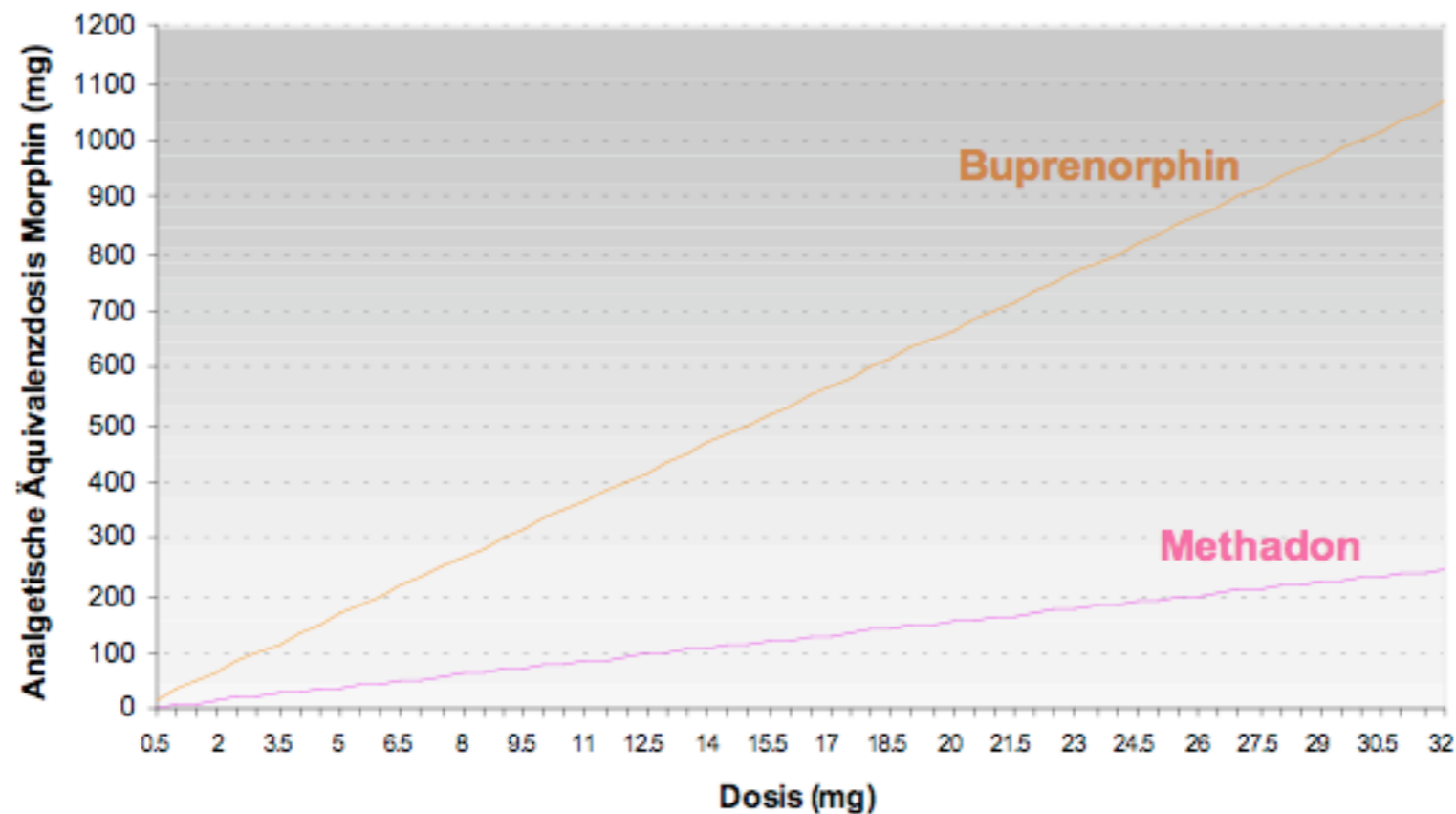
## Antagonist am $\kappa$ -Rezeptor

Bindung und Signalauslösung



**Keine Dysphorie**  
**Keine Sedierung**

# Äquivalenzdosen im Vergleich mit Morphin



***Buprenorphin hat ~ 30x höhere analgetische Wirkungen als Morphin !***

## Zusammenfassung der klinischen Daten:

- Buprenorphin (8mg) zeigt deutlich bessere Retentionsraten und weniger Beikonsum als Methadon (20 mg)
- Buprenorphin (bis 32 mg) und Methadon (bis 150 mg) zeigen keinen signifikanten Unterschied betreffend Retentionsrate und Beikonsumverhalten

## Buprenorphin und Methadon im Vergleich

<b>Buprenorphin</b>	<b>Methadon</b>
- Kaum euphorisierende oder dämpfende Wirkung	- Starkes Flash- oder Kickgefühl
- Klare Wahrnehmung der innere und äußeren Welt	- Starke Beeinträchtigung von Gefühlen und Wahrnehmungen
- Kontinuierliche Stimmungslage	- Häufige Durchbrüche von dysphorischer Stimmung - Gegensteuernder Beikonsum



## Vergleich Buprenorphin – Methadon

	<b>Methadon</b>	<b>Buprenorphin</b>
Rezeptorwirkung	Reiner Agonist an $\mu$ und $\kappa$ Rezeptor	Partieller Agonist an $\mu$ und Antagonist an $\kappa$ Rezeptor
Wirksamkeit als Substitutionsmittel	Sehr gut	Sehr gut
Dysphorische/Sedative Wirkung	Möglich	Nicht beschrieben
Entzugerscheinungen bei abruptem Absetzen	Ausgeprägt	Mässig
Toleranzentwicklung	Rasch	Mässig
Letale Dosis	Bei Nichttoleranten: 1mg/kg	Nicht beschrieben
Atemdepression	Bei Nichttoleranten: Erhebliche Gefahr	Ceiling Effekt – Gefahr kleiner
QTc Verlängerung	Dosisabhängig – möglicherweise gefährlich	Unwesentlich in therapeutischen Dosierungen
Verabreichung	1-2x täglich	Täglich bis jeden dritten Tag
Preis	Günstig	Teurer als Methadon

Quelle: SSAM Guidelines

# Indikation: Subutex® für wen?

## **Günstige Voraussetzungen:**

- Vergleichsweise stabile Situation bezüglich Drogenkonsum
- Kein regelmässiges Verlangen nach raschanflutenden psychotropen Substanzen
- Unerwünschte Nebenwirkungen unter Methadon
- Ablehnung von Methadon trotz notwendiger Substitutionsbehandlung
- Pat. in (re)integrativen Prozessen

## “Subutex-Patient”

Besonders geeignet bei opiatabhängigen Patienten mit:

⇒ **Depression / Dysphonie / Verstimmung**

⇒ **Arbeit**

⇒ **Weiterbildung**

⇒ **Fahrerlaubnis**

⇒ **Kinderwunsch**

⇒ **Nebenwirkungen unter Methadon**

- Libidoverlust
- Kopfschmerzen
- Schwitzen

# Also.....

Subutex ist zwar 10x so teuer, erweitert jedoch unsere therapeutischen Handlungsmöglichkeiten erheblich!!!

P.S.:

Warum ist es eigentlich so teuer???

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Erik La Serra  
Abteilung für Suchterkrankungen  
Klinik St.Pirminsberg

[erik.laserra@psych.ch](mailto:erik.laserra@psych.ch)