

# **Differenzierte opioidgestützte Behandlung**

–

## **Optionen für eine Individualisierung**

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

Suchtmedizin- State of the Art  
Fosumos 5.11.2020

# Interessenskonflikte

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

# Dank an Sponsoren



# Inhalt

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

# Die erste Frage geht an Sie

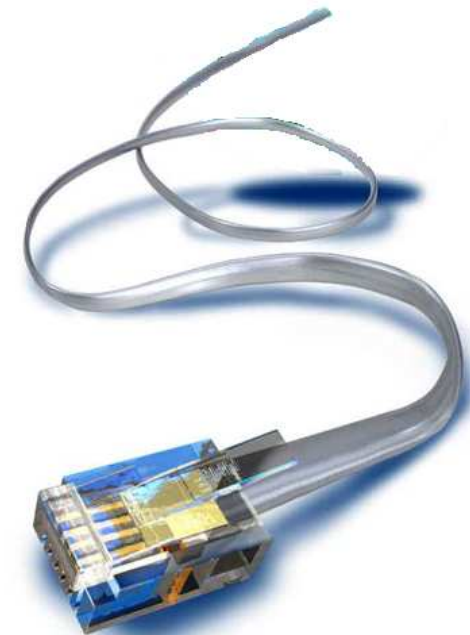
In Ihrer hausärztlichen Praxis stellt sich der 31jährige Herr Maurer\* vor. Seit vier Jahren konsumiert er Heroin nasal und intravenös, glgtl. auch Kokain und Alprazolam (Xanax). Er hat nun bemerkt, dass es zu Entzugerscheinungen kommt, wenn er kein Heroin einnimmt. In der Ihrerseits veranlassten Urinprobe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

\*) alle Namen in der Präsentation geändert

# Internetbasiertes dreisprachiges Referenzhandbuch

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

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



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

Alkohol
Cannabis
Designerdrogen
Geldspiele
Heroin
Einleitung
<b>Erstbeurteilung Arzt</b>
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

## 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 abstinenzorientierte 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 abstinenzorientierte 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**

**FOSUMNW**  
 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?

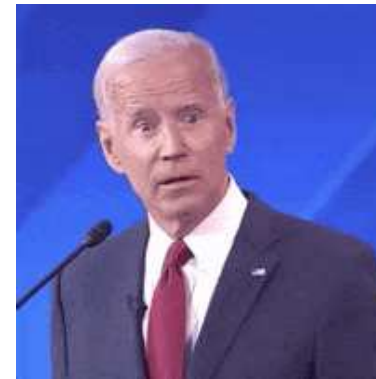
- 1975: Revision des eidgenössischen Betäubungsmittelgesetzes
- 1976: erste opioidgestützte Substitutionsbehandlungen überwiegend mit **Methadon**, aber auch mit **Dihydrocodein** und vereinzelt **Buprenorphin** und **Morphinen**
- **Methadon hat sich als Goldstandard durchgesetzt** (obwohl bis heute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



## Welche Medikamente können Sie wählen?

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://giphy.com/gifs/news-demdebate-democratic-debate-f9eYHQ8RZ4zfc4unXx>



<https://giphy.com/gifs/dance-make-again-Qjmp5vKEERPyw>

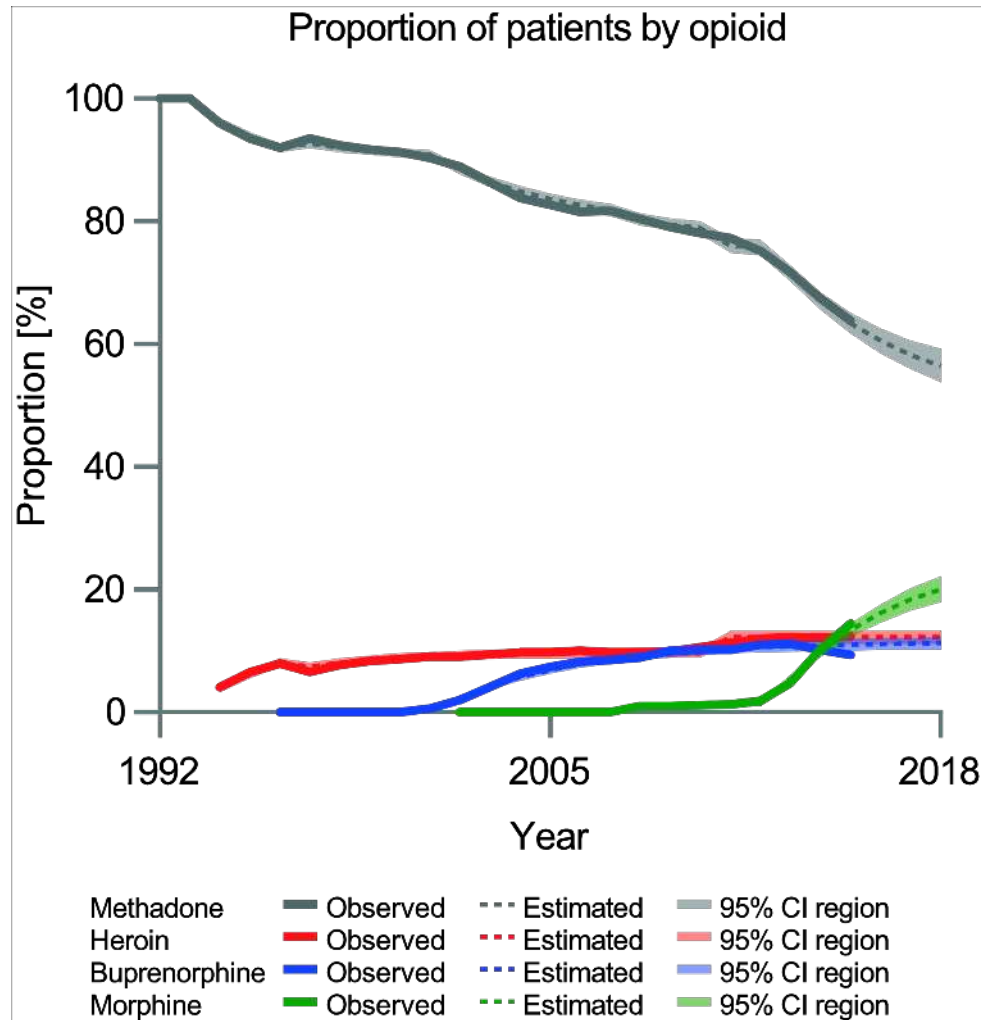
# Opioidagonisten in der OGB

## Eine rationale und evidenzbasierte Wahl?



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

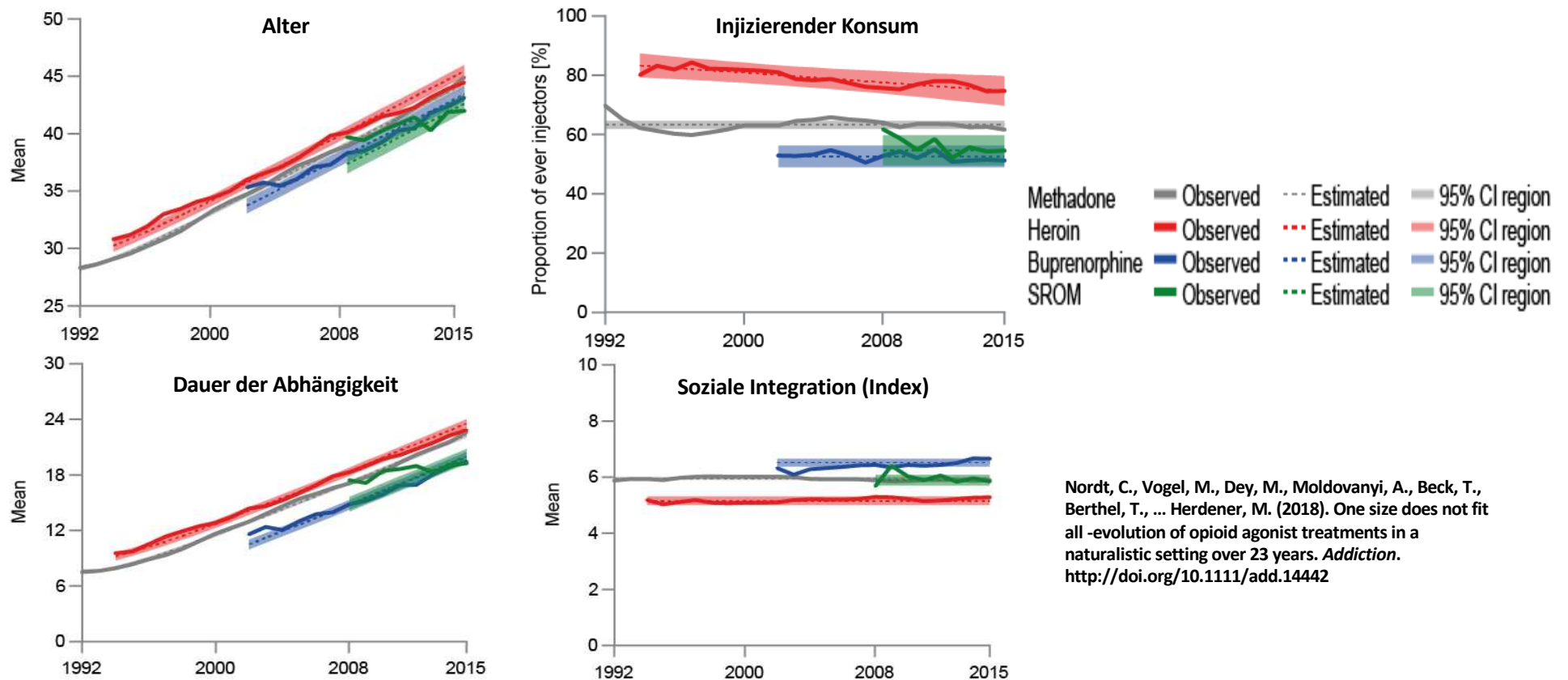
### Zunehmend diversifizierte Behandlung



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?**

# 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



## 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; 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

ja

**Erstbeurteilung Arzt**  
Information, Wahl des Opioidagonisten

keine OAT

- 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](#)
- **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 Minderjährigkeit
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

ja

**Erstbeurteilung Arzt zur Indikation?**  
[Methadon](#), [Levomethadon](#), [SROM](#) oder [Buprenorphin](#)?

keine OAT

ja

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

- 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](#)

ja

keine OAT

- 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**

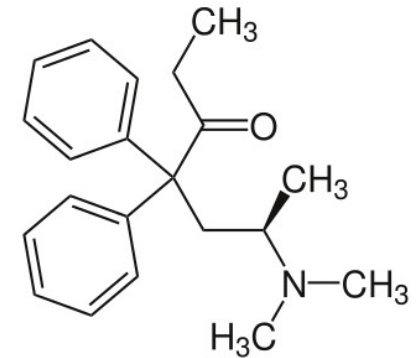
## 2. Konsultation

Mit Patient OAT Infoliste:  
- [Methadon](#)  
- [Levomethadon](#)

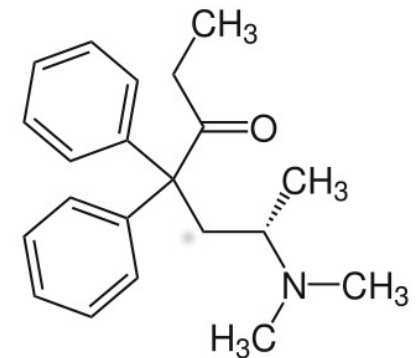
## Goldstandard Methadon

### 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 (Tmax!) erneute Gabe von 10-20 mg Methadon
- CAVE: Lange Halbwertszeit (24-36h) - lebensbedrohliche Intoxikationen bei zu hoher Eindosierung zeigen sich aufgrund der Kumulation in der Regel erst am 2. oder 3. Tag!



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

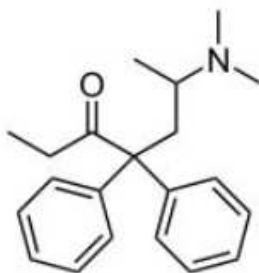
## Methadon als Substanz

- 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 Dipendenza Svizzera

FOSUMIS

FOSUMNW  
FORUM SUCHTMEDIZIN NORDWESTSCHWEIZ

COROMA

ticino(addiction)

S.S.A.M.

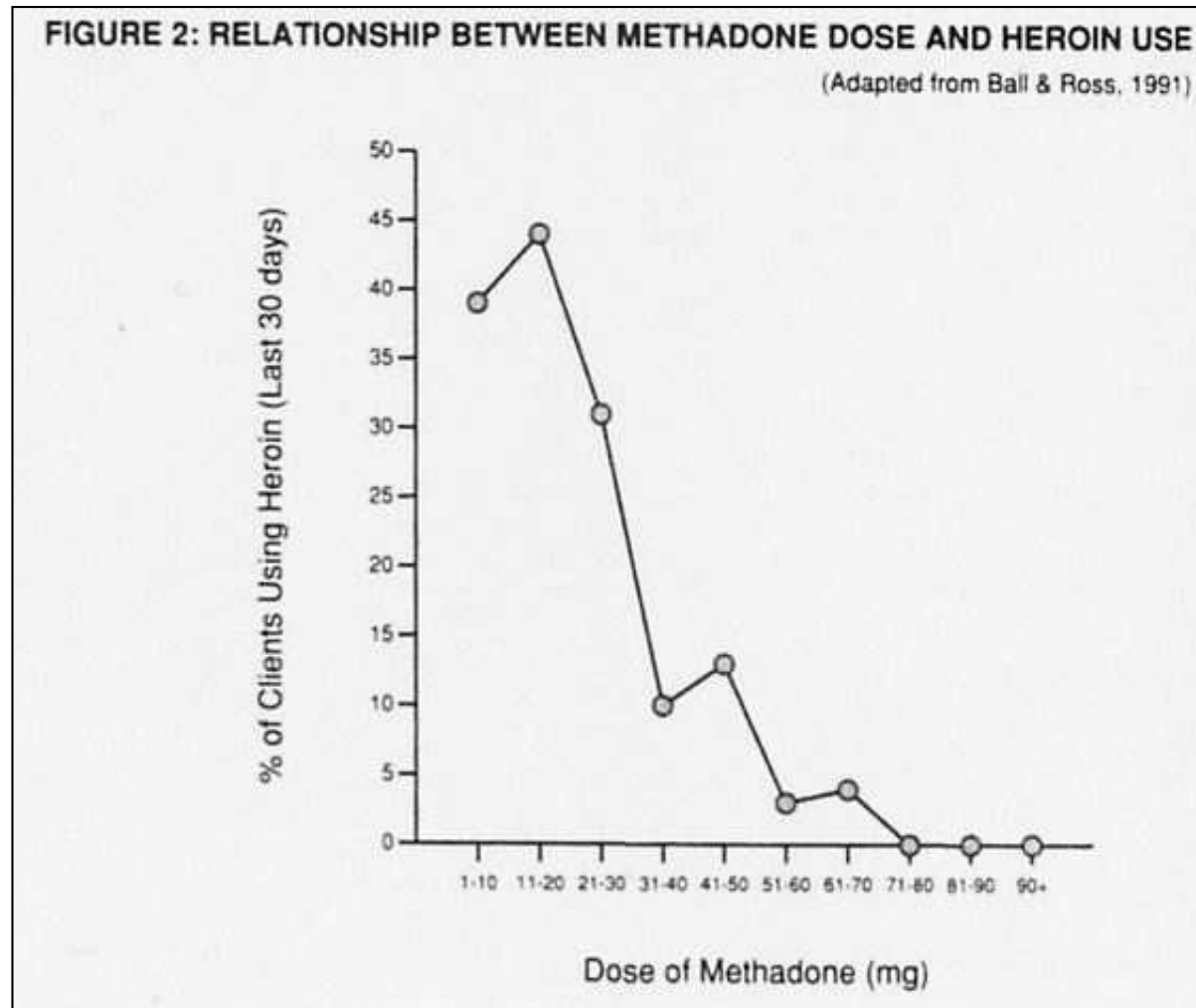
hepatitis C

## **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!

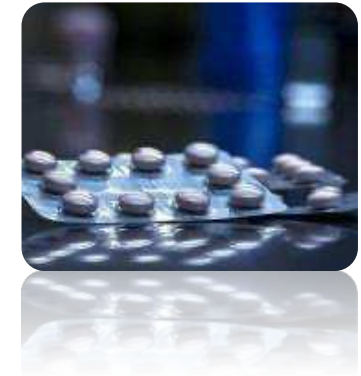


# Adäquate Dosis i.d.R. $\geq$ 70mg!

- die adäquate Dosis 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!**
- enorme individuelle Dosisunterschiede *[Eap et al., 2000]*
- viele Behandler dosieren bei einem gewichtigen Anteil der PatientInnen niedriger als 60 mg/d *[Metaanalyse Methadon CH, Rehm & Uchtenhagen, 2001]*
- aber: je höher die Dosis, 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<sup>®</sup> oder Dormicum<sup>®</sup>
- Eine von Ihnen initiierte stationäre (Teil-) Entzugsbehandlung wird von der Klinik beendet, da der Patient das mit Sirup versetzte 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.**
- **Um nicht zusätzlichen iatrogenen Schaden zu verursachen, verordnen Sie explizit flüssiges Methadon ohne Sirup (das Versetzen mit Sirup ist obsolet)**
- In Bezug auf den Benzodiazepinbeikonsum beginnen Sie mit der Verordnung eines langwirksamen Benzodiazepins (z.B. Diazepam, Clonazepam, Alprazolam retard) mit dem Ziel einer Stabilisierung des Patienten, Vermeidung von Entzugssymptomen und Reduktion des nicht-verordneten Konsums kurzwirksamer und rasch anflutender Präparate mit hohem Schwarzmarktwert
- 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 Opioidagonisten.
- 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 Opioidagonisten 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 OAT zugelassenen Opioidagonisten sind von der Wirkung her etwa gleichwertig geeignet
- In der Praxis zählt der klinische Einzelfall!
- Bei fortgeführtem regelmässigem Beikonsum trotz adäquater Dosierung 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 die Möglichkeit einer Umstellung auf Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon oder retardierte Morphine gesprochen werden.

# Nebenwirkungen

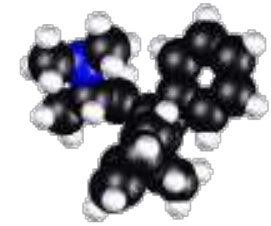
## Klinischer Fall 2

### 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?

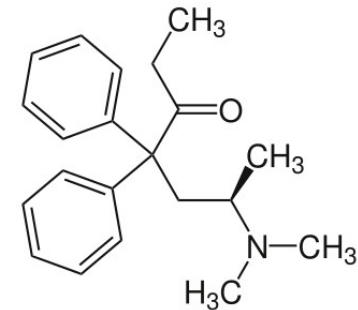
## Goldstandard Methadon

### Wie gut ist das Medikament wirklich?

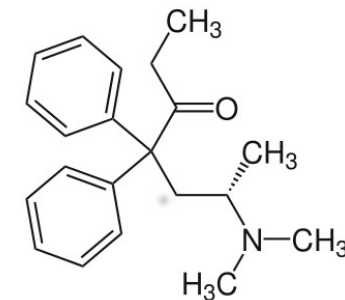


- Methadon stellt in der Substitution auch heute noch den Goldstandard dar
- Methadon ist effektiv und hat sich bestens bewährt
- Methadon ist mit Abstand am besten erforscht
- Sehr kostengünstig
- **Im Vergleich zu anderen Substituten ungünstigeres Profil bezüglich UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkungen),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

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



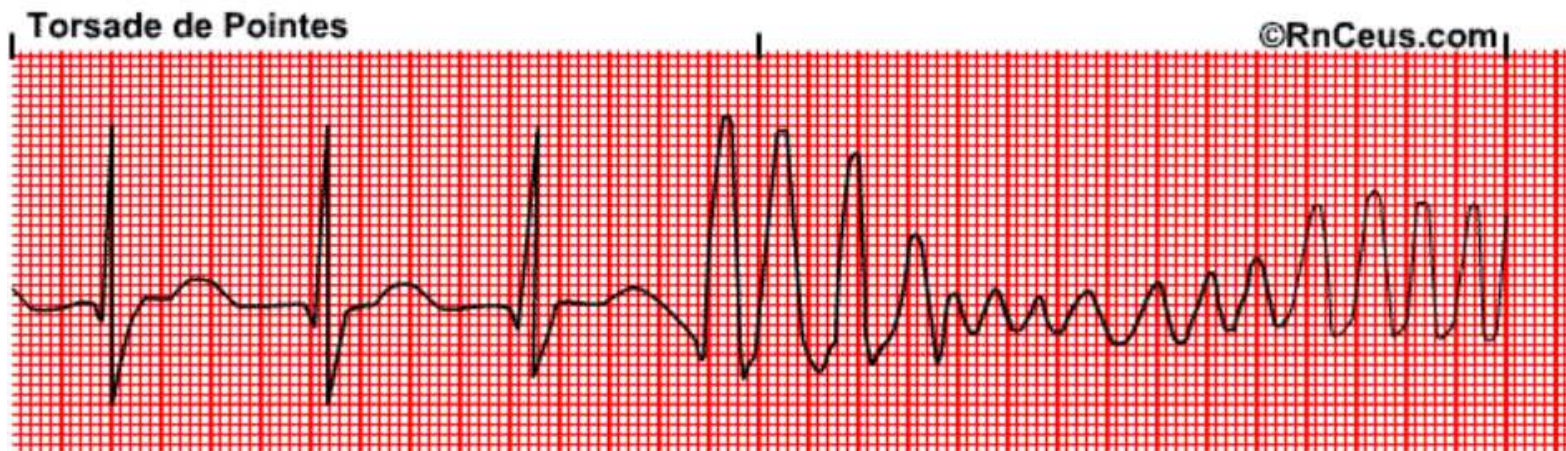
Levomethadon (L-Methadon  
oder (R)-Methadon)



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

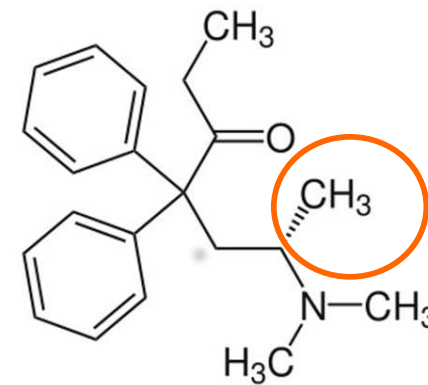
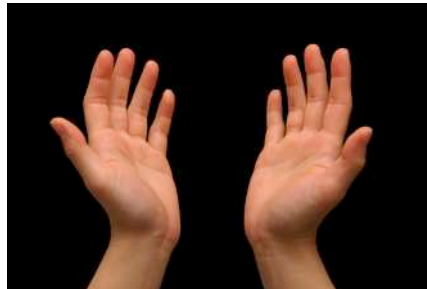
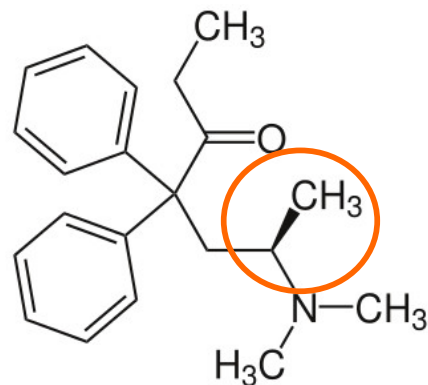
# Levomethadon (L-Polamidon<sup>©</sup>)

## > L-Methadon

- Analgesie
- Anti-Tussivum
- Keine relevante QTc Verlängerung

## > D-Methadon

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



Levomethadon oder L-Methadon oder (R)-  
Methadon

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®)
<b>LEVOMETHADON (L-Polamidon®)</b>
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®)

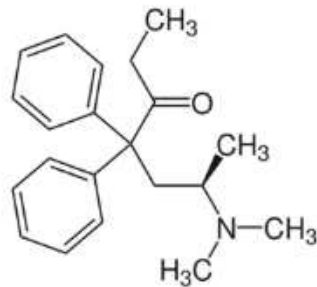
## Levomethadon als Substanz

- 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 Dipendenze Svizzera

FOSUMIS

FOSUMNW  
FORUM SUCHTMEIZIN NDRGWESTSCHWEIZ

COROMA

ticino{addiction}

S.S.A.M.

hepatitis C

## **Klinischer Fall 3**

### **Herr Wigger<sup>\*)</sup>, 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.

<sup>\*)</sup> 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:
  - 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.

## **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 (eine Ausnahme können Rapid Metabolizer mit extrem hohen Methadondosen darstellen).**
- 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 einen anderen Opioidagonisten 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\*<sup>x</sup>**
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- **Neurokognition**
  - ↳ Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
  - ↳ Alle Opioidagonisten sind Nichtbehandlung vermutlich (SRÖM, Diacetylmorphin) oder nachgewiesenermassen (Methadon, Levomethadon, Buprenorphin) überlegen

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

<sup>x</sup>keine 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 3**

### **Herr Wigger, 48-jährig**

- Herr Wigger wünscht im Verlauf einen Abbau der OAT. Was empfehlen Sie ihm?

# Opioidentzug

- Ist nicht Therapie der ersten Wahl, unabhängig von Alter, Geschlecht oder anderen Faktoren
- CAVE: Opioidabbau bedingt Verlust der Toleranz und somit ein deutlich erhöhtes Überdosisrisiko
- Ist assoziiert mit erhöhter Mortalität
- Kann ambulant über mehrere Monate oder stationär relativ rasch durchgeführt werden

## Klinischer Fall 3

### Herr Wigger, 48-jährig

- Sie klären Herrn Wigger über das Risiko eines **Rückfalls nach Toleranzverlust** auf und bieten ihm die Alternative einer stationären Aufnahme oder eines ambulanten Abbaus an
- Er entscheidet sich für einen ambulanten Abbau
- Sie reduzieren SROM zunächst in Schritten von 120 mg alle 3-4 Wochen, dann 60 mg, dann 30 mg
- Dabei **begleiten Sie ihn engmaschig**, um allfällige Schwierigkeiten frühzeitig zu erkennen. Sie fragen insbesondere nach Entzugssymptomen, Craving, Konsum auch von anderen Substanzen
- Sie verordnen ein niederpotentes Neuroleptikum in Reserve zur Bekämpfung von Entzugssymptomen (z.B. Truxal oder Quetiapin) und Magnesium zur Reduktion von Muskelkrämpfen
- Bei der Reduktion von 120 mg Sevre Long® auf 90 mg entwickelt Herr Wigger vergleichsweise starke Entzugssymptome
- Da keine kleineren Kapselgrößen von Sevre Long® verfügbar sind, bieten Sie dem Patienten eine **Umstellung** auf Methadon, Buprenorphin oder MST Continus® (off-label!) an
- Er entscheidet sich für eine Umstellung auf 80 mg MST, welches Sie als 40 mg zwei Mal am Tag verordnen (kürzere Halbwertszeit!) und in Schritten von 10 mg alle paar Wochen komplikationslos abbauen

## Klinischer Fall 4

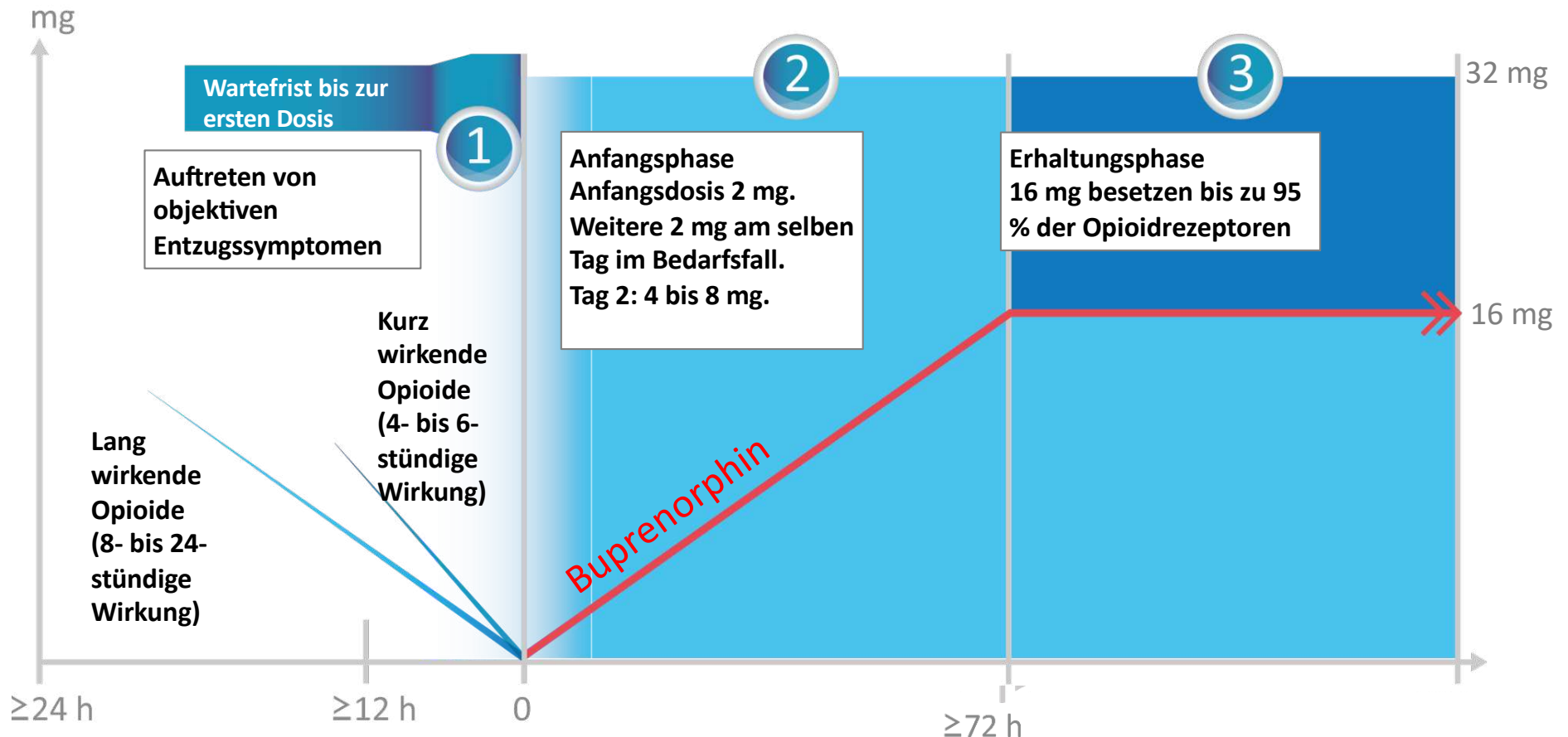
### Frau Berger, 39-jährig



- 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 Ingenieurwesen 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 entzückt, 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

## Opioid 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  $\geq 8$

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 Opiode 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 Opiode mit einem verzögerten, langsam anflutenden Wirkungseintritt bevorzugt werden, da Opiode 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
  - Wünschäusserung 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 Opiode 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 

# 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-Präparate** vor allem wegen der Galenik und der problematischen Eindosierung gegenüber den anderen Agonisten im Nachteil.
- **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](#) > [Opioidagonistentherapie \(OAT\)](#)

FACHLEUTE

> Veranstaltungen

> Fortbildung

▼ **Empfehlungen**

Opioidagonistentherapie (OAT)

Alkohol und Tabak

Hepatitis C

Ressourcen

Coronavirus-Pandemie

> SARA

 16.07.2020 - Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020



	Methadon	Buprenorphin Subutex	Morphin Sevre-Long
Pharmakokinetik	Reiner Agonist am $\mu$ und $\kappa$ Rezeptor. $T_{1/2}$ 24-72 Std.	Part. Agonist $\mu$ -Rez; Antagonist $\kappa$ -Rezeptor. Lange Rezeptor- halbwertszeit $\rightarrow$ Abgabe jeden 2.-3. Tag möglich	Reiner Agonist, ausgeprägt am $\mu$ und gering am $\kappa$ Rezeptor. $T_{1/2}$ 2-4 Std., aber enterohep. Kreislauf. Dosierung 1x/d
Wirkung /Nebenwirkung	Sedation „Scheibe“; Schwitzen	Klarer, „Realität“. Weniger Schwitzen	Etwas klarer, „Realität“. Weniger Schwitzen
Atemdepression	Ja	Gering; ceiling Effekt	Wie Methadon
Interaktionen	Ja, relevant, v.a. Psychopharmaka	Kaum; QTc Zeit weniger beeinflusst	Wenig; QTc Zeit wenig beeinflusst
Geeignete Patientengruppe	Co-Morbidität, die Sedation braucht. Die Mehrzahl (CH ca. 95% mit Me)	Kurze Suchtphase, geringe Dosis, geringe Sedation, „Funktionieren“ erwünscht; Polypharmazie; Sucht- Geriatric? NW Methadon	geringe Sedation, „Funktionieren“ erwünscht; Polypharmazie; Sucht- Geriatric? NW Methadon
Obstipation Schlafstörung Libido	ausgeprägt möglich häufig eingeschränkt	weniger ausgeprägt weniger ausgeprägt wenig eingeschränkt	ausgeprägt möglich Einschränkung möglich
Einnahme	Schlucken	Sublingual ; 5 Min	Schlucken
Kosten	50mg / Tag = 1 – 2 Fr.	16mg / Tag = ca. 14 Fr. / Tag	600mg / Tag = ca. 14 Fr./Tag
Missbrauchsrisiko	Vorhanden	Vorhanden (geringer?)	Vorhanden
Wechsel Me $\leftrightarrow$ Bu Mo $\leftrightarrow$ Bu Me $\leftrightarrow$ Mo	Me $\rightarrow$ Bu: Schwierig falls > 30 mg Methadon	Bu $\rightarrow$ Me / Mo geht gut	Me/Mo = 1/6 – 1/8

## 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)



## High-Dose-Abhängigkeit

- Personen mit einer Kombination von mehreren Substanzstörungen entwickeln häufig eine High-Dose-Abhängigkeit (Aequivalenzdosis > 20 mg Valium/Tag).
- Der Umgang mit diesem Problem ist unbefriedigend gelöst, erinnert an die Zeit vor der Opioidagonistentherapie mit Methadon, retaridiertem Morphin, Burpenorphin oder Diacetylmorphin, ist vor allem geprägt von Verboten und muss als gescheitert bezeichnet werden.
  - Die Verfügbarkeit von Benzodiazepinen in der Drogenkonsumszene ist weiterhin hoch.
  - Benzodiazepine sind bei Konsumenten mit mehreren Substanzstörungen sehr beliebt.
  - Es existieren praktisch keine Studien, die einzelne Aspekte dieser Thematik untersucht haben.
- Eine rein repressive Haltung Benzodiazepinen gegenüber im Bereich der Hoch-Dosis-Abhängigkeit berücksichtigt nicht, dass
  - Menschen mit einem Benzodiazepinbeikonsum eine ernstzunehmende Zweiterkrankung haben, nämlich entweder eine:
    - Benzodiazepinabhängigkeit (deren Entzug Monate dauern kann und so lange einer regelmässigen Benzodiazepinverschreibung bedarf) oder eine
    - nicht erkannte psychiatrische Komorbidität, die
      - mit einem Benzodiazepin zwar gelindert, aber nicht korrekt behandelt ist oder
      - mit einem Benzodiazepin korrekt behandelt sein kann (weil es keine praktikable bessere Behandlung gibt).
  - Benzodiazepine in adäquater Dosierung zu einer Beruhigung im psychosozialen Bereich führen können, die soziotherapeutisch genutzt werden kann (in Analogie zu anderen Agonistentherapien).
  - Benzodiazepine bei ausgewählten Patienten auch im Sinne der Schadensminderung oder Palliation indiziert sein können.
- In dieser unbefriedigenden Situation suchen Suchtfachleute neue Lösungsmodelle, die auch eine kontrollierte Abgabe von Benzodiazepinen umfassen.
- Folgende Rahmenbedingungen müssen erfüllt sein für einen gezielten Langzeiteinsatz von Benzodiazepinen bei Patienten mit mehreren



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

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h 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>1</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1,4</sup>	– Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend <sup>3</sup> – falls volle agonistische $\mu$ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>5</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>3</sup> – falls volle agonistische $\mu$ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>5</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>5</sup> – möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
<b>Retention</b>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1-3</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1,4</sup>	– Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend <sup>3</sup> – möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase <sup>3</sup>	– Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend <sup>3</sup> – möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase <sup>3</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>5</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>7-10</sup>	– Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln <sup>7,11</sup>	– evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar <sup>8,9,12</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 der CH nur Trinklösung) <sup>3,d</sup>	– Kapseln <sup>a</sup>	– Sublingualtabletten <sup>b</sup>	– Sublingualtabletten <sup>f</sup>	– Ampullen, Tabletten IR/SR <sup>c</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 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,d</sup> – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik <sup>1,4</sup>	– Problemlos: dauert ca. 1 Woche <sup>1,d</sup> – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik <sup>1,4</sup>	– Problemlos: dauert ca. 1 Woche <sup>8</sup>	– Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Berner Methode evtl. mit Vorteilen <sup>14,23</sup>	– Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Berner Methode evtl. mit Vorteilen <sup>14,23</sup>	– Komplex – spezialisierten Zentren vorbehalten <sup>7</sup>


Günstig

Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
<b>Medikamenten-Interaktionen</b>	Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP 2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente <sup>13,16,17</sup>	– Geringer als Methadon-Racemat <sup>1,17,18, 0</sup>	– Gering (Glucuronidierung) <sup>1,2a</sup>	– Gering (Dealkylierung) <sup>1,b</sup>	– Gering (Dealkylierung) <sup>1,f</sup>	– Gering (Deacetylierung) <sup>1,c</sup>
<b>Interindividuelle Variabilität</b>	– Hoch <sup>13,16,17,e</sup>	– Weniger als Methadon <sup>19,d</sup>	– Gering <sup>1a</sup>	– Gering <sup>1,b</sup>	– Gering <sup>1,f</sup>	– Gering <sup>1,c</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>0</sup>	– Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich <sup>1</sup> – möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden – kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung <sup>7</sup>	– Evtl. vorteilhaft
<b>Wiedereindosierung nach verpassten Bezügen</b>	– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden	– Weniger problematisch bei geringerer Überdosisgefahr aufgrund des partiellen Agonismus	– Weniger problematisch bei geringerer Überdosisgefahr aufgrund des partiellen Agonismus	– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden
<b>Dosisreduktionen/Opioidentzug</b>	– Effektiv <sup>20</sup> , vergleichbar mit Buprenorphin <sup>21</sup>	– Effektiv, vergleichbar mit Buprenorphin	– Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt, dass SROM ähnlich effektiv wie Methadon oder Buprenorphin – kleinere Dosisreduktionen als 30mg zum Ende der Behandlung aufgrund Kapselkonzentration nur möglich, wenn diese off-label geöffnet werden oder auf nicht zugelassene SROM-Präparate umgestellt wird	– Effektiv, vergleichbar mit Methadon <sup>21</sup> – evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden – Ausschleichen innerhalb weniger Tage durchführbar, daher kürzere Entzugsdauer möglich – falls zuvor Umstellung von anderem Opioid zu Buprenorphin notwendig, sind die Schwierigkeiten in der Umstellungsphase zu beachten	– Effektiv, vergleichbar mit Methadon <sup>21</sup> – evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden – Ausschleichen innerhalb weniger Tage durchführbar, daher kürzere Entzugsdauer möglich – falls zuvor Umstellung von anderem Opioid zu Buprenorphin-Naloxon notwendig, sind die Schwierigkeiten in der Umstellungsphase zu beachten	– Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt dass es möglich ist, sofern Dosis ausreichend langsam reduziert wird
<b>Selbstbestimmungsmöglichkeiten / Autonomie</b>	– Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	– Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	– Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	– Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	– Gegeben, Mitgaben im Rahmen der kantonalen Regelungen möglich	– Eingeschränkt, bei IV in der Regel Bezug unter Sicht mehrmals täglich, bei oral Mitgabe für maximal zwei Tage
<b>Mitgabe für Reisen / Weiterbehandlung im Ausland</b>	– Häufig möglich	– Da in vielen Ländern für die OGB nicht zugelassen möglicherweise problematisch	– Da in vielen Ländern für die OGB nicht zugelassen möglicherweise problematisch	– Häufig möglich	– Häufig möglich	– Nicht möglich

 Günstig

 Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite)</b>	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5,22</sup>	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5,23</sup>	– Vorhanden (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5,24</sup>	– Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) <sup>L22,24,b</sup> – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) <sup>L22,24,f</sup> – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Vorhanden, insbesondere bei i.v. Applikation <sup>26</sup> – spezialisierten Zentren vorbehalten
<b>QTc-Zeit Verlängerung</b>	– Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig <sup>1,16,26,27</sup>	– Geringer als Methadon-Racemat <sup>1,16,27,28d</sup>	– Keine <sup>29,30</sup>	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,26,31</sup>	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,26,31</sup>	– Keine <sup>29</sup>
<b>Schwitzen*</b>	– Mässig bis ausgeprägt <sup>1,30,32,33,e</sup>	– Mässig bis ausgeprägt <sup>33,d</sup>	– Mässig <sup>30a</sup>	– Mässig <sup>32</sup>	– Mässig <sup>32</sup>	– Mässig bis häufig <sup>34,c</sup>
<b>Sedation*</b>	– Vorhanden	– Vorhanden	– Vorhanden	– Wenig	– Wenig	– Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig
<b>Übelkeit / Erbrechen*</b>	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich <sup>30,32</sup>	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich	– Möglich <sup>30</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>32</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>32</sup>	– Möglich <sup>34</sup>
<b>Obstipation*</b>	– Vorhanden <sup>32,33</sup>	– Vorhanden <sup>33</sup>	– Vorhanden <sup>30</sup>	– Vorhanden <sup>32</sup>	– Vorhanden <sup>32</sup>	– Vorhanden <sup>34</sup>
<b>Schlafstörungen*</b>	– Möglich <sup>1,35</sup>	– Möglich <sup>1</sup>	– Möglich <sup>1</sup>	– Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon <sup>1</sup>	– Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon <sup>1</sup>	– Möglich <sup>1</sup>
<b>Libido / Sexualfunktion*</b>	– Einschränkung häufig <sup>36</sup>	– Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon <sup>37</sup>	– Einschränkung möglich <sup>1,30</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	– Einschränkung häufig <sup>36</sup>
<b>Gewichtszunahme*</b>	– Eher nachteilig <sup>32,38</sup>	– Eher nachteilig <sup>33</sup>	– Unklar	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>32</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>32</sup>	– Unklar
<b>Gangunsicherheit bei Verschädigung<sup>x</sup></b>	– Vermutlich erhöht	– Vermutlich erhöht	– Vermutlich erhöht	– Möglicherweise neutral	– Möglicherweise neutral	– Mindestens in der Phase nach Bezug erhöht
<b>Neurokognition</b>	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung <sup>38</sup>	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung <sup>38</sup>	– Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden <sup>38</sup>	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden <sup>38</sup>	– Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen

\*für diese Punkte gibt es nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz. Es handelt sich daher um Empfehlungen aufgrund der klinischen Erfahrung und Einschätzung der Autoren.

<sup>x</sup>keine Daten aus der Opioid-Agonisten-Therapie



## Das perfekte Substitut?

### Was erwarten wir und was ist realistisch?

- Cravingreduzierend ✓
- Eliminiert Entzugserscheinungen ✓
- Blockt die Effekte von Strassenopioiden ✓
- Gut verträglich, geringe UAW ✓
- Lang wirksam ✓
- kosteneffektiv ✓
- Hält die Patienten in Behandlung ✓
- Reduziert den Beikonsum ✓
- Minimal mögliches Risiko bei akzeptabler Effektivität ✓
- Erreicht alle Patienten
- Unattraktiv auf dem Schwarzmarkt
- Langsam anflutend
- Geringes Missbrauchspotential? (Was bedeutet eigentlich Missbrauch??)
- Geringes Risiko bei praktiziertem «Missbrauch»?
- verschiedene Einnahmeformen? (Tbl. und Lösung)

