

# **Differenzierte opioidgestützte Behandlung**

—

## **Optionen für eine Individualisierung**

PD Dr. med. Marc Vogel, MScPH  
Bereich Abhängigkeitserkrankungen  
Psychiatrische Dienste Thurgau

Weiterbildung Fosumos  
Sargans 23.9.2020

# Interessenskonflikte

- Beratende Tätigkeit für Mundipharma Int. und Novartis
- Kongressunterstützung Mundipharma Int.
- Research Grant Novartis

# Inhalt

- Übersicht über verwendete Wirkstoffe
- Differenzierte Medikamentenwahl
- Wirkung
- Behandlungsfaktoren
- Nebenwirkungen
- Fazit

# Terminologie

- Begriff Substitution veraltet, irreführend und stigmatisierend
- Aktuell: Opioidagonistenbehandlung (OAT)
- Oder: opioidgestützte Behandlung (OGB)

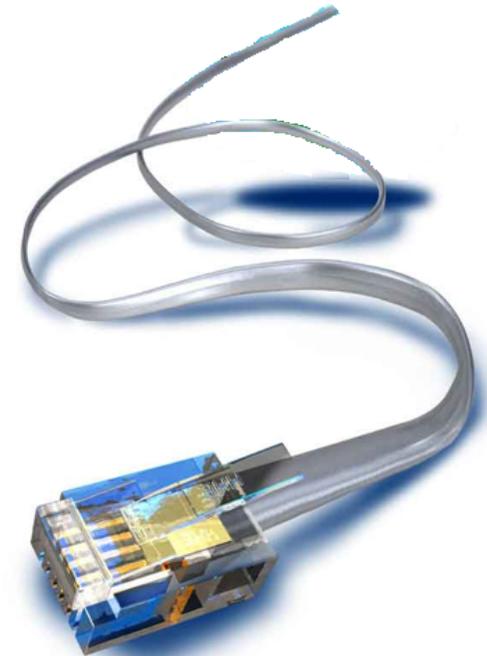
# Die erste Frage geht an Sie

In Ihrer hausärztlichen Praxis stellt sich der 31jährige Herr Maurer vor. Seit vier Jahren konsumiert er Heroin nasal und intravenös, ggl. auch Kokain und Alprazolam (Xanax). Er hat nun bemerkt, dass es zu Entzugerscheinungen kommt, wenn er kein Heroin einnimmt. In der Ihrerseits veranlassten Urinprobe sind Opiate und Benzodiazepine positiv. Wie gehen Sie weiter vor?

# Internetbasiertes dreisprachiges Referenzhandbuch

[www.praxis-suchtmedizin.ch](http://www.praxis-suchtmedizin.ch)

[https://praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/image:20180420\\_Diversifikationstabelle.pdf](https://praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/image:20180420_Diversifikationstabelle.pdf)



**Praxis Suchtmedizin Schweiz**  
**Praticien Addiction Suisse**  
**Medico e Dipendenze Svizzera**

[Über Praxis Suchtmedizin](#) | [Veranstaltungen](#) | [Links](#) | [Kontakt](#) | [help@](#)

Aktuelle Seite: [Home](#)

DE FR IT

Alkohol
Cannabis
Designerdrogen
Geldspiele
Heroin

Einleitung
<b>Erstbeurteilung Arzt</b>
OAT Start in 1 Konsultation
OAT Start in 2 Konsultationen
Indikationsstellung
<b>BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®)</b>
<b>DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®)</b>
<b>METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®)</b>
<b>LEVOMETHADON (L-Polamidon®)</b>
<b>SROM (Sevre Long®)</b>
Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln
Anmeldeformulare
Behandlungsvereinbarung
Beziehungsarbeit
Craving
Einlageblatt für Krankengeschichte
Entzug
Etiketten
Finanzielle Aspekte
Harmreduction
Hepatitis
HIV
Höheres Lebensalter

## Erstbeurteilung Arzt

### Der Patient erlebt sich als "Notfall" und möchte "sofort" mit einer OAT beginnen:

- Die medizinischen Risiken eines raschen Beginns sind verschwindend klein (vgl. [Indikationsstellung](#))
- Die Risiken eines fortgesetzten, v.a. intravenösen Konsums sind wesentlich grösser

Neben den

- allgemeinen Fragen, die sich der Arzt stellen soll:
  - Habe ich genügend Zeit für einen (weiteren) Suchtpatienten?
  - Habe ich mit diesem Patienten bereits eine belastende Vorgeschichte (Diebstahl / Gewalt in der Praxis; ausstehende Rechnungen? Mehrere Therapieabbrüche)?
  - Erachte ich den Patienten als bündnisfähig?
  - Kann ich mir eine therapeutische Beziehung vorstellen?
  - Was spricht allenfalls für eine ambulante oder stationäre abstinentorientierte Behandlung (Abklärung der Gründe)?
  - Welches sind die Vorerfahrungen des Patienten mit OAT (bei Erstverordnung braucht es mehr Infos und Abklärungen)?

sollen beim Wunsch nach einem sofortigen Therapiebeginn folgende Faktoren bedacht und in der KG dokumentiert werden:

- Gibt es starke Indizien für eine etablierte Abhängigkeit?
- Erhöht ein rascher Behandlungsbeginn die Chancen einer Therapieaufnahme und späteren Therapie Adhärenz?
- Gibt es plausible Gründe, keine abstinentorientierte Behandlung durchzuführen (z.B. fehlender Wunsch des Patienten, schnellstmögliche Stabilisierung als prioritäres Ziel)?
- Ist der Patient zum jetzigen Zeitpunkt (cave Atemdepression bei zusätzlicher Opioidgabe) nicht zu intoxikiert (Alkohol, Benzodiazepine; Orientierung, Bewegung/Motorik, Wachheitsgrad, Sprache)?

Falls diese 4 Fragen mehrheitlich bejaht werden können, sollte aus suchtmmedizinischer Sicht eine OAT in der ersten Konsultation begonnen werden:

- Falls die kantonale Gesetzgebung dies zulässt.
- Eine telefonische Anfrage bei Kantonsarzt lässt Doppelbezüge ausschliessen.

Ist auf Grund der Beantwortung oben erwähnter Fragen einen Schnellstart nicht möglich, kann alternativ dazu mit einem OAT Start in 2 Konsultationen begonnen werden.

Kant. Regelungen

Kantonsärzte

Suchtfachstellen

Strassenverkehrsämter

Motivierende  
Gesprächsführung

E-Learning

Kurzintervention

Infos für Apotheker

**FOSUMOS**

Praxis Suchtmedizin Schweiz  
Praticien Addiction Suisse  
Medico e Dipendenze Svizzera

**FOSUMIS**

FORUM SUCHTMEIZIN NORDWESTSCHWEIZ

**COROMA**

ticino( addiction)

**S•S•A•M**

hepatitis C

# MEDIKAMENTENWAHL in der opioidgestützten Behandlung?

## Wie machen wir das eigentlich?



**Medikamentenwahl in der OGB**  
**Das konnte man nicht immer, oder?**

- 1975: Revision des eidgenössischen Betäubungsmittelgesetzes
- 1976: erste opioidgestützte Substitutionsbehandlungen überwiegend mit **Methadon**, aber auch mit **Dihydrocodein** und vereinzelt **Buprenorphin** und **Morphinen**
- **Methadon hat sich als Goldstandard durchgesetzt** (obwohl bis heute nicht in der SL mit der Indikation Substitution aufgeführt)
- Andere altbekannte Opioide fanden erst in den letzten Jahren ihre Zulassung zur Substitutionsbehandlung



## Wahl des richtigen Medikaments The good, the bad and the ugly?

Es stehen heute mehrere  
Medikamente für die OAT zur Verfügung:

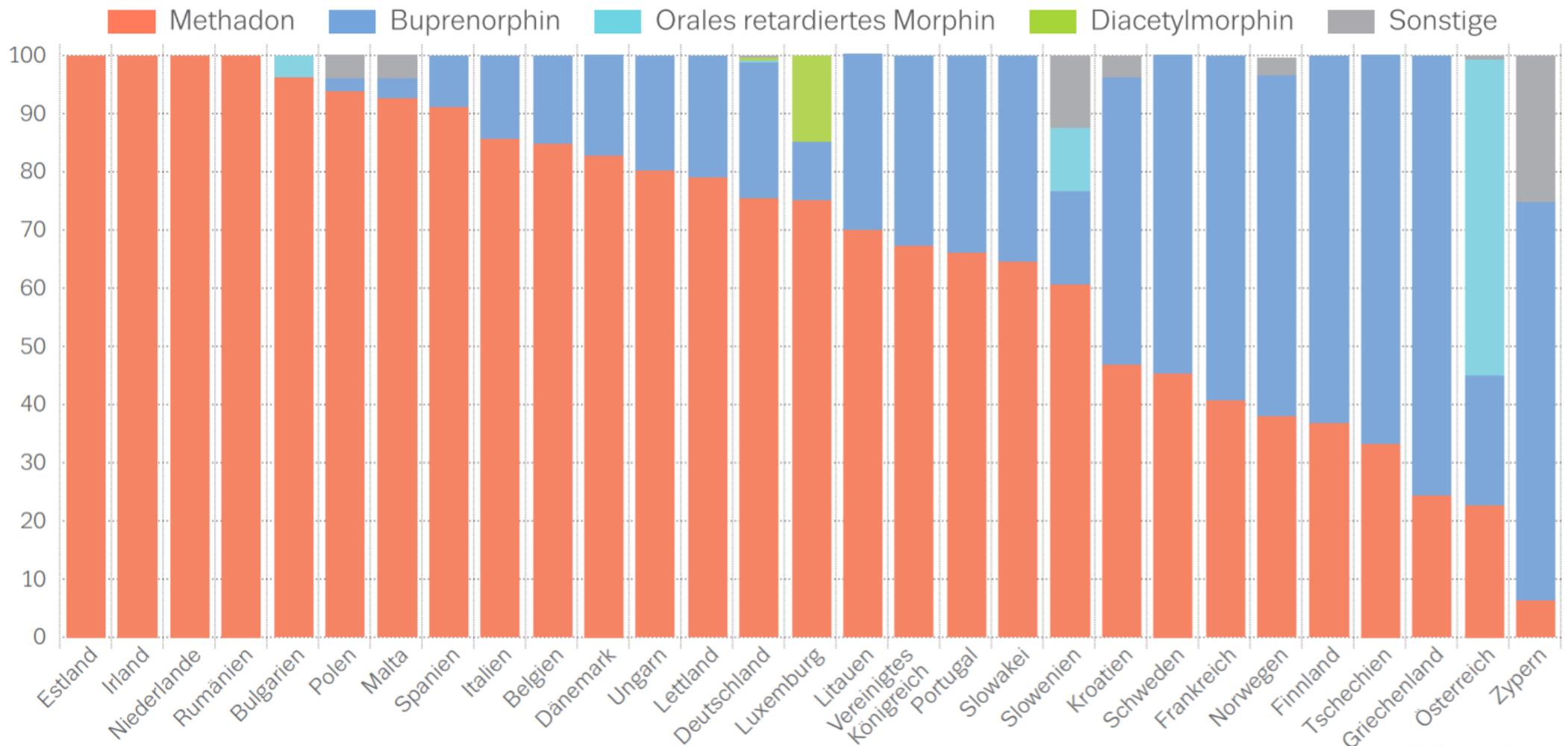
- **Methadon** (seit 1976)
- **Levomethadon** (seit 2015)
- **Buprenorphin** (seit 2000)
- **Buprenorphin/Naloxon** (seit 2017)
- **Retard. Morphine** (seit 2013)
- **Diacetylmorphin** (seit 1994/2009)
- **Hydromorphon** (nur CA)



<https://media.giphy.com/media/vaG6cg6OhyY7u/giphy.gif>

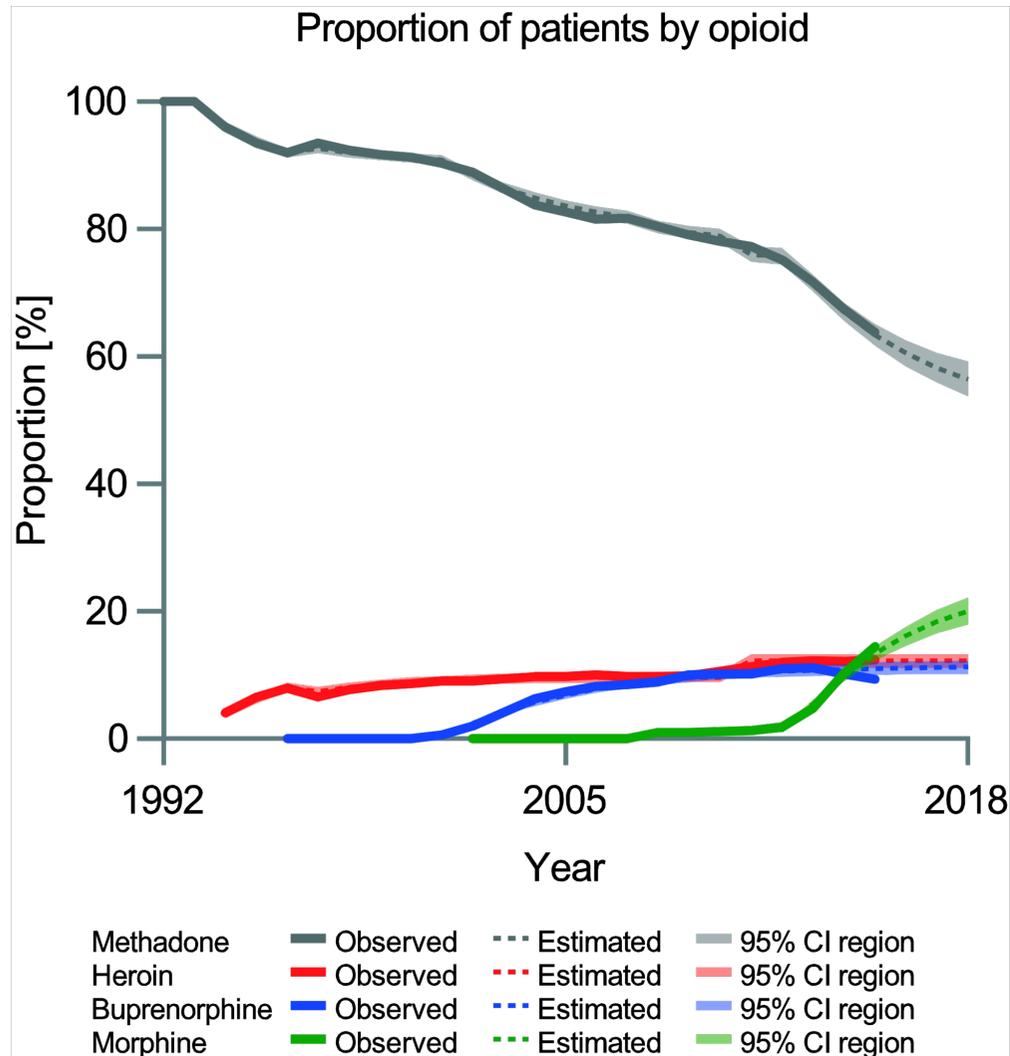
# Opioidagonisten in der OGB

## Eine rationale und evidenzbasierte Wahl?



## Anteil der verschiedenen Opiode in der OAT im Kanton Zürich

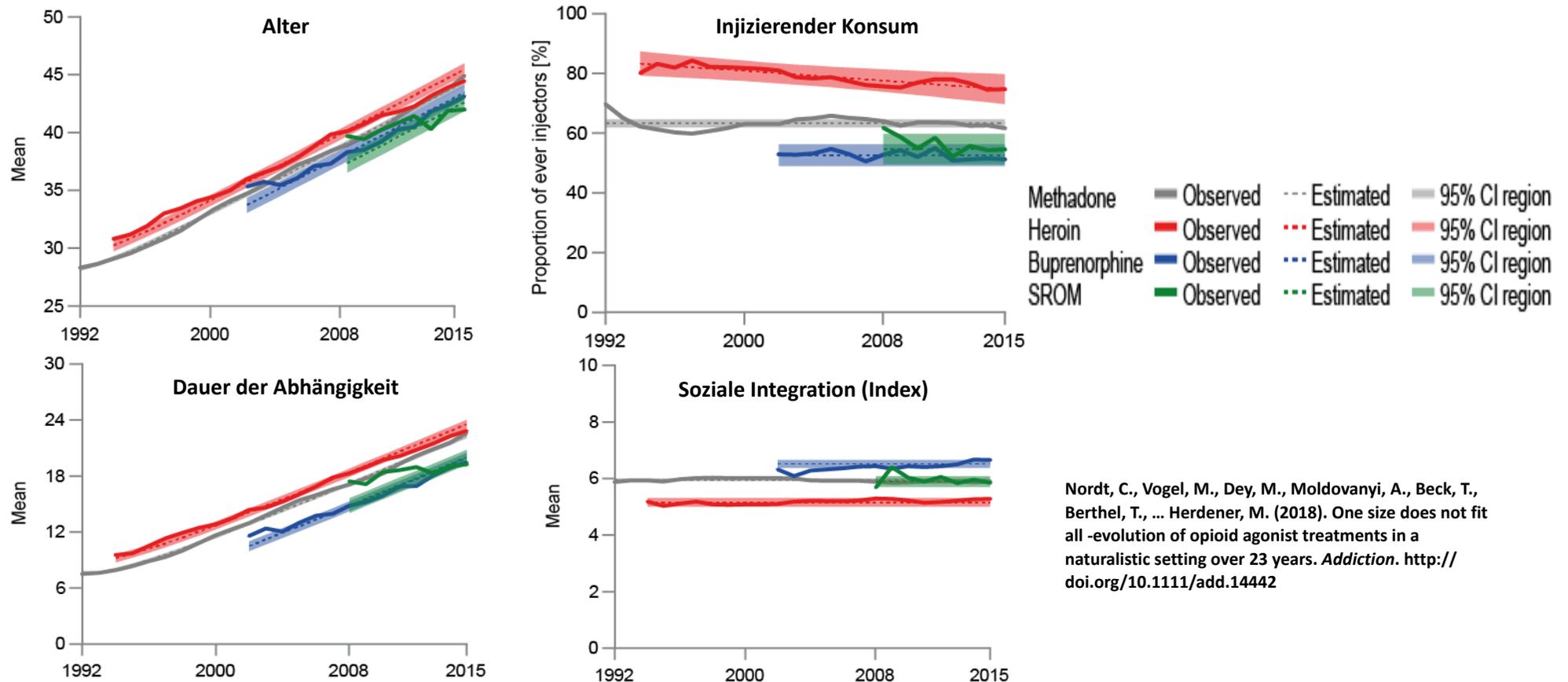
### Zunehmend diversifizierte Behandlung



Nordt, C., Vogel, M., Dey, M., Moldovanyi, A., Beck, T., Berthel, T., ... Herdener, M. (2018). One size does not fit all -evolution of opioid agonist treatments in a naturalistic setting over 23 years. *Addiction*. <http://doi.org/10.1111/add.14442>

# Unterscheiden sich die Patienten mit verschiedenen Agonisten? Zürich 1992-2015

- BUP: jünger als Methadonpatienten, häufiger männlich, bessere soziale Integration
- SR0M: jünger als Methadonpatienten, häufiger männlich
- Diaphin: im Vergleich zu Patienten mit anderen Substituten homogenste Gruppe, älter, häufiger injizierender Konsum, niedrigere soziale Integration



# Substanzwahl

## Wunsch nach rationalen Kriterien

- Wirkung
  - Behandlungsfaktoren
  - Nebenwirkungen
  - Aber: die zugelassenen Substanzen wirken auf Rezeptorebene unterschiedlich mit hoher interindividueller Varianz
  - **Wahl der Substitutionsmedikation ist eine klinische Entscheidung!**
  - **Wichtige Implikationen für unsere PatientInnengespräche!**
- ➔ **Was müssen wir über die Substitutionsbehandlung und die einzelnen Opioidagonisten wissen, damit wir angemessen behandeln können?**

# Nein, Sie müssen das nicht lesen können 😊

- **Wirkung**
- **Behandlung**
- **Nebenwirkungen**

## Differentielle Indikation der zugelassenen Substanzen in der Opioid-Agonisten-Therapie

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24 h retardiert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
<b>Wirkung</b>						
<b>Wirkung auf Konsum von Strassenheroin</b>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1-3</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>4</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1,4</sup>	- Bei adäquater Dosierung (> 16 mg) ausreichend <sup>3</sup> - Falls volle agonistische µ-Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>3</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>3</sup> - Falls volle agonistische µ-Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>3</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>4</sup> - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
<b>Retention</b>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1-3</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>4</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1,4</sup>	- Bei adäquater Dosierung (> 16 mg) ausreichend <sup>3</sup> - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase <sup>3</sup>	- Bei adäquater Dosierung (> 16 mg) ausreichend <sup>3</sup> - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase <sup>3</sup>	- Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>4</sup> - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
<b>Therapieresistente Patienten</b>	- Keine Vorteile beschrieben	- Keine Vorteile beschrieben	- Keine Vorteile beschrieben	- Keine Vorteile beschrieben	- Keine Vorteile beschrieben	- Effektiv bei Patienten mit anhaltendem Beikonsum unter Behandlung mit anderen Substanzen oder abgebrochenen Therapien <sup>6</sup>
<b>Antidepressive/Anxiolytische Wirkung</b>	- Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin - Möglicherweise Vorteile gegen Levomethadon, Mechanismus unklar <sup>9-10</sup>	- Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln <sup>11</sup>	- Evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar <sup>9,12</sup>	- Evtl. Vorteile gegenüber Methadon <sup>10</sup> , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert <sup>13</sup>	- Evtl. Vorteile gegenüber Methadon <sup>10</sup> , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert <sup>13</sup>	- Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon <sup>11</sup>
<b>Behandlung</b>						
<b>Galenik</b>	- p.o. (Trinklösung/Tabletten) <sup>3</sup>	- p.o. (in CH nur Trinklösung) <sup>3,4</sup>	- Kapseln <sup>4</sup>	- Sublingualtabletten <sup>6</sup>	- Sublingualtabletten <sup>7</sup>	- Ampullen, Tabletten IR/SR <sup>6</sup>
<b>Einnahmefrequenz</b>	- Mind. einmal täglich	- Mind. einmal täglich	- Mind. einmal täglich	- Einmal täglich bis alle drei Tage	- Einmal täglich bis alle drei Tage	- Bei Monotherapie mind. zwei- bis dreimal täglich
<b>Preis</b>	- Sehr günstig (Tagestherapiekosten bei 100 mg/d Tbl. 6 CHF, bei flüssiger Form ca. 2 CHF)	- Sehr günstig (Tagestherapiekosten bei 50 mg/d ca. 2 CHF)	- Teuer (Tagestherapiekosten bei 1000 mg/d ca. 14 CHF)	- Teuer (Tagestherapiekosten bei 24/6 mg/d ca. 13 CHF)	- Teuer (Tagestherapiekosten bei 24/6 mg/d ca. 13 CHF)	- Teuer (Tagestherapiekosten bei IR Tbl. 800 mg/d ca. 12 CHF), insb. auch Setting
<b>Eindosierung</b>	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche <sup>1,4</sup> - CAVE: Kumulationsgefahr => «start low – go slow»: interindividuelle Pharmakokinetik und -dynamik <sup>1,4</sup>	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche <sup>1,4</sup> - CAVE: Kumulationsgefahr => «start low – go slow»: interindividuelle Pharmakokinetik und -dynamik <sup>1,4</sup>	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche <sup>4</sup>	- Komplex: nach 3 - 4 Tagen abgeschlossen - Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung - Berner Methode evtl. mit Vorteilen <sup>14,15</sup>	- Komplex: nach 3 - 4 Tagen abgeschlossen - Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung - Berner Methode evtl. mit Vorteilen <sup>14,15</sup>	- Komplex - Spezialisierten Zentren vorbehalten <sup>6</sup>
<b>Medikamenten-Interaktionen</b>	- Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente <sup>1,4,16,17</sup>	- Geringer als Methadon-Racemat <sup>1,17,18,4</sup>	- Gering (Glucuronidierung) <sup>1,4</sup>	- Gering (Dealkylierung) <sup>1,4</sup>	- Gering (Dealkylierung) <sup>17</sup>	- Gering (Deacetylierung) <sup>1,4</sup>
<b>Interindividuelle Variabilität</b>	- Hoch <sup>1,16,17,4</sup>	- Weniger als Methadon <sup>19,4</sup>	- Gering <sup>1,4</sup>	- Gering <sup>1,4</sup>	- Gering <sup>17</sup>	- Gering <sup>1,4</sup>
<b>Niereninsuffizienz</b>	- Wenig Kumulationsgefahr	- Wenig Kumulationsgefahr	- Kumulationsgefahr	- Keine Kumulationsgefahr	- Keine Kumulationsgefahr	- Kumulationsgefahr
<b>Leberzirrhose</b>	- Vorsicht bei Dosisänderungen - Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	- Vorsicht bei Dosisänderungen - Da die Langzeitwirkung auch von der Proteinbindung abhängt, kann die Anflutung rascher sein und die Wirkung kürzer anhalten, so dass eine Aufteilung der Dosis auf 2 Gaben pro Tag sinnvoll sein kann	- Keine Schwierigkeiten zu erwarten	- Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich <sup>9</sup>	- Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich <sup>7</sup> - Möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v. a. von Naloxon erreicht werden - Kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung <sup>7</sup>	- Evtl. vorteilhaft



Günstig



Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig



Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

[Strasser, Hämmig, Beck & Vogel 2018]

# Wirkung

# Outcome und Erfolgsraten verschiedener Therapien

Behandlungsverbleib und/oder Reduktion oder Sistierung des illegalen Opioidgebrauchs nach 52 Wochen

- **Entzug** allein 5-20%
- Abstinenzorientierte **Psychosoziale Ansätze** 5-30%
- **OGB**
  - Methadon: 50-80%
  - Buprenorphin: 40-60%
  - Slow-release Morphin: 88%<sup>1</sup>
  - Diacetylmorphin: 67-82%<sup>2</sup>
- **Antagonistenbehandlung**
  - Naltrexon oral 10-30%
  - Naltrexon Depot 45%<sup>3</sup>



<https://upload.wikimedia.org>

<sup>1</sup>nach 22 Wochen <sup>2</sup>in therapierefraktären Patienten <sup>3</sup>russische Studie

Beck et al., 2014; Hser et al, 2013; Kreek et al. 1996, 2001, 2004, 2006; Krupitsky et al., 2013; Mattick et al., 2014; SAMHSA 2005; Vogel et al., 2016

# Zurück zu Fall 1

## Herr Maurer\*, 31-jährig

- Sie stellen die Diagnose einer Opioidabhängigkeit (Toleranzentwicklung, Entzugerscheinungen, Kontrollverlust liegen gesichert vor)
- Sie empfehlen dem Patienten den Beginn einer OGB mit Methadon, worauf er sich einlässt.
- Mit welcher Dosis starten Sie?
- Worauf müssen Sie noch achten?
- Welche Untersuchungen braucht es noch?

# OAT - Start in einer Konsultation

Start in einer Konsultation<sup>1</sup>; Zeitbedarf etwa 20 min. Geeignet für Ärzte, die in der Verschreibung einer OAT routiniert sind.

Eigene Notizen in KG oder Einlageblatt Krankengeschichte

## 1. Konsultation

Patient wünscht **sofort OAT**  
-> Motivation in der KG festhalten



Erstbeurteilung Arzt  
Information, Wahl des Opioidagonisten



- Kontakt aufrechterhalten
- andere Lösung suchen
- Zusammenarbeit mit Suchtfachstelle
- Somatik: Harmreduction: HIV / Hepatitis Status (Minimallabor); Hep. C Info; Hep A/B Impfung; Verhütung; Safe Sex

Information an Patient (ev. MPA)

- Infoliste Patient:
  - Methadon
  - Levomethadon
  - SROM
  - Buprenorphin
- Behandlungsvereinbarung
- Anmeldung Kantonsarzt: OAT und weitere verschreibungspflichtige psychotropische Substanzen
- Info MPA bzw. Apotheke (Rezept)
- Therapiestart mit:
  - 20 - 30 mg Methadon oder
  - 15 mg Levomethadon oder
  - 200 mg SROM oder
  - 2 mg / 8 mg Buprenorphin (Bup. nur, falls erste Entzugserscheinungen festzustellen sind)
- Einnahme unter Sichtkontrolle
- bei Bedarf weitere:
  - 20 mg Methadon oder
  - 10 mg Levomethadon oder
  - 200 mg SROM nach minimal 4 Std.



Alkohol
Cannabis
<b>Designerdrogen</b>
Geldspiele
Heroin
Einleitung
Erstbeurteilung Arzt
OAT Start in 1 Konsultation
OAT Start in 2 Konsultationen
Indikationsstellung
<b>BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®)</b>
<b>DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®)</b>
<b>METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®)</b>
<b>LEVOMETHADON (L-Polamidon®)</b>
<b>SROM (Sevre Long®)</b>
Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln
Anmeldeformulare
Behandlungsvereinbarung
Beziehungsarbeit
Craving
Einlageblatt für Krankengeschichte
Entzug
Etiketten
Finanzielle Aspekte
Harmreduction
Hepatitis
HIV
Höheres Lebensalter
Komorbidität
Kontrazeption
Langzeit-OAT
Minimallabor / EKG
Nachweisbarkeit
Naltrexon
OAT im Freiheitsentzug
OAT im Spital
OAT in stationären Drogentherapien
OAT und Arbeitsfähigkeit
OAT und Interkulturalität
OAT und Reisen
Opioidüberdosierung / Opioidintoxikation
Rapid Addiction Profile (RAP)
Rezeptur
Rückfall / Vorfall
Schmerztherapie und OAT
<b>Schwangerschaft</b>
Somatostatus

# OAT - Start in 2 Konsultationen

Wird Ärzten empfohlen, die wenig Routine mit der Verschreibung einer OAT haben. Ermöglicht Rücksprache mit einer suchtmmedizinisch erfahrenen Fachperson.

Zeitbedarf etwa 2 x 30 - 45 min

Eigene Notizen in KG oder Einlageblatt für Krankengeschichte

## 1. Konsultation

Patient wünscht OAT  
-> Motivation in der KG festhalten



Erstbeurteilung Arzt zur Indikation?  
Methadon, Levomethadon, SROM oder Buprenorphin?



- Kontakt aufrechterhalten
- andere Lösung suchen (z.B. Heroinprogramm)
- Zusammenarbeit mit Suchtfachstelle
- Somatik: Harmreduction --> HIV; Hepatitis Status (Minimallabor); Hep. C Info; Hep A/B Impfung; Verhütung; Safe Sex



- Basisuntersuchung:
  - Somatostatus
  - Minimallabor
  - EKG
  - Psychiatrische Komorbidität
  - Soziale Situation



- Kontraindikation:
  - Methadon
  - Levomethadon
  - SROM
  - Buprenorphin
  - Konform zu kant. Weisungen?



Schweregrad der Suchtkrankheit?  
Score: Rapid Addiction Profile



Zusammenarbeit mit Suchtfachstelle/Psychiater/Infektiologie oder anderer spezialisierten Behandlungszentren (z.B. Heroingestützte Behandlung)

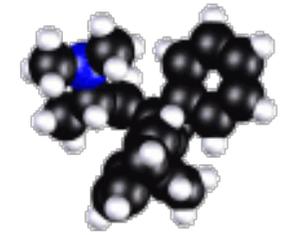
Anmeldung Kantonsarzt: OAT und weitere verschreibungspflichtige psychotropische Substanzen  
Finanzielle Aspekte

## 2. Konsultation

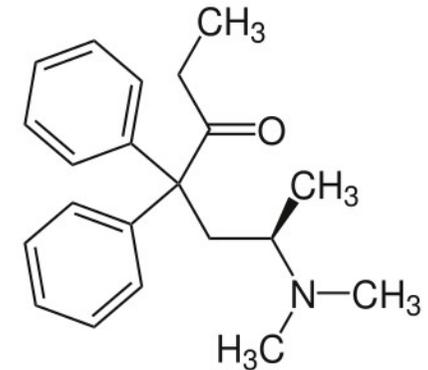
Mit Patient OAT Infoliste:  
- Methadon  
- Levomethadon

# Goldstandard Methadon

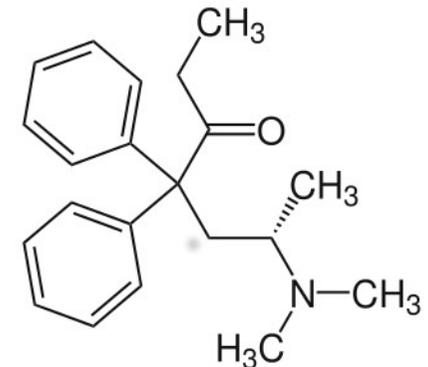
## Wie gut ist das Medikament wirklich?



- Methadon stellt in der Substitution auch heute noch den Goldstandard dar
- Methadon ist effektiv und hat sich bestens bewährt
- Methadon ist mit Abstand am besten erforscht
- Sehr kostengünstig
- Klinisches Vorgehen: Nach positiver Urinprobe und bei nicht-intoxiziertem Patienten Beginn mit 20-30 mg Methadon unter Sicht
- Bei Bedarf nach frühestens 4 Stunden erneute Gabe von 10-20 mg Methadon



Levomethadon (L-Methadon oder (R)-Methadon)



Dextromethadon (D-Methadon oder (S)-Methadon)

Alkohol

Cannabis

Designerdrogen

Geldspiele

Heroin

Einleitung

Erstbeurteilung Arzt

OAT Start in 1 Konsultation

OAT Start in 2 Konsultationen

Indikationsstellung

BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®)

DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®)

METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®)

Abgabemodalitäten

Aufklärung über Toleranzabnahme

EKG: QT - Verlängerung durch Methadon

Fast metabolizer

Festlegung Startdosis

Infoliste für Patienten mit Methadon

Interaktionen mit Methadon

Kontraindikationen

Kumulation

Nebenwirkungen

Stationärer Entzug

LEVOMETHADON (L-Polamidon®)

SROM (Sevre Long®)

Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln

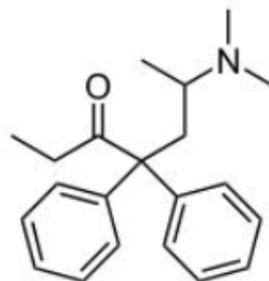
# Methadon als Substanz

- Methadon (Ketalgin®, Methadon Streuli®) ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid (chemisch heterogene Gruppe halbsynthetischer und synthetischer Substanzen, die morphinartige Eigenschaften aufweisen und an Opioidrezeptoren wirksam sind) mit starker schmerzstillender Wirksamkeit
- Methadon ist reiner Agonist am  $\mu$  (Mü)-Opioid-Rezeptor und am  $\chi$  (Kappa)-Opioid-Rezeptor
- Es hat als Medikament zur Behandlung der Opioidabhängigkeit im Rahmen der OAT seine Wirksamkeit bewiesen und wurde deshalb 2005 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen

## Chemie

- Methadon ist ein Razemat, ein Gemisch aus zwei spiegelbildlichen Molekülen, sogenannten Enantiomeren, die zu gleichen Anteilen mit je 50 Prozent vorliegen
- Levomethadon (linksdrehend) ist das wirksame R(-) Enantiomer. Das S(+)-Enantiomer Dextromethadon (rechtsdrehend) hat nur 1/50 der analgetischen Wirkung und keine für die OAT benötigte Effekte

Strukturformel:



Summenformel:  $C_{21}H_{27}NO$

## Pharmakokinetik

- Die Opioidagonistenwirkung setzt ein bis zwei Stunden nach der oralen Gabe ein und hält bei Einmalgabe sechs bis acht Stunden an.
- Bei wiederholter Gabe ist die Wirkdauer durch das Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichts ca. 24 Stunden.
- Methadon darf bei Schwangeren oder stillenden Müttern nur unter strenger Indikationsstellung und ärztlicher Überwachung angewendet werden, ist aber

Kant. Regelungen

Kantonsärzte

Suchtfachstellen

Strassenverkehrsämter

Motivierende Gesprächsführung

E-Learning

Kurzintervention

Infos für Apotheker

FOSUMOS

Praxis Suchtmedizin Schweiz  
Praticien Addiction Suisse  
Medico e Dipendenze Svizzera

FOSUMIS

FOSUMNW  
FORUM SUCHTMEDIZIN NÖRDBWESTSCHWEIZ

COROMA

ticino(addiction)

S.S.A.M.

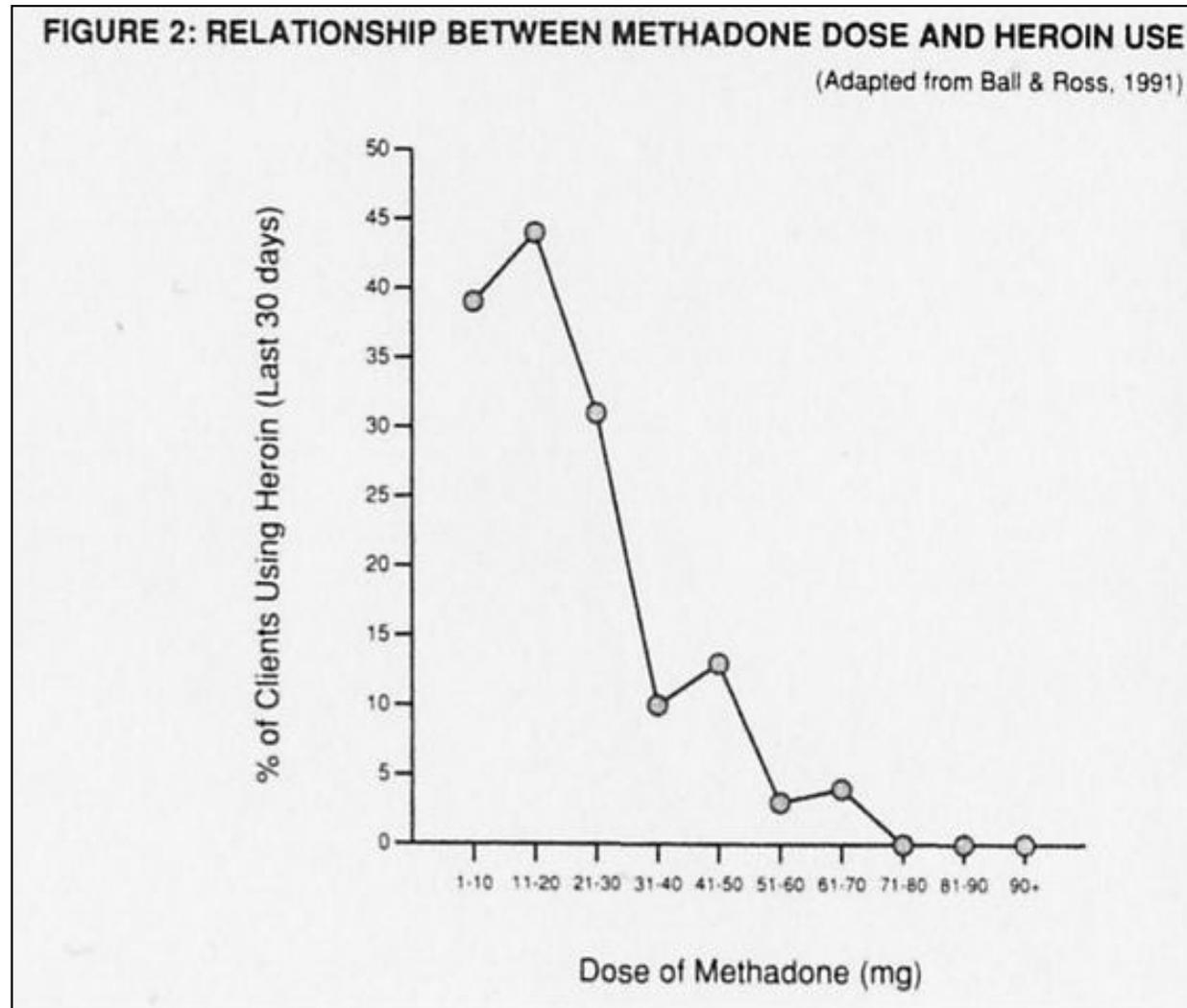
hepatitis C

## **Klinischer Fall 1**

### **Herr Maurer\*, 31-jährig**

- Herr M. erscheint zuverlässig täglich zur Abgabe der Medikation.
- Sie steigern die Dosis gemäss den Empfehlungen um 10 mg Methadon täglich.
- Wie erkennen Sie die Zieldosis?

# Eine adäquate Dosierung ist für den Therapieerfolg entscheidend!



# Adäquate Dosis i.d.R. $\geq 70\text{mg!}$

- Analog zur Dosierung mit anderen Medikamenten, gibt es individuell enorme Dosierungsunterschiede [Eap et al., 2000]. Die adäquate Dosierung ist dann erreicht, wenn der Patient **kein Craving** nach Heroin mehr verspürt, **ohne aber sediert** zu sein. Das Fehlen von Entzugssymptomen allein ist nicht ausreichend!
- Obwohl die perorale Dosierung in den 90er Jahren gestiegen ist, dosieren viele Einrichtungen weiterhin bei einem gewichtigen Anteil der PatientInnen niedriger als 60 mg/d. [Metaanalyse Methadon CH, Rehm & Uchtenhagen, 2001]
- Je höher die Dosierung, desto höher die Haltequoten, desto bessere Behandlungsergebnisse [Christen et al., 1996, Liechti et al., 2000; Quammou Lewis et al., 1996]
- Dosissenkungen zur „Motivationsprüfung“ sind kompletter Unfug und unethisch!



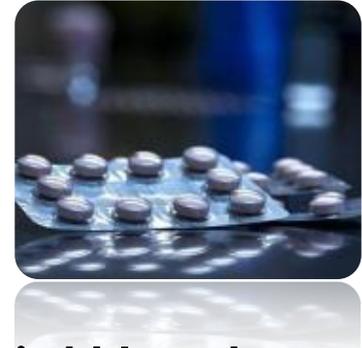
## Klinischer Fall 1

### Herr Maurer\*, 31-jährig

- Sie dosieren die Methadondosis auf 110 mg/d auf
- Im Verlauf stellt sich der Patient immer wieder aufgrund von Abszessen und Thrombophlebitiden bei Ihnen vor
- Er fragt wiederholt bei Ihnen und auf dem Notfall nach einer Verschreibung von Xanax oder Dormicum
- Eine von Ihnen initiierte stationäre (Teil-) Entzugsbehandlung wird von der Klinik beendet, da der Patient das flüssige Methadon im Mund geschmuggelt und anschliessend auf der Toilette injiziert hat
- Welche Möglichkeiten haben Sie?

## Klinischer Fall 1

### Herr Maurer, 31-jährig



- **Rückblickend und in den Gesprächen mit dem Patienten wird klar, dass er auf eine rasche Anflutung der Opioide nicht verzichten kann.**
- Es besteht die Indikation für eine Heroingestützte Behandlung mit Diacetylmorphin –intravenös (>18 Jahre, seit 2 Jahren bestehende Opioidabhängigkeit, mind. 2 gescheiterte Therapieversuche, gesundheitliche oder soziale Folgeschäden)
- **Der Patient hat Glück, dass er in der Nähe einer der Behandlungsstellen lebt, wo er seither weitgehend problemlos behandelt wird**
- **Interessante Fragestellung:**  
Welche Rolle spielt die Anflutungsgeschwindigkeit bzw. das dabei erlebte subjektive Empfinden für den Behandlungserfolg?

# Diacetylmorphin

- Diacetylmorphin bietet eine **wichtige Alternative** zu anderen Substituten.
- Diacetylmorphin stellt zur Zeit die einzige Behandlungsmöglichkeit dar, die eine **rasche Anflutung** mit Wahrnehmung eines „Highs“ zulässt.
- Die stark reglementierte und kontrollierte Verabreichung von Diacetylmorphin ist **nur in dafür spezialisierten Zentren** zugelassen.
- Diese Behandlungsmöglichkeit steht somit **nicht flächendeckend** zur Verfügung.

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## WIRKUNG

- **Wirkung auf Konsum von Strassenheroin**
  - Alle zugelassenen Substitute zeigen ausreichende Wirkung
- **Behandlungsretention**
  - Vor allem in der Eindosierungsphase zeigen die Buprenorphin-Präparate bei flexibler Dosierung etwas schlechtere Ergebnisse
- **Therapieresistente Patienten**
  - Die Heroingestützte Behandlung ist bei Patienten mit anhaltendem Beikonsum unter Behandlung mit anderen Substanzen oder abgebrochenen Therapien besonders effektiv
- **Antidepressive/Anxiolytische Wirkung**
  - Methadon weist möglicherweise Nachteile auf gg. Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin, möglicherweise Vorteile gg. Levomethadon, Mechanismus unklar

## Fazit

### Diversifikation bezogen auf die Wirkung

- Alle für die Substitution zugelassenen Opioidagonisten sind von der Wirkung her etwa gleichwertig für eine Substitutionsbehandlung geeignet.
- In der Praxis zählt der klinische Einzelfall!
- Bei fortgeführtem regelmässigem Beikonsum trotz adäquater Dosierung des Substituts muss ein Wechsel des Opioidagonisten erwogen werden.
- Bei therapieresistenten Fällen ist eine Heroingestützte Behandlung indiziert.
- Bei Patienten, die mit Methadon oder Levomethadon substituiert werden und zu Depressionen oder dysthymen Zuständen neigen, sollte im gemeinsamen Gespräch zumindest über Möglichkeit einer Umstellung auf Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon oder retardierte Morphine gesprochen werden.

# Nebenwirkungen

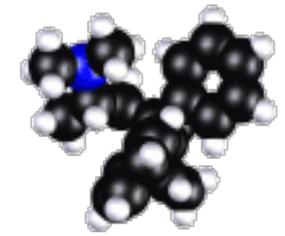
## Klinischer Fall 2

### Frau Schmid, 45-jährig

- Frau Schmid befindet sich schon länger in Ihrer OGB. Bei einer Dosis von 110 mg Methadon/d hat sie sich insgesamt gut stabilisieren können und den Konsum von Heroin und anderen Substanzen vollständig sistiert.
- Im Verlauf zeigten sich komorbide Störungen in Form einer kombinierten PS mit histrionischen und narzisstischen Zügen sowie einer rez. depressiven Störung. Sie etablierten folgende Medikation, unter denen sich die Symptomatik besserte:
  - Methadon 1%-Lösung 110 mg                      1 – 0 – 0 – 0
  - Quetiapin 25mg Tbl.                                0 – 0 – 0 – 1
  - Venlafaxin 150mg Kps.                            1 – 0 – 0 – 0
- In dem von Ihnen gemäss den Empfehlungen durchgeführten EKG zeigt sich allerdings eine QTc-Zeit von 503 ms. Welche Möglichkeiten haben Sie?

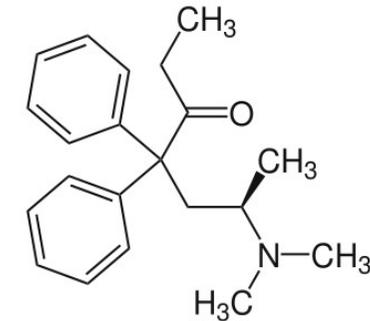
# Goldstandard Methadon

## Wie gut ist das Medikament wirklich?

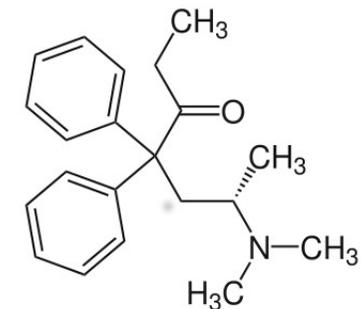


- Methadon stellt in der Substitution auch heute noch den Goldstandard dar
- Methadon ist effektiv und hat sich bestens bewährt
- Methadon ist mit Abstand am besten erforscht
- Sehr kostengünstig
- **Im Vergleich zu anderen Substituten ungünstigeres Profil bezüglich UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkungen), insbesondere:**
  - Methadon-Interaktionen CYP P450
  - QTc-Zeit-Verlängerung
  - Ultra rapid Metabolizer unter Methadon

➤ **Ein Grund, generell von Methadon auf „neue Substitute“ umzustellen?**



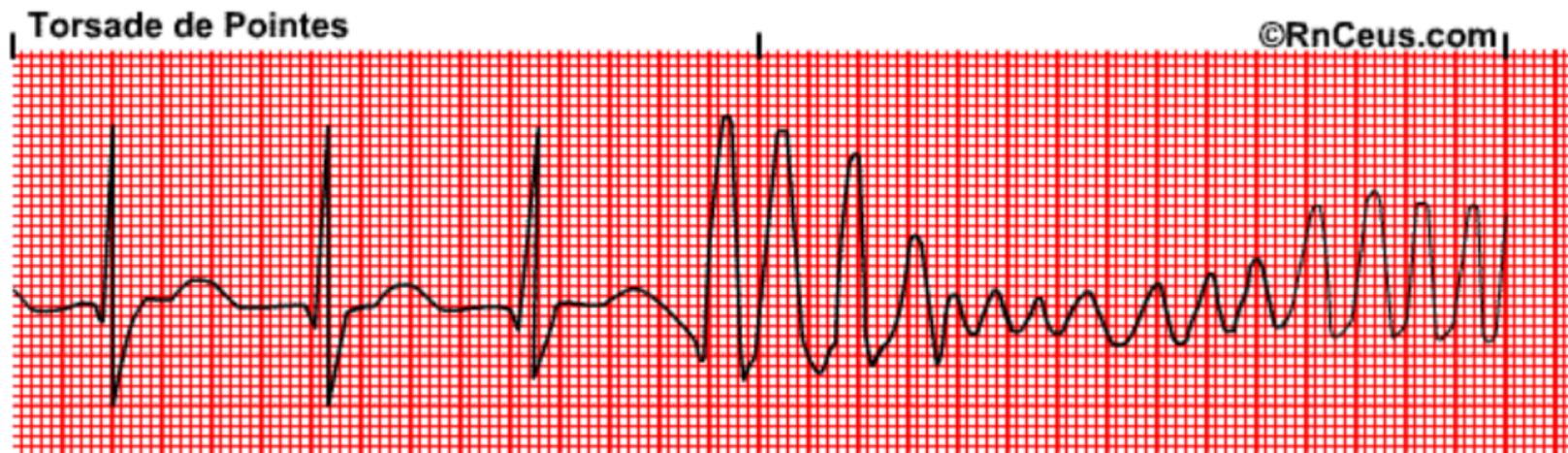
Levomethadon (L-Methadon oder (R)-Methadon)



Dextromethadon (D-Methadon oder (S)-Methadon)

## QTc-Zeit Verlängerung unter Methadon Risiko für Torsade-de-pointes-Arrhythmien

- > Paroxysmal – (Beginn und Ende erfolgen plötzlich)
- > Übergang in ein Kammerflimmern in 10 bis 20 Prozent der Fälle
- > Ab einem Wert von  $> 500$  ms oder ab einer Erhöhung der QTc-Zeit um 60 ms.



## Klinischer Fall 2

### Frau Schmid, 45-jährig



- ☑ Zahlreiche Medikamente (und Drogen, z.B. Kokain) verlängern die kardiale Repolarisation und können Auslöser eines erworbenen Long-QT-Syndroms (LQTS) sein
- Quetiapin gestoppt und Venlafaxin ausgeschlichen
- QTc-Zeit Verlängerung bleibt bestehen: 506 ms
- Indikation für eine Umstellung gegeben. Welches Opioid kommt in Frage?

## Klinischer Fall 2

### Frau Schmid, 45-jährig



- ☑ Zahlreiche Medikamente (und Drogen, z.B. Kokain) verlängern die kardiale Repolarisation und können Auslöser eines erworbenen Long-QT-Syndroms (LQTS) sein
- Quetiapin gestoppt und Venlafaxin ausgeschlichen
- QTc-Zeit Verlängerung bleibt bestehen: 506 ms
- Indikation für eine Umstellung gegeben. Welches Opioid kommt in Frage?
- SROM, Buprenorphin, L-Polamidon

## Klinischer Fall 2

### Frau Schmid\*, 45-jährig

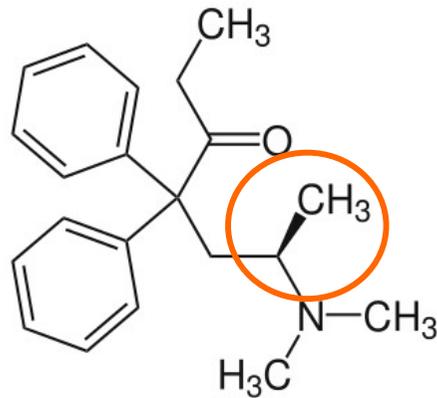


- Patientin möchte am liebsten weiterhin Methadon verschrieben bekommen.
- Vorschlag: Umstellung auf Levomethadon

# Levomethadon (L-Polamidon<sup>®</sup>)

## > L-Methadon

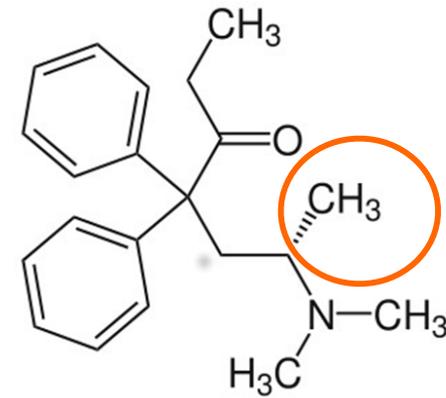
- Analgesie
- Anti-Tussivum
- Keine relevante QTc Verlängerung



Levomethadon oder L-Methadon oder (R)-  
Methadon

## > D-Methadon

- Kaum Analgesie
- Anti-Tussivum
- **QTc Verlängerung möglich**



Dextromethadon oder D-Methadon oder (S)-  
Methadon

## Klinischer Fall 2

### Frau Schmid, 45-jährig



- Nach einigen Aufklärungsgesprächen ist Pat. davon überzeugt, dass sie auf dieses Medikament umstellen möchte
  - ↳ **Umrechnungsfaktor 2:1**
    - Ausgangsdosis: Methadon 110 mg/d
    - Umrechnung  $110 : 2 = 55$
    - Neu: Levomethadon 55 mg/d
- Problemlose Umstellung von einem Tag auf den anderen
- Pat. ist mit der Dosierung zufrieden, reduziert in der Folge auf 50 mg
- Normalisierung der QTc-Zeit im EKG : 453 ms

## Levomethadon - Fazit

- Levomethadon wirkt klinisch gleich wie Methadon, zeigt aber ein **günstigeres Nebenwirkungsprofil**
- Unter Levomethadon wird die Hälfte des bisher verschriebenen Methadons benötigt; **Umrechnungsfaktor 2:1** (in Milligramm!)
- Nach erfolgter Umstellung kann eine **Fein-Justierung der Dosis** notwendig werden.
- **KK-Limitatio in der Schweiz, aber nicht in D:** Zugelassen beim Vorliegen eines erhöhten Risikos für durch *QTc-Verlängerung* induzierte Herzrhythmusstörungen oder aufgrund der *Substanzbelastung bei Hochdosierung* von Methadon-Razemat (> 100 mg pro Tag) oder *starken Nebenwirkungen* unter Methadon-Razemat.
- Leider steht in der Schweiz bis dato nur eine Trinklösung zur Verfügung, **keine Tbl.**; in D sind Tabletten in 5 mg, 20 mg und 30 mg erhältlich

Alkohol

Cannabis

Designerdrogen

Geldspiele

Heroin

Einleitung

Erstbeurteilung Arzt

OAT Start in 1 Konsultation

OAT Start in 2 Konsultationen

Indikationsstellung

BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®)

DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®)

METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®)

LEVOMETHADON (L-Polamidon®)

Abgabemodalitäten

Aufklärung über Toleranzabnahme

EKG: QT - Verlängerung durch Levomethadon

Fast metabolizer

Festlegung Startdosis

Infoliste für Patienten mit Levomethadon

Interaktionen mit Levomethadon

Kontraindikationen

Kumulation

Levomethadon versus Methadon

Nebenwirkungen

Stationärer Entzug

SROM (Sevre Long®)

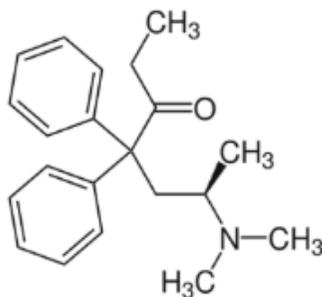
# Levomethadon als Substanz

- Levomethadon (L-Polamidon®) ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid (chemisch heterogene Gruppe halbsynthetischer und synthetischer Substanzen, die morphinartige Eigenschaften aufweisen und an Opioidrezeptoren wirksam sind) mit starker schmerzstillender Wirksamkeit.
- Es ist ausschliesslich als Lösung zum Einnehmen erhältlich, die Konzentration beträgt 5mg/ml und ist damit doppelt so wirksam wie Methadon.
- Durch die tiefere Dosierung kann es in Folge zu einer besseren Verträglichkeit und zu einem geringeren Interaktionspotential kommen.
- Levomethadon ist ein reiner Agonist am  $\mu$  (Mü)-Opioid-Rezeptor und am  $\chi$  (Kappa)-Opioid-Rezeptor.
- Es hat als Heroin-Ersatzstoff im Rahmen von OAT seine Wirksamkeit bewiesen und ist in der Schweiz seit 2015 zur OAT von opioidabhängigen Patienten zugelassen.

## Chemie

- Levomethadon ist das wirksame R(-)-Enantiomer von Methadon, einem Razemat (Gemisch aus zwei spiegelbildlichen Molekülen, sogenannten Enantiomeren, die zu gleichen Anteilen mit je 50 Prozent vorliegen).
- Das S(+)-Enantiomer Dextromethadon (rechtsdrehend) hat nur 1/50 der analgetischen Wirkung und keine substituierenden Effekte.

Strukturformel:



## Limitatio

Ein verschreibender Arzt muss beachten, dass mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt ist, damit Schwierigkeiten bei der Übernahme der Krankheitskosten durch die Krankenkasse vermieden werden.

- Starke Nebenwirkungen unter Methadon-Razemat

Kant. Regelungen

Kantonsärzte

Suchtfachstellen

Strassenverkehrsämter

Motivierende Gesprächsführung

E-Learning

Kurzintervention

Infos für Apotheker

FOSUMOS

Praxis Suchtmedizin Schweiz  
Praticien Addiction Suisse  
Medico e Dipendenza Svizzera

FOSUMIS

FOSUMNW  
FORUM SUCHTMEDIZIN NORDWESTSCHWEIZ

COROMA

ticino(addiction)

S.S.A.M.

hepatitis

## Klinischer Fall 3

### Herr Wigger\*), 48-jährig

- Ehemaliger Forstpraktiker und heutiger IV-Rentner, Einzelgänger, kaum Hobbies
- Mutter früh verstorben; Vater schwer alkoholabhängig
- 19-jährig erstmalig Heroinkonsum im Heim mit rascher Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung.
- Zunehmende Vermeidung gesellschaftlicher Zusammenkünfte, auffällige Zurückgezogenheit. Neben Opioidabhängigkeit Diagnosen einer sozialen Phobie und Panikstörung mit agoraphobem Vermeidungsverhalten.
- 1995 Beginn einer Substitution mit Methadon, nach drei erfolglosen Entzugsbehandlungen. Seither in Substitutionsgeschützter Behandlung mit psychosozialen und psychiatrischen Gesprächen.

\*) alle Namen in der Präsentation geändert

## **Klinischer Fall 3**

### **Herr Wigger, 48-jährig**

- Im Dezember 2018 Angabe zunehmender Schmerzen in der Magengegend, Sodbrennen und starke Übelkeit jeweils nach Einnahme von Methadon.
- Zudem übermässiges Schwitzen mit Zunahme des sozialphobischen Verhaltens.
- Gastroenterologische Problematik konnte ausgeschlossen werden.
- Patient wird darüber informiert, dass unter retardierten Morphinen („SROM“, zugelassen seit 2013) im Vergleich zu Methadon unerwünschte Nebenwirkungen weniger ausgeprägt auftreten können
- April 2019 Planung einer Umstellung auf SROM
- Der Patient äusserte daraufhin enorme Ängste und Bedenken vor der Umstellung.

## Klinischer Fall 3

### Herr Wigger, 48-jährig

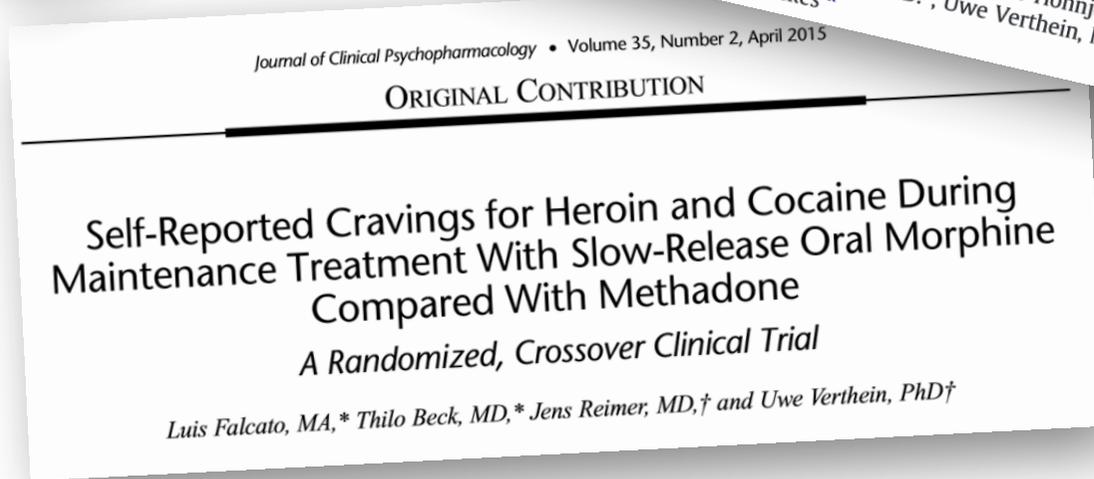
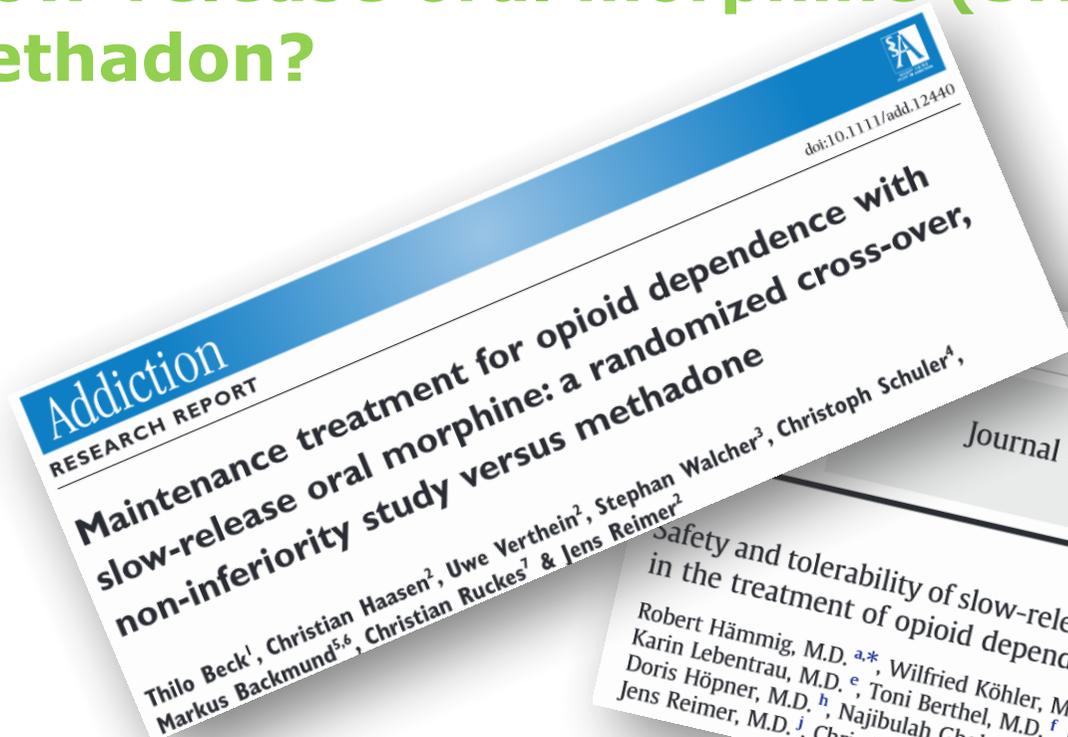
- Die Umstellung auf SROM erfolgte nach sorgfältiger Absprache mit dem Patienten und nach mehrfacher und ausführlicher Aufklärung.
- Welchen Umrechnungsfaktor verwenden?
- Fachinfo: „Eine Umstellung von einer laufenden Substitutionsbehandlung mit Methadon auf SROM sollte von *einem Tag auf den anderen* im Verhältnis von *1:6-1:8* der letzten Methadondosis erfolgen.“
- Umstellung von einem Tag auf den anderen: Methadon 120mg
  - ↳ **120 multipliziert mit Faktor 8 = 960 (aufgerundet 1000)**
- Verordnung: SROM 200mg Kapseln 2 – 0 – 3

## **Klinischer Fall 3**

### **Herr Wigger, 48-jährig**

- Unmittelbarer Verlauf: Subjektiv deutlich verbessertes Empfinden, keine Beschwerden.
- Sämtliche gastrointestinalen Beschwerden verschwunden
- Keine Dosisanpassung notwendig.
  
- Weiterer Verlauf und Ergebnis:
  - Seit Umstellung im April 2019 problemloser Verlauf ohne Angabe von Nebenwirkungen.
  - Seit August 2019 Versuch des Patienten auf eigene Initiative mit einmal täglicher Einnahme von 1000mg (SR0M 200 mg Kps 5 – 0 – 0).
  - Seither einmal tägliche Einnahme beibehalten.

# Slow-release oral morphine (SROM) besser als Methadon?



## Vergleich Methadon und SROM

### Zusammenfassung aktueller Stand Literatur

- Gleiche Effektivität wie Goldstandard Methadon
- Subjektive Patientenzufriedenheit besser unter SROM
- QTc unter SROM rückläufig
- Unter SROM möglicherweise geringere Psychische Symptombelastung (GSI: Global Severity Index niedriger als unter Methadon)
- SROM vermag Craving nach Heroin besser zu unterdrücken als Methadon

# Slow-release oral Morphin (SROM)

- **gute und mindestens gleichwertige Alternative** zum Methadon
- Im Beratungsgespräch sollten Effektivität und Nebenwirkungen dem zu erwartenden Nutzen gegenübergestellt werden.
- **Ein- und Umstellung auf SROM ist unkompliziert.**
- Umrechnung von Methadon auf SROM im **Verhältnis 1:6 - 1:8**  
(persönliche klinische Erfahrung deutet eher auf Faktor 1:8 bis 1:10 hin)
- Nach erfolgter Umstellung ist oftmals eine **Fein-Justierung der Dosis** notwendig.
- Bei adäquater Dosierung gelten unter SROM gleiche Behandlungsmodalitäten wie unter Methadon.



## Ein paar Fragen zum klinischen Fall 3

### Herr Wigger, 48-jährig

- Hätte Herr Wigger auch auf ein anderes Substitut umgestellt werden können?
- Wenn ja, welche wären in Frage gekommen?
  - Buprenorphin?
  - Buprenorphin/Naloxon?
  - Levomethadon?
- Rein hypothetisch: Würde unsere Entscheidung beeinflusst davon, wenn wir wüssten:
  - ... dass Herr Wigger unter äusserst starkem Schwitzen leidet?
  - ... mehrmals jährlich geschäftlich ins Ausland verreisen muss?
  - ... oder Herr Wigger vermutlich das SROM regelmässig auflöst und intravenös appliziert?
  - ... oder Herr Wigger beispielsweise eine starke Niereninsuffizienz aufweist?

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## NEBENWIRKUNGEN (I)

- **Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite)**
  - ↳ Buprenorphin ist den anderen Substituten überlegen. Aber bei erreichter Toleranz ist die Gefahr auch bei den anderen Substituten gering.
- **QTc-Zeit Verlängerung**
  - ↳ Sind bei Methadon möglich, weshalb EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig sind
- **Schwitzen\***
  - ↳ Vorteile bei den retardierten Morphinen und Buprenorphin-Präparaten zu erwarten
- **Sedation\***
  - ↳ Keine Sedation unter Buprenorphin (per os). Allerdings fragliche Sedation bei den anderen Substituten bei entwickelter Toleranz und unter steady state-Bedingungen.

\*für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz.

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## NEBENWIRKUNGEN (II)

- **Übelkeit/Erbrechen\***
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- **Obstipation\***
  - ↳ Gemäss der wenig vorhandenen Literatur keine Vorteile eines Substituts – alle Opioidagonisten können erhebliche Obstipation verursachen
- **Schlafstörungen\***
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- **Libido/Sexualfunktion\***
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin

\*für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz.

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## NEBENWIRKUNGEN (III)

- **Gewichtszunahme\***
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- **Gangunsicherheit bei Vorschädigung\*x**
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- **Neurokognition**
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
  - ↳ Alle Opioidagonisten sind Nichtbehandlung vermutlich (SROM, Diacetylmorphin) oder nachgewiesenermassen (Methadon, Levomethadon, Buprenorphin) überlegen

\*für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz.

xkeine Daten aus der opioidgestützten Behandlung

## Fazit

### Diversifikation auf Grund von Nebenwirkungen

- Vom Nebenwirkungsprofil her zeigen die **Buprenorphinpräparate** Vorteile gegenüber den anderen Substituten.
- Diese Feststellung beruht eher auf klinischer Erfahrung. Eine **hochwertige Evidenz hierfür ist grossteils nicht erbracht.**
- Insbesondere bei der Verschreibung von Methadon und etwas weniger bei Levomethadon muss vorhandenen oder neu auftretenden Nebenwirkungen Rechnung getragen werden.
- Prinzipiell müssen Nebenwirkungen erfasst und auch aktiv erfragt werden.
- Bei vorhandenen Nebenwirkungen kann die vorgeschlagene **Diversifikationstabelle** eine **Entscheidungshilfe** liefern.
- Entscheidend ist im Einzelfall stets die Klinik des betroffenen Patienten.

# Behandlungsfaktoren

## Klinischer Fall 4

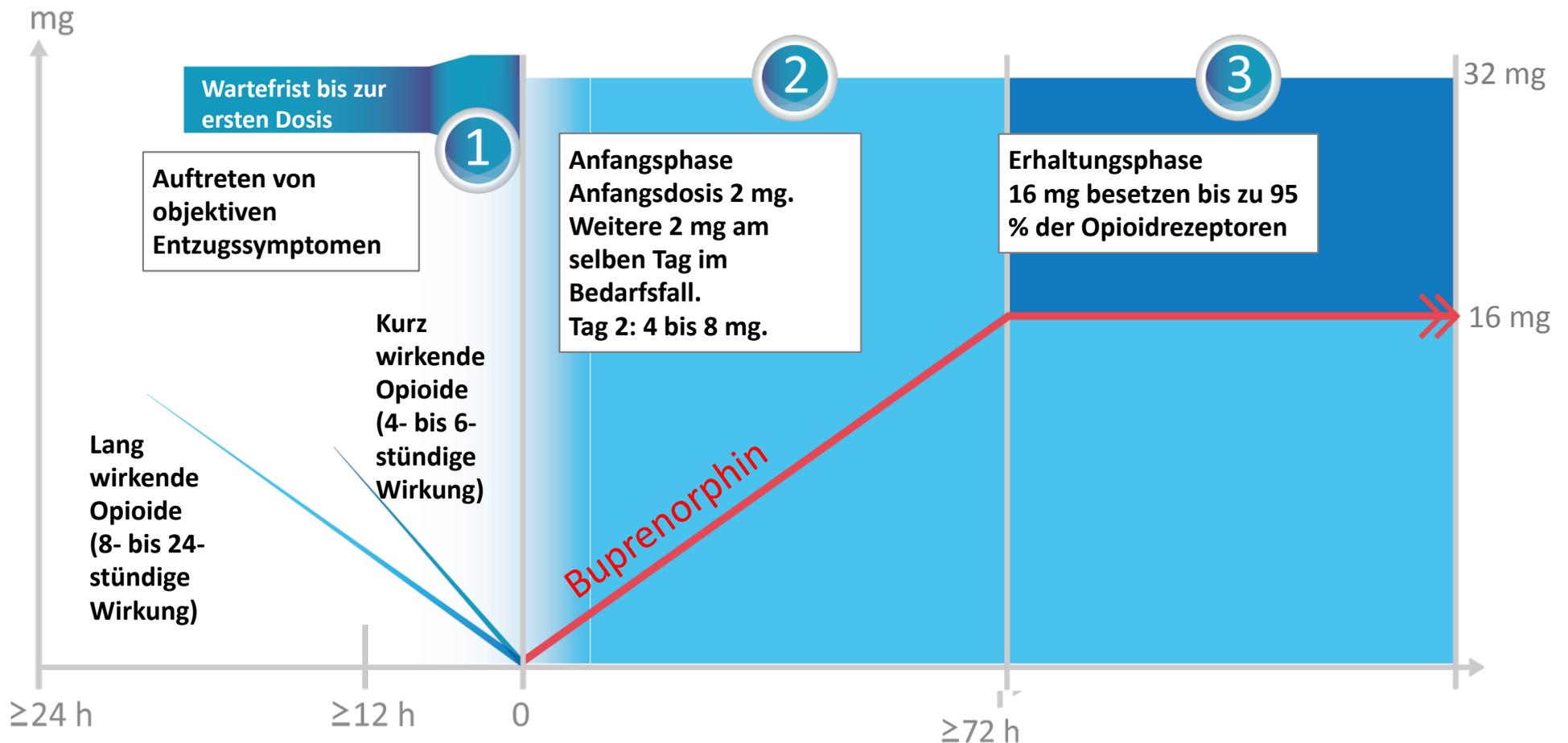
### Frau Berger, 39-jährig



- Langjährige Opiatabhängigkeit, substituiert mit retard. Morph. 720mg/d
- Bipolare affektive Störung (manisch depressiv), gegenwärtig remittiert
- Auffällige Persönlichkeit, «esoterisch angehaucht», häufig angetrieben, logorrhöisch, theatralisch
- Äussert differenziert den Wunsch, „wacher“ und „klarer im Kopf“ sein zu wollen
- Welche Opioidagonisten kommen in Frage?
- Äussert Wunsch nach Buprenorphin-Umstellung. Hat aber Angst vor den bevorstehenden Entzugserscheinungen.

# Buprenorphin

## Empfehlungen einer Herstellerfirma zur Induktion



Johnson RE et al. Drug Alcohol Depend 2003; 70: 59–77.

Nielsen S et al. J Subst Abuse Treat 2012; 43: 285-290.

SmPC Subutex®

## Klinischer Fall 4

### Frau Berger, 39-jährig



- Bekundet auf Anfrage spontan Interesse, die Umstellung ambulant mit der Berner Methode durchzuführen.
- Bisherige Substitutionsverordnung bleibt unverändert (SROM 720 mg)
- Buprenorphin in überlappender Verordnung:

Tag	Buprenorphindosis
1	0.2 mg
2	2x0.2 mg
3	3x0.2 mg
4	0.8 mg
5	1.2 mg
6	1.6 mg
7	2 mg
8	2.8 mg
9	3.6 mg
10	4.4 mg
11	5.2 mg
12	6.4 mg
13	8 mg
14	10 mg
15	12 mg
16	16 mg
17	20 mg

## Klinischer Fall 4

### Frau Berger, 39-jährig



- Insgesamt problemlose Aufdosierung auf Buprenorphin 20 mg
- Am letzten Tag der überlappenden Behandlung hatte die Patientin folgenden Verordnung:

– SROM 200mg Kps.	1 – 0 – 2
– SROM 120mg Kps.	0 – 0 – 1
– Buprenorphin 8 mg Tbl. sl	1 – 0 – 1
– Buprenorphin 2 mg Tbl. sl	1 – 0 – 1
- Das Weglassen der SROM-Medikation am nächsten Tag verursachte keinerlei Schwierigkeiten.
- Die Patientin äusserte keine Entzugssymptome.

## **Klinischer Fall 5**

### **Herr B., 32-jährig**

- Stammt aus Ägypten, aus politischen Gründen im Gefängnis gewesen, dort extremen psychischen Belastungen ausgesetzt
- Seit 2010 in der Schweiz, Matura nachgeholt und Ingenieurswesen studiert
- Seit Jahren chronische Schlafstörungen und Rückenbeschwerden
- In Ägypten 2018 erstmalig von Freund Oxycodon erhalten, dies als hervorragend wirksam gegen Schmerzen, Schlafstörungen und Stimmungstief erlebt
- Regelmässiger Kauf von Oxycodon auf der Gasse, bis der Dealer ihm mitteilt, dass es nur noch Heroin gebe, was er ablehnt
- Anschliessend Verschreibung von 20 mg/d Oxycodon durch den HA
- Herr B. berichtet über unzureichende Wirkung und notwendige Dosissteigerung; BtM-Rezepte werden zunehmend ein paar Tage vorher benötigt; Dosis mittlerweile 60-70 mg/d; morgens fühlt er sich entzünftig, leidet andauernd unter Durchfall
- Was tun?

## Die wichtigsten Risikofaktoren für Opioidmissbrauch in der Schmerzbehandlung

- Hauptrisikofaktoren für einen Opioidmissbrauch sind:
  - Substanzstörungen in der Vorgeschichte, in der Familie oder in der eigenen Anamnese (OR 2.34)
  - jüngeres Lebensalter, 17–64 Jahre (bis 30 Jahre OR 6.74)
  - sexueller Missbrauch in der Kindheit
  - komorbide psychische Erkrankungen (OR 1.46)
  - Männliches Geschlecht
  - Hohe Opioid-Tagesdosen >120 mg Morphinäquivalent (OR 2.14)
  - Postoperativ: im Vergleich zu offenen radikalen Prostatektomien höheres Risiko nach offenen (OR 2.53) und minimalinvasiven (OR 1.95) thorakalen Eingriffen und geringeres Risiko nach gynäkologischen Operationen (OR 0.45-0.73)
- Im Rahmen einer Abhängigkeit verlangen Patienten häufig Dosiserhöhungen, die mit einer normalen Toleranzentwicklung bei Schmerzpatienten nicht erklärbar sind
- Anteil von Fehlgebrauch bei chronischen Schmerzpatienten in Langzeitbehandlung mit Opioiden 21-29%, Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung 8-12%

Freyenhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013 | Kahan M et al. Misuse of and dependence on opioids: study of chronic pain patients. *Can Fam Physician* 2006 | Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ: Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain* 2008 | Clarke et al. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ* 2014 | Vowles KE et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015

## Opioïd Risk Tool - bitte jedes zutreffende Kästchen ankreuzen

Erhebung		weiblich		männlich
<b>1. Substanzmissbrauch in der Familienanamnese</b>				
• Alkohol	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.
• Drogen	<input type="checkbox"/>	2 Pkt.	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.
• Rezeptpflichtige Medikamente	<input type="checkbox"/>	4 Pkt.	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.
<b>2. Persönliche Anamnese mit Substanzmissbrauch</b>				
• Alkohol	<input type="checkbox"/>	3 Pkt.	<input type="checkbox"/>	3 Pkt.
• Drogen	<input type="checkbox"/>	4 Pkt.	<input type="checkbox"/>	4 Pkt.
• Rezeptpflichtige Medikamente	<input type="checkbox"/>	5 Pkt.	<input type="checkbox"/>	5 Pkt.
<b>3. Alter zwischen 16 und 45 Jahren</b>	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.
<b>4. Erfahrungen sexueller Übergriffe in der Kindheit</b>	<input type="checkbox"/>	3 Pkt.	<input type="checkbox"/>	0 Pkt.
<b>5. Psychiatrische Erkrankungen</b>				
• ADHS, Zwangserkrankungen, bipolare Störung oder Schizophrenie	<input type="checkbox"/>	2 Pkt.	<input type="checkbox"/>	2 Pkt.
• (unipolare) Depression	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.	<input type="checkbox"/>	1 Pkt.
<b>Total</b>				

**Gesamtergebnis-Risikokategorie** Niedriges Risiko 0 – 3, Mittleres Risiko 4 – 7, Hohes Risiko  $\geq 8$

Webster LR, Webster R. Predicting aberrant behaviors in Opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid risk tool. Pain Med. 2005; 6 (6) : 432

Basel, 2. April 2020

Alkohol

Cannabis

Designerdrogen

Geldspiele

Heroin

Einleitung

Erstbeurteilung Arzt

OAT Start in 1 Konsultation

OAT Start in 2 Konsultationen

Indikationsstellung

BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®)

DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®)

METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®)

LEVOMETHADON (L-Polamidon®)

SROM (Sevre Long®)

Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln

Anmeldeformulare

Behandlungsvereinbarung

Beziehungsarbeit

Craving

Einlageblatt für Krankengeschichte

Entzug

Etiketten

Finanzielle Aspekte

Harmreduction

Hepatitis

HIV

Höheres Lebensalter

# Abhängigkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln

- In der Praxis werden bei starken prolongierten Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit von nicht opioidhaltigen Schmerzmitteln Opioide wie Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Tapentadol, Tilidin oder Tramadol in unterschiedlichen Dosierungsstärken und Applikationsformen verschrieben.
- Bei einem Prozentsatz von 5-10% aller Patienten mit einer Opioidverschreibung aufgrund chronischer Schmerzen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Opioidabhängigkeit. Der Anteil der tatsächlich Opioidabhängigen unter Patienten mit einer langfristigen Opioidverschreibung wird dabei auf 1-3% geschätzt.
- Das entsprechende Risiko kann prospektiv mit diesem **Tool** eingeschätzt werden
- Bei gefährdeten Patienten sollten Opioide mit einem verzögerten, langsam anflutenden Wirkungseintritt bevorzugt werden, da Opioide mit einer kurzen Halbwertszeit ein erhöhtes Suchtpotential aufzeigen.
- Die Dosierungen sollten nur langsam gesteigert werden und eine maximale Dosis von 100mg-150mg Morphinäquivalenten nicht übersteigen, siehe auch [Umrechnungstabelle des Universitätsspitals Basel](#).
- Hinweise auf beginnende Abhängigkeit können sein:
  - Abnahme der schmerzstillenden Wirkung und Zunahme der Nebenwirkungen
  - Eigenständige, d. h. nicht verordnete Dosiserhöhung
  - Wunschäusserung nach kurzwirksamen Opioiden
  - Verlieren von Rezepten
  - Terminversäumnisse
  - Häufiger Ärzteswechsel
- Empfehlungen für Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit:
  - Psychologische oder psychiatrische Abklärung/Unterstützung parallel zur Opioidbehandlung
  - Gemeinsames Monitoring bezüglich eventueller über die Schmerzlinderung hinausgehender Effekte (Stimmungsaufhellung, Euphorie, Entspannung), die einen problematischen Konsum begründen könnten
  - Begrenzte Verschreibungsmengen mit Kontrolle der verschriebenen Menge
  - Bevorzugte Verordnung von Rezepturen mit langwirksamen Opioiden
- Entwickelt sich im Verlauf der Behandlung trotzdem eine Opioidabhängigkeit:
  - zunächst eine schrittweise Dosisreduktion/ein Ausschleichen der verschriebenen Opioide vorsehen
  - bei Bedarf Implementation alternativer medikamentöser Behandlungsansätze (Antidepressiva, Moodstabilizer)

Kant. Regelungen

Kantonsärzte

Suchtfachstellen

Strassenverkehrsämter

Motivierende  
Gesprächsführung

E-Learning

Kurzintervention

Infos für Apotheker

FOSUMOS

Praxis Suchtmedizin Schweiz  
Praticien Addiction Suisse  
Medico e Dipendenza Svizzera

FOSUMIS

FOSUMNW  
FORUM SUCHTMEDIZIN NORDWESTSCHWEIZ

COROMA

ticino(addiction)

S.S.A.M.

hepatitis C

# Eine Abhängigkeit ist eine Abhängigkeit...

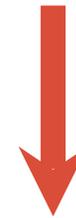
- Aus medizinischen Überlegungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Schmerzmittel-Opioidabhängigkeit harmloser verläuft als eine Heroinabhängigkeit!
- Interessanterweise ist diese Fragestellung trotz der aktuellen Opioidkrise in NA kaum erforscht.
- Entscheidend für die Schwere der Abhängigkeitserkrankung und den Erfolg einer Behandlung sind die begleitenden Bedingungen:
  - chronische Schmerzproblematik
  - komorbide Störungen
  - psychosozial beeinträchtigende Faktoren

# Mögliche Therapieoptionen für Patienten mit Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden

**Patienten unter Behandlung mit verschreibungspflichtigen Opioiden mit auffälligem Abhängigkeitsverhalten**



**Abdosieren/schrittweise  
Reduzierung der Dosis/Entzug**



**OGB  
(Substitution)**

## Klinischer Fall 5

### Herr B., 32-jährig

- Zunächst stellen Sie auf Oxycodon retard, ein langsam anflutendes, länger wirksames Opioid um
- Hierunter kommt es zu einer gewissen Beruhigung der Situation
- Sie bieten dem Patienten nun mehrere Alternativen an:
  1. Allmählicher Abbau von Oxycodon retard unter engmaschiger Begleitung und wöchentlicher Abgabe in der Apotheke
  2. Umstellung auf ein für die OGB zugelassenes Substitut und Beginn OGB. Aufgrund des Partialagonismus und vermutlich günstigeren Effektes bei komorbider Schmerzsymptomatik sowie komorbider Depression empfehlen Sie Buprenorphin
- Er entscheidet sich für Variante 2. Sie dosieren nach der Berner Methode ein. Herr B. berichtet nach der Eindosierung und der Sistierung von Oxycodon über gemischten Erfolg: Entzugssymptome und Durchfall sind verschwunden, die Rückenbeschwerden besser. Die stimmungsaufhellende Wirkung von Oxycodon fehle ihm aber.

## Wichtige klinische Erkenntnis

### Überlappende Eindosierung von BuP ist möglich

- Die **überlappende Gabe von Buprenorphin** zusätzlich zu Vollagonisten (Methadon, retard. Morph.) löst kaum Entzugssymptome aus, wenn das Medikament langsam eingeschlichen wird.
- Faustregel: Beginn mit 0.2-0.4 mg und Steigerung um 20-30% jeden 2. Tag, Pausierung der Steigerung oder leichte Reduktion bei Entzugssymptomen
- Wenn es die Situation erlaubt, kann den Pat. die Aufdosierungsverordnung mit ausreichend Buprenorphin mit nach Hause gegeben werden. Mit gelegentlichen Kontrollterminen, z.B. 1 x wöchentlich.
- Beachte: Bis heute existiert keine wissenschaftliche Studie zu diesem Vorgehen. Somit ist die kombinierte Gabe von BUP zu einem Vollagonisten **Off Label** (⇒ Patienteninformation!)

## Buprenorphin (BUP)

- BUP bietet eine **gute Alternative** zu den Vollagonisten
- Bezüglich **Sicherheit und Nebenwirkungsprofil\*** ist BUP den anderen Substituten überlegen.
- Die **Eindosierung mit BUP ist komplex**, die Behandlung jedoch nicht.
- Patienten müssen prinzipiell gut und wenn immer möglich mehrfach über die Eigenheiten des Buprenorphins **informiert** werden.
- Experimentell zeigt die überlappende Umstellung mit folgendem Procedere (Berner Methode) kaum Entzugssymptome: **Beginn mit 0.2 mg und Steigerung jeden Tag um 15-30%**
- Beachte(!): Die überlappende Umstellungsmethode ist derzeit **Off Label**. Ein wissenschaftlicher Nachweis fehlt.

\*für das Nebenwirkungsprofil gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz.

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## BEHANDLUNG (I)

- **Galenik**
  - ↳ Nachteile bei den Buprenorphinpräparaten und Levomethadon (nur in der CH)
- **Einnahmefrequenz**
  - ↳ Die Einnahmefrequenz stellt keine Schwierigkeit dar, ausser beim Diacetylmorphin: bei Monotherapie mind. zwei- bis dreimal täglich
- **Preis**
  - ↳ Methadon und Levomethadon preislich unschlagbar günstig. Bei Tagesmedikationskosten von ca. CHF 2.- stehen diese Präparate konkurrenzlos zu den restlichen Substituten mit Tagesmedikationskosten zwischen CHF 12.- bis 14.-
- **Eindosierung**
  - ↳ Eindosierung mit Buprenorphin ist komplex und stellt einen gewichtigen Nachteil gegenüber den anderen Substituten in der Medikamentenwahl dar! (Auch die Einstellung auf Diacetylmorphin i.v. ist komplex, ist aber deshalb spezialisierten Zentren vorbehalten.)

# Diversifikationsmöglichkeiten in SGB

## BEHANDLUNG (II)

- **Medikamenten-Interaktionen**
  - ↳ Stellen praktisch nur bei Methadon und reduziert bei Levomethadon ein eigentliches Problem dar: Methadon ist anfällig für CYP3A4-, CYP2B6- und CYP 2D6-Induktoren und -Inhibitoren sowie QTc-verlängernde Medikamente
- **Interindividuelle Variabilität**
  - ↳ Stellt nur bei Methadon ein eigentliches Problem dar (weniger bei Levomethadon)
- **Niereninsuffizienz**
  - ↳ Erhöhte Aufmerksamkeit bei Morphin-Präparaten notwendig
- **Leberzirrhose**
  - ↳ Bei den Buprenorphinpräparaten sind erhöhte Plasmakonzentrationen möglich; Buprenorphin/Naloxon möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden; kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

## Diversifikationsmöglichkeiten in SGB BEHANDLUNG (III)

- **Dosisreduktionen/Opioidentzug**
  - Keine markanten Unterschiede bekannt, die ein Substitut favorisieren würden
- **Selbstbestimmungsmöglichkeiten/Autonomie**
  - Starke Einschränkungen in der Heroingestützten Behandlung.
- **Mitgabe für Reisen/Weiterbehandlung im Ausland**
  - Für Methadon und Buprenorphinpräparate in der Regel kein Problem. Bei den retardierten Morphinen möglicherweise problematisch, da in vielen Ländern für die SGB nicht zugelassen, dito für Levomethadon
- **Attraktivität auf dem Schwarzmarkt**
  - Gegenwärtig ist in der Schweiz die Attraktivität vor allem für das retardierte Morphin und Diacetylmorphin hoch

## Fazit

### Diversifikation in der *Behandlung*

- In der Behandlung zeigen sich die **Buprenorphin-Substitute** vor allem wegen der Galenik und der problematischen Eindosierung gegenüber den anderen Substituten im Nachteil.
- Das **Methadon** ist für die Behandlung nach wie vor attraktiv, insbesondere auch wegen des sehr günstigen Preises. Klinisch müssen aber Medikamenteninteraktionen und die hohe interindividuelle Variabilität beachtet werden. Levomethadon stellt eine gute Alternative dar, falls die Substanz nicht prinzipiell gewechselt werden soll.
- Das **retardierte Morphin** zeigt sich bezüglich der Behandlungsanforderungen gegenwärtig als vorteilhaft und attraktiv, weil einfach zu handhaben, insbesondere auch in der Eindosierung oder Umstellung von einem anderen Opioid.

# Implikationen für die Behandlung

## Grundprinzipien medizinischen Handelns

- Fundierte **Aufklärung** über Vor- und Nachteile der verschiedenen Substitutionsmedikamente
  - Ebenfalls Aufklärung über **Alternativen** mit ihren Vor- und Nachteilen
  - Ausarbeitung individueller **Präferenzen** unter Berücksichtigung des vorliegenden „Konsumverhaltens“.
- 
- **Persönliche Entscheidung** der betroffenen Patientinnen und Patienten aufgrund der ihnen vorgelegten Informationen.
  - **„Ausprobieren“ und mehrfaches Wechseln** scheint vor dem Hintergrund nicht vorhandener, eindeutiger Kriterien absolut legitim.

# Keypoints

## Medikamentenwahl in der SGB

1. Die geeignete Substitutionsmedikation wird **klinisch** ermittelt.
2. Die Substitutionsmedikamente unterscheiden sich insbesondere im **Nebenwirkungsprofil** und in der **individuellen Präferenz**.
3. Zwischen den einzelnen Substanzen kann i.d.R. problemlos **gewechselt** werden (Buprenorphin setzt spezielle Kenntnisse voraus)
4. Unabhängig vom eingesetzten Substitut sind **Grundkenntnisse** der Substitution und insbesondere eine adäquate individuelle Dosierung für den Behandlungserfolg einer SGB entscheidend.
5. Informationen und konkrete **Hilfestellungen** finden sich inklusive einer elektronischen Helpline auf dem kostenlosen Internetportal [www.praxis-suchtmedizin.ch](http://www.praxis-suchtmedizin.ch)



## ÜBER UNS

Mitglied werden

## FACHLEUTE

## FÄHIGKEITSAUSWEIS

Abhängigkeitserkrankungen

## SEKTION SAPP

Schwerpunkt erlangen

Sie sind hier: [Fachleute](#) > [Empfehlungen](#) > Opioidagonistherapie (OAT)

## FACHLEUTE

> [Veranstaltungen](#)

> [Fortbildung](#)

▼ [Empfehlungen](#)

[Opioidagonistherapie \(OAT\)](#)

[Alkohol und Tabak](#)

[Hepatitis C](#)

[Ressourcen](#)

[Coronavirus-Pandemie](#)

> [SARA](#)

 [16.07.2020 - Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistherapie \(OAT\) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020](#)

[www.ssam.ch](http://www.ssam.ch)

## Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

[Marc.Vogel@stgag.ch](mailto:Marc.Vogel@stgag.ch) [https://www.researchgate.net/profile/Marc\\_Vogel](https://www.researchgate.net/profile/Marc_Vogel)

- [https://praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/images/stories/heroin/20180420\\_Diversifikationstabelle.pdf](https://praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/images/stories/heroin/20180420_Diversifikationstabelle.pdf)

