

Opioidabhängigkeit und OAT (**O**pioid**A**gonisten**T**herapie)

Regionale Gesprächsgruppe MSH1
20.03.2024

Dr. med. Antje Kemter

Opioid-Vergiftungen nehmen stark zu

ETH-Forschende zeigen auf, dass die Vergiftungsfälle sowie die Verschreibungen von Opioiden in der Schweiz in den vergangenen 20 Jahren stark zugenommen haben. Die Situation ist nicht so dramatisch wie in Nordamerika, darf aber auch nicht unterschätzt werden.

27.06.2022 von [Peter Rüegg](#)

Teilen



The Lancet Regional Health - Europe
Volume 20, September 2022, 100437

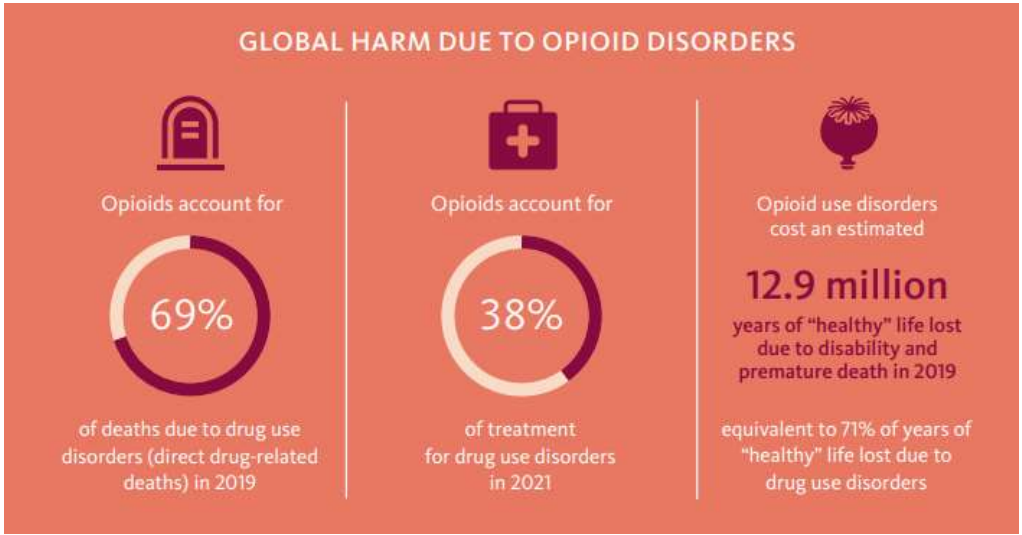
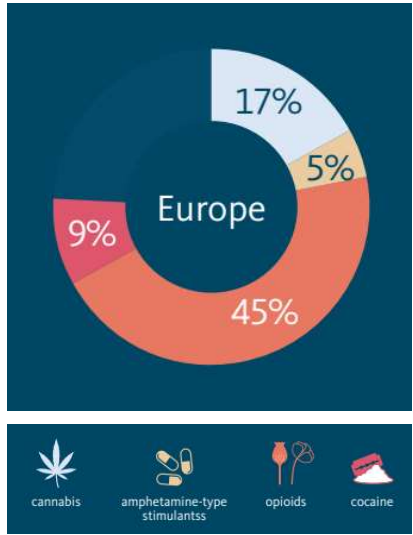
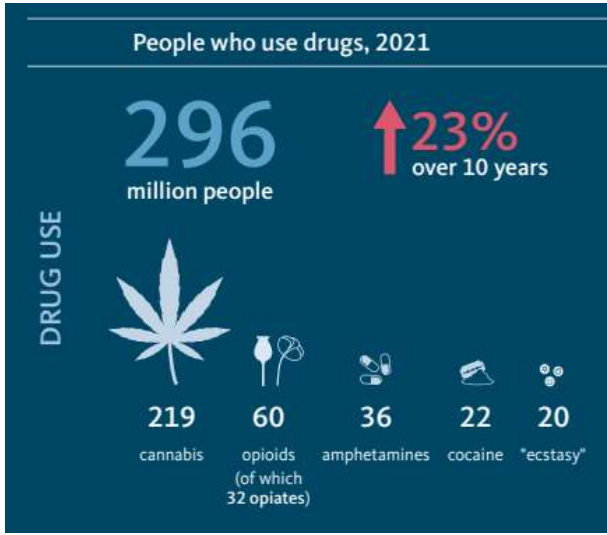


Articles

Opioid sales and opioid-related poisonings in Switzerland: A descriptive population-based time-series analysis

Marit F. Hooijman ^{a, b, 1}, Adrian Martinez-De la Torre ^{b, 1}, Stefan Weiler ^{b, c}, Andrea M Burden ^{b, d} ✉

World Drug Report 2023, WHO



Drogenkonsum bei jungen Zürcher:innen

- befragt wurden 1200 Zürcherinnen und Zürchern im Alter von zwanzig Jahren
- im Jahr vor der Befragung eingenommen
 - Codein **12,7 %**
 - Benzodiazepinen 5 %
 - Kokain 10,8 %
 - Ecstasy 12,3 %
 - Cannabis > 50%
 - Werte durch eine parallel geführte Haaranalyse bestätigt

Studie des Jacobs Center, Universität Zürich, 2021

Opioidabhängigkeit

- F11.2 (ICD-10)
- chronische Erkrankung
- ca. 25.000 Betroffene, ca. 16.000 in OAT, ca. 1.600 in HeGeBe (Heroingestützter Behandlung) (Schweiz, Stand 2022)

Begriffsklärung

- **Opioide** = alle natürlichen und synthetischen Substanzen, die am Opioidrezeptor wirken
- **Opiate** = Stoffe, die im Schlafmohn vorkommen (aber nicht zwingend am Opioidrezeptor wirken)
- **OAT** = Opioid-Agonisten-Therapie
 - früher: SGB = Substitutionsgestützte Behandlung
 - noch früher: «Methadonprogramm»

Wording

- aktuell: Mehrfachsubstanzabhängigkeit oder Polysubstanzgebrauch
- früher: „politox“ oder „Politoxikomanie“

<https://www.ssam-sapp.ch/fachleute/empfehlungen/opioidagonistentherapie-oat>



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

Erstellt durch Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM

Verfalldatum: Januar 2025

OAT

-was ist das...?

Indikation

- Die OAT ist Therapie der ersten Wahl bei Opioidabhängigkeit.

Therapieform	Behandlungserfolg Behandlungsverbleib und/oder Reduktion oder Sistierung des illegalen Opioidgebrauchs nach 52 Wochen
Entzug allein	5-20%
Abstinenzorientierte Psychosoziale Ansätze	5-30%
Agonistenbehandlung	
OAT mit Methadon	50-80%
OAT mit Slow-release Morphin	88% ¹
OAT mit Buprenorphin	40-60%
OAT mit Buprenorphin Depot	56-69% ¹
OAT mit Diacetylmorphin	67-82% ²
Antagonistenbehandlung	
Naltrexon oral	10-30%
Naltrexon Depot	45% ³

¹nach 22-24 Wochen
² bei therapierefraktären
 Patient*innen
³russische 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

OAT

-was ist das...?
-warum macht man das...?

Ziele der OAT

- **instabile dekompensierte Abhängigkeit → stabile kompensierte Abhängigkeit**
- Reduktion von Mortalität, Verbesserung der Gesundheitssituation, Reduktion des Risikos neuer Erkrankungen, Steigerung der sozialen Kompetenzen und der sozialen Integration, Steigerung der Lebensqualität
- nicht kurativ, jedoch kann die Behandlung von Begleiterkrankungen kurativ sein

Wirkung der OAT

- Reduktion der Mortalität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Längeres Verbleiben in der Behandlung (Retention, Haltequote) verglichen mit anderen (abstinenzorientierten, nicht pharmakologisch gestützten) Therapieverfahren; hierbei zeigen die verfügbaren Substanzen vergleichbare Effekte
- Reduktion von illegalem Opioid- und Kokainkonsum
- Reduktion der Morbidität (z.B. Reduktion der HIV-Inzidenz, Therapie von HCV-Infektionen), vor allem durch die Reduktion des illegalen Opioid- und Kokainkonsums und der damit verbundenen Risiken sowie aufgrund der zusätzlichen Behandlungsoptionen zur OAT
- Senkung der Kriminalitätsrate
- Senkung der volkswirtschaftlichen Kosten um ein Mehrfaches der Behandlungskosten (Strafverfolgung/-vollzug, Gesundheitskosten, Sozialkosten)
- Vorteil auf den Verlauf einer Schwangerschaft und die fetale Entwicklung

OAT

-was ist das...?
-warum macht man das...?
-wie geht das...?

Rahmenbedingungen

- kantonale Bewilligungspflichtig
- psychotrope Stoffe (z.B. Benzodiazepine) sind den BM gleichgestellt und bedürfen auch einer Bewilligung bei Suchtbehandlung
- Verschreibung über BM-Rezept, resp. über Bewilligung
- www.substitution-online.ch

https://www.praxis-suchtmedizin.ch/

The screenshot shows the website interface with a red navigation bar at the top containing links: [help@](#), [Kontakt](#), [Links](#), [Veranstaltungen](#), and [Über Praxis Suchtmedizin](#). Below the navigation bar, the current page is identified as 'OAT Start in 1 Konsultation'.

On the left side, there is a vertical menu with categories: Home - News, Alkohol, Cannabis, Designerdrogen, Geldspiele, Heroin, and a list of OAT medications: Einleitung, Erstbeurteilung Arzt, OAT Start in 1 Konsultation (highlighted), OAT Start in 2 Konsultationen, Indikationsstellung, BUPRENORPHIN (Subutex®, Suboxone®, Buprenorphin Mepha®), DIACETYLMORPHIN / HEROIN (Diaphin®), METHADON (Ketalgin®, Methadon Streuli®), LEVOMETHADON (L-Polamidon®), and SROM (Sevre Long®, Kapanol®).

The main content area features a 'Details' section with the text 'Zuletzt aktualisiert: 24. November 2021' and a search bar. The title is 'OAT - Start in einer Konsultation'. The introductory text states: 'Start in einer Konsultation!; Zeitbedarf etwa 20 min. Geeignet für Ärzte, die in der Verschreibung einer OAT routiniert sind.' Below this, there is a box for 'Eigene Notizen in KG oder [Einlageblatt Krankengeschichte](#)'.

The section '1. Konsultation' contains a flowchart:

- 'Patient wünscht sofort OAT -> Motivation in der KG festhalten'
- If 'ja' (yes), it leads to 'Erstbeurteilung, Arzt' with the subtext 'Information, Wahl des Opioidagonisten'.
- If 'keine OAT' (no OAT), it leads to a list of actions:
 - Kontakt aufrechterhalten
 - andere Lösung suchen
 - Zusammenarbeit mit [Suchtfachstelle](#)
 - Somatik: [Hamreduction: HIV / Hepatitis Status](#) (Minimallabor); [Hep_C Info: Hep A/B Impfung](#); [Verhütung](#); Safe Sex

On the right side, there is a sidebar with links: Kant. Regelungen, Kantonsärzte, Suchtfachstellen, Strassenverkehrsämter, Motivierende Gesprächsführung, E-Learning, Kurzintervention, and Infos für Apotheker. At the bottom right, there is a logo for FOSUMOS and the text 'Praxis Suchtmedizin Schweiz Praticien Addiction Suisse Medico e Dipendenza Svizzera'.

Untersuchungen zu Beginn

- Familienanamnese, Biographische Anamnese, somatische und psychiatrische Anamnese
- Substanzanamnese (und allenfalls Motivations- und Zielklärung betreffend weiterer psychotroper Substanzen)
- Urinprobe auf Opioide (Objektivierung der Opioidabhängigkeit)
- somatische Grunduntersuchung: Basislabor inkl. Virologie, EKG, körperliche Untersuchung, ggfs. Spirometrie

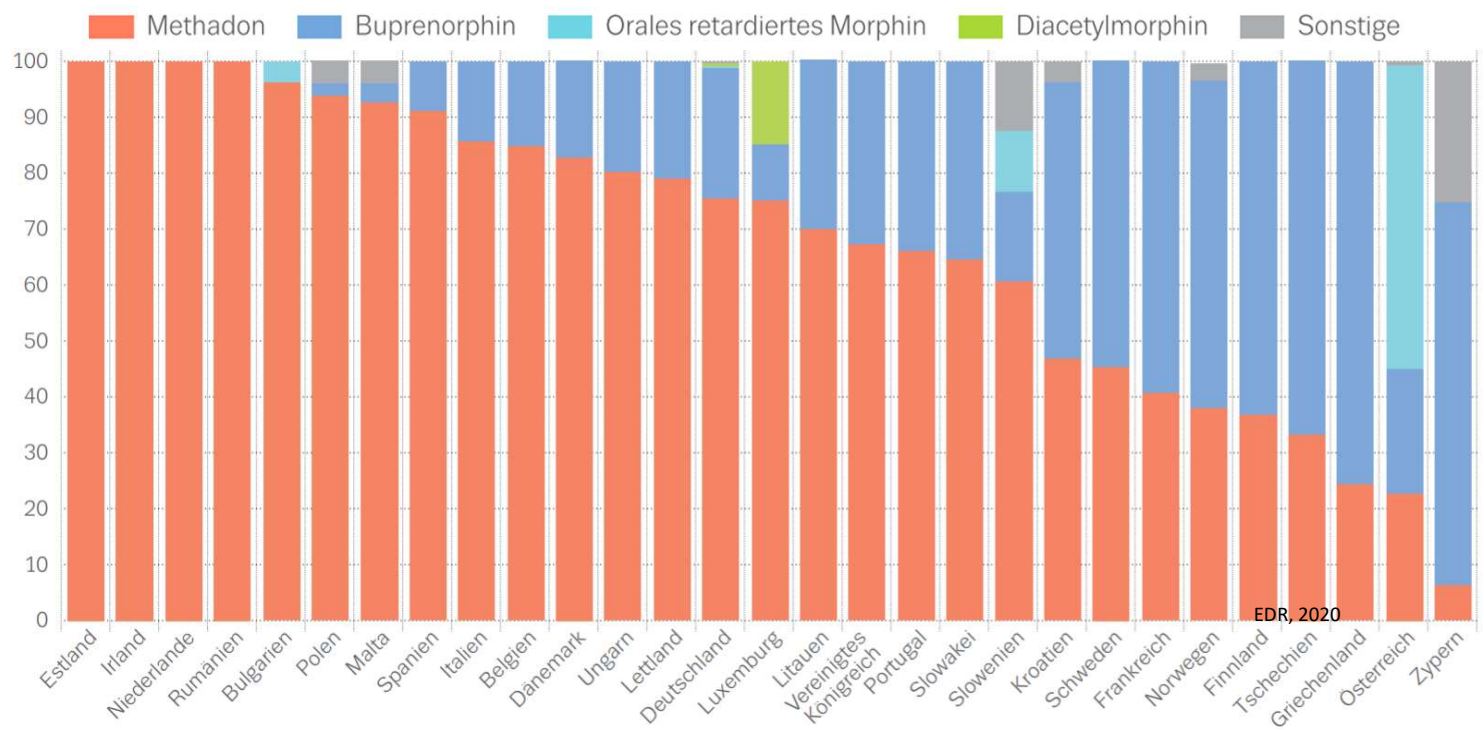
verfügbare Präparate

Es stehen heute in der Schweiz mehrere Medikamente für die OAT zur Verfügung:

- Methadon seit 1976
- Buprenorphin seit 2000
- Retard. Morphin (SROM) seit 2013
- Levomethadon seit 2015
- Buprenorphin/Naloxon seit 2017
- Diacetylmorphin seit 1994

Opioidagonisten in der OAT

Eine rationale und evidenzbasierte Wahl?



Methadon

- Vollagonist an μ -Opioid-Rezeptoren, Racemat
- Wirkungspeak nach ca. 3h, HWZ ca. 24h (**Akkumulation** bei täglicher Einnahme mit Steady-state nach ca. 5 Tagen)
- Verstoffwechslung über die Leber (Cave: **Rapid metabolizer**)
- Methadon stellt in den meisten Ländern in der OAT auch heute noch den Goldstandard dar, da effektiv und bewährt
- Methadon ist mit Abstand am besten erforscht und kostengünstig
- Nebenwirkungen: Atemdepression, verlangsamte Magen-Darm-Passage, Obstipation, chronische Übelkeit, Schwitzen, **QTc-Zeit-Verlängerung**
- Langzeitgebrauch: endokrin bedingte Störungen (z.B. Gynäkomastie, Amenorrhoe, Impotenz, Osteoporose, Anhedonie, Dysphorie; auch kognitive und psychomotorische Einschränkungen werden beschrieben; Hyperalgesie

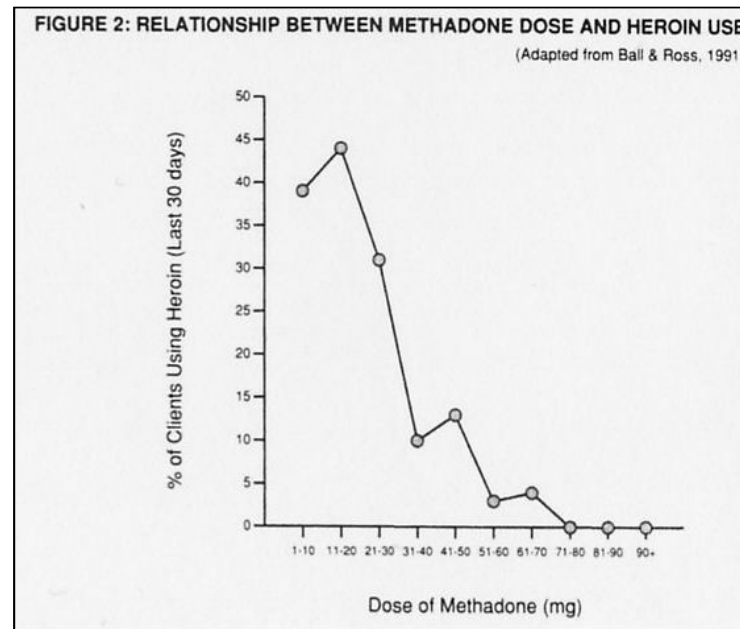
Methadoneindosierung

- Dosis ^{max} in den ersten 24h: 50 mg
 - 20-30 mg Startdosis
 - plus 10 mg nach 4h
 - plus 10 mg nach 4h
- Dosissteigerung um max. 10 mg tgl. in den Folgetagen

- → siehe auch **nächste Folie**

- Wenn die Abklärungen, die Sie zu Beginn getätigt haben (inkl. positiver UP!), die Notwendigkeit einer Installation einer OAT mit Methadon ergeben, gehen Sie folgendermassen vor:
- Erstdosis von 20 – 30 mg Methadon. Wenn keine Intoxikationserscheinungen (Sedation!) auftreten kann das Methadon langsam gesteigert werden. So kann nach 4 h eine zweite Dosis von maximal 10 mg und nach weiteren 4h erneut 10 mg abgegeben werden. Die Maximaldosis am ersten Tag beträgt 50 mg. Nun kann tgl. um 10 mg aufdosiert werden bis keine Entzugssymptome mehr vorhanden sind und der/die Pat. klinisches Wohlbefinden und keinen Suchtdruck mehr angibt.
- Mit dieser vorsichtigen Einleitung einer Methadonbehandlung darf nicht erwartet werden, dass Patient:innen ab der ersten Dosis vollständig auf den Konsum von Strassenheroin verzichten werden, da sie anfänglich und vor allem bis zum Erreichen des Steady-state tendenziell aus Sicherheitsgründen unterdosiert sind. Der weiter bestehende Restkonsum kann dann klinisch für die adäquate Dosisfindung beigezogen werden. Ziel ist es, dass die Patienten den Strassenheroinkonsum vollständig aufgeben, was in der Regel bei einer adäquaten Dosis möglich ist.
- Aufgrund der Akkumulation mit dem Erreichen des Steady-state erst nach ca. 5 Tagen ist ein Abweichen von dieser Empfehlung kritisch. Gerade wenn zu rasch aufdosiert wird in den ersten Tagen, kann dies eine Atemdepression nach ca. 2-3 Tagen zur Folge haben, die zu „klassischen“ iatrogenen Todesfällen führen kann und zwingend zu vermeiden ist. Auch bei Aufdosierung nach Standard muss aufgrund des häufig stattfindenden Beikonsums anderer sedierender, atemdepressiver Substanzen der Pat./die Pat. hochfrequent gesehen werden.
- Eine adäquate Dosierung ist für den Therapieerfolg entscheidend. In der Regel benötigen Sie mind. 60 mg Methadon Tagesdosis. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität bei der Wirksamkeit kann keine allgemeingültige Zieldosis angegeben werden. Gerade Pat. mit ultra-rapid-metabolizing-Status können deutlich höhere Dosen benötigen.
- Die meisten Patienten/Patientinnen kommen mit dem Wunsch, möglichst geringe Dosen einzunehmen, meist aufgrund von Nebenwirkungen oder dem mittelfristigen Wunsch, gänzlich substanzfrei zu leben. Hier ist die ärztliche Aufklärung über die Abnahme der Toleranz essenziell.

Eine adäquate Dosierung ist für den Therapieerfolg entscheidend!



Levomethadon

- Levomethadon wirkt klinisch gleich wie Methadon, zeigt aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil
- Unter Levomethadon wird die Hälfte des bisher verschriebenen Methadons benötigt; Umrechnungsfaktor 2:1
- Eindosierung wie Methadon mit halb so hoher Dosierung
- Nach erfolgter Umstellung kann eine Fein-Justierung der Dosis notwendig werden.
- **KK-Limitatio in der Schweiz:** 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

slow-release oral morphin (SROM)

- vollständiger MOR-Agonist
- Metabolisierung in der Leber in inaktives Morphin-3-Glukuronid und das aktive Morphin-6-Glukuronid (Ausscheidung innert 24h über Urin)
- kurze HWZ von ca. 2-4h (→ geringe Gefahr der Akkumulation)
- kaum Arzneimittelinteraktionen, da Abbau über hepatische Glukuronidierung
- gute Alternative zum Methadon mit ggfs. Etwas günstigerem NW-Profil und aufgrund geringerer Akkumulationsgefahr etwas sicherere Eindosierung
- Ein- und Umstellung auf SROM ist unkompliziert (eine Ausnahme können Rapid Metabolizer mit extrem hohen Methadondosen darstellen)

Ersteinstellung oder Umstellung auf SROM

➤ **Ersteinstellung**

- Tagesdosis ^{max} in den ersten 24h: 400 mg
 - Startdosis von 200 mg, nach 6h erneut 200 mg möglich
- tgl. Steigerung um 100-120 mg bis subjektives Wohlbefinden und kein Suchtdruck mehr
- durchschnittliche Tagesdosis ca. 600 – 800 mg/Tag, Abweichungen nach unten oder oben sind möglich

➤ **Umstellung**

- Umrechnung von Methadon auf SROM im **Verhältnis 1:6 - 1:8**
- Nach erfolgter Umstellung ist oftmals eine **Feinjustierung der Dosis** notwendig.
- Sevre-Long: 30, 60, 120 und 200 mg
- Kapanol (10/21: Zulassung für Indikation OAT): 20, 50 und 100 mg

Buprenorphin (BUP)

- partieller Agonist am μ -Opioid-Rezeptor (MOR), Antagonist am κ -Opioid-Rezeptor
- bezüglich Sicherheit und Nebenwirkungsprofil ist BUP den anderen Opioidagonisten überlegen
- **hoher first-pass-Metabolismus**: nur sublingual wirksam
- lange Rezeptorbindungs-HWZ, prinzipiell ist auch ein Gabe alle 2 oder 3 Tage möglich (dann Dosis verdoppeln)
- höchste Rezeptorbindungsaffinität aller Opiode, verdrängt daher alle anderen Opiode vom MOR (und kann damit Entzugssymptome auslösen: Achtung Turboentzug!!), zusätzlich eingenommene Opiode sind wirkungslos
- **ceiling-effect**: keine Atemdepression bei hohen Dosen, schnelle Induktion ist vertretbar
- günstigeres NW-Profil bezügl. psychomotorischen, kognitiven, affektiven und sexuellen Einschränkungen
- günstiges Profil in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen
- **natürlicher Tagesgang, spürbare Affektivität, geringe Sedation** (Achtung: kein „Mantel-Effekt“!!)
- Patient*innen müssen prinzipiell gut und wenn immer möglich mehrfach über die Eigenheiten des Buprenorphins informiert werden

Ein-/Umstellung auf Buprenorphin

- Eindosierung (Cave: nur sublingual wirksam!):
 - **Umstellung von «Strassenheroin»:** mind 4h nach letztem Opiatgebrauch und bei Auftreten erster Entzugserscheinungen
 - **Umstellung von Methadon (< 30-40 mg):** mind. 24h nach letzter Methadondosis und nach Auftreten erster Entzugssymptome
 - **Umstellung von Methadon (> 30-40 mg):** mind. 36 h nach letzter Methadondosis und nach Auftreten erster Entzugssymptome
 - dann jeweils Initialdosis 2 mg, nach 30-60 min. wenn kein Entzug aufgetreten ist zweite Dosis von 4-8 mg, nach ca. 2-4h erneute Gabe von 4-8mg, bis zu 32 mg am ersten Tag, am Folgetag mit einer tieferen Dosis beginnen und sich während der folgenden Tage an die notwendige Dosis titrieren
- Umstellung von Buprenorphin auf Methadon: 24 h nach letzter Buprenorphingabe kann Methadon verabreicht werden (nicht mehr als 30 mg/d initial)
- optimale Erhaltungsdosis **individuell**, meist zw. 8 – 24 mg / Tag
- Alternative: Berner Methode (überlappende Eindosierung)

Diacetylmorphin

- Diacetylmorphin (DAM) = pharmazeutisch hergestelltes Heroin
- intravenös oder oral, off label i.m. und im Rahmen von Studien auch nasal
- Diacetylmorphin stellt zur Zeit die einzige Behandlungsmöglichkeit dar, die eine rasche Anflutung mit Wahrnehmung eines „Highs“ zulässt (Stichwort: „rauschakzeptierende Behandlung“)
- Die stark reglementierte und kontrollierte Verabreichung von Diacetylmorphin ist **nur in dafür spezialisierten Zentren zugelassen** («HeGeBes») und steht somit nicht flächendeckend zur Verfügung.
- Indikationskriterien:
 - Mindestalter 18 Jahre
 - seit mindestens 2 Jahren bestehende Opioidabhängigkeit
 - mindestens zwei nicht erfolgreiche Behandlungsversuche mit einer anderen anerkannten ambulanten oder stationären Therapie
 - Defizite im psychischen, körperlichen oder sozialen Bereich, die auf den Drogenkonsum zurückzuführen sind
 - Medizinisch begründete Ausnahmen sind möglich

Differentielle Indikation

- Wahl des Präparates ist gemeinschaftlicher Prozess
- Entscheidung über die OAT und welches Präparat gewählt wird liegt beim Patienten/bei der Patientin
- Pat. müssen daher gut über Wirkung und Nebenwirkung aufgeklärt werden.
- Diversifikation hinsichtlich
 - Wirkung / Wirksamkeit
 - Nebenwirkungen
 - Behandlungsfaktoren

Diversifikation: **Wirkung**

- Wirkung auf Konsum von Strassenheroin
 - **Alle zugelassenen Opioidagonisten zeigen ausreichende Wirkung.**
- Behandlungsretention
 - Vorallem in der Eindosierungsphase zeigen die Buprenorphin-Präparate bei flexibler Dosierung etwas schlechtere Ergebnisse.
- Therapieresistente Patient*innen
 - Die Heroingestützte Behandlung ist bei Patient*innen 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

Diversifikation: Nebenwirkung

- 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
 - ist bei Methadon möglich, weshalb EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig sind
- Sedation*
 - Keine Sedation unter Buprenorphin (per os). Allerdings fragliche Sedation bei den anderen Substituten bei entwickelter Toleranz und unter steady state-Bedingungen.

*nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz

Diversifikation: Nebenwirkung

- Schwitzen*
 - Vorteile bei den retardierten Morphinen und Buprenorphin-Präparaten zu erwarten
- Übelkeit/Erbrechen*
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- Obstipation*
 - alle Opioidagonisten können erhebliche Obstipation verursachen
- Schlafstörungen*
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- Libido/Sexualfunktion*
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin

*nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz

Diversifikation: Nebenwirkung

- Neurokognition
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
 - Alle Opioidagonisten sind Nichtbehandlung vermutlich (SROM, Diacetylmorphin) oder nachgewiesenermassen (Methadon, Levomethadon, Buprenorphin) überlegen.
- Gangunsicherheit bei Vorschädigung*x
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- Gewichtszunahme*
 - Mögliche Vorteile bei Buprenorphin
- Hyperalgesie*
 - Alle Opioide (→ siehe nächste Folie)

*nur wenig qualitativ hochwertige Evidenz

*keine Daten aus der opioidgestützten Behandlung

Hyperalgesie unter OAT

- Ein hoher Prozentsatz von Personen mit Opioidabhängigkeit leidet unter chronischen Schmerzen.
- Langzeitmedikation mit Opioiden führt häufig zu einer Hyperalgesie und zu einer Kreuztoleranz für die analgetische Wirkung anderer Opioide.
- Opioide entfalten bei Langzeitgabe in der in OAT verwendeten Dosis keine analgetische Wirkung mehr (Toleranz). Bei einer Steigerung der Dosierung zur Analgesie ist der schmerzlindernde Effekt wesentlich kürzer als die Wirkung, die Entzugssymptome verhindert.
- Akuter Schmerz hat einen antagonisierenden Opioideffekt, weshalb die Gefahr einer Atemdepression bei zusätzlich verabreichten Opioiden nicht gesteigert ist, solange Schmerzen bestehen.
- Eine inadäquate Schmerztherapie erhöht die Rückfallgefahr in illegalen Opiatkonsum, während eine effiziente Opioidanalgesie sie verringert. Gleich wie bei Personen ohne vorbestehende Opioidabhängigkeit empfiehlt es sich, bei Patienten in OAT das WHO Stufenschema zur Schmerztherapie anzuwenden. Bei Bedarf können vor allem unter Methadon auch stärkere Analgetikaklassen (Opioide) zu den initialen Präparaten wie Paracetamol oder NSAR stufenartig bis zum Erreichen der Schmerzfreiheit verabreicht werden. Opioidanalgetika bedürfen in diesem Fall einer höheren Dosierung und einer häufigeren Applikation. Die OAT-Dosierung soll beibehalten werden, da Entzugssymptome durch eine Unterdosierung die Schmerzempfindlichkeit erhöhen.
- Bei chronischen Schmerzzuständen sind Opioide mit langer Halbwertszeit vorzuziehen. Methadon in fixen, fraktionierten Dosen zeigt in teilweise sehr hoher Dosierung die besten Resultate.
- Eine Kombination von Methadon zur OAT und Morphin zur Schmerzbekämpfung ist grundsätzlich möglich.
- Bei chronischen Schmerzzuständen kommt der nicht-pharmakologischen Therapie vermehrte Bedeutung zu. Pharmakologisch ist der Einsatz von Antidepressiva und Antikonvulsiva zu erwägen.

Diversifikation: Nebenwirkung

Fazit

- 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.
- Entscheidend ist im Einzelfall stets die Klinik des/der betroffenen Patienten*in.

Diversifikation: **Behandlung**

- Galenik
 - Nachteile bei 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 u.a. deshalb spezialisierten Zentren vorbehalten.)

Diversifikation: **Behandlung**

- **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 Patient*innen mit schwerer Leberfunktionsstörung

Diversifikation: **Behandlung**

- Dosisreduktionen/Opioidentzug
 - Keine markanten Unterschiede bekannt, die einen der Opioidagonisten favorisieren würden, klinischer Eindruck ist, dass Buprenorphin bei den letzten Reduktionsschritten am besten vertragen wird
- Selbstbestimmungsmöglichkeiten/Autonomie
 - Starke Einschränkungen in der Heroingestützten Behandlung
- Mitgabe für Reisen/Weiterbehandlung im Ausland
 - Für Methadon und Buprenorphinpräparate in der Regel kein Problem (Schengenzertifikat)
 - SRM und Levomethadon möglicherweise problematisch, da in vielen Ländern für die SGB nicht zugelassen
- Attraktivität auf dem Schwarzmarkt
 - gegenwärtig ist in der Schweiz die Attraktivität vor allem für das retardierte Morphin und Diacetylmorphin hoch

Diversifikation: **Behandlung**

Fazit

- In der Praxis zeigen sich die **Buprenorphin-Präparate** vor allem wegen 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.
- **Diacetylmorphin** ist eine wichtige Alternative bei behandlungsresistenten Patient*innen, bleibt aber spezialisierten Zentren vorbehalten.

best practice

- Fundierte Aufklärung über Vor- und Nachteile der verschiedenen Substitutionsmedikamente
- Ausarbeitung individueller Präferenzen unter Berücksichtigung des vorliegenden „Konsumverhaltens“
- Die Wahl der Behandlung und die Wahl des OAT-Präparates bleibt eine **persönliche Entscheidung der betroffenen Person** aufgrund der ihnen vorgelegten Informationen (informed consent).
- „Ausprobieren“ und mehrfaches Wechseln scheint vor dem Hintergrund nicht vorhandener eindeutiger Kriterien absolut legitim.

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

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
Wirkung						
Wirkung auf Konsum von Strassenheroin	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ¹ - falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ¹	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹ - falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ¹	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹ - möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Retention	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ¹ - möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ¹	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ¹ - möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ¹	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹ - möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Therapieresistente Patienten	- 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 ⁵
Antidepressive / Anxiolytische Wirkung	- Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin - möglicherweise Vorteile gegen Levomethadon, Mechanismus unklar ⁷⁻¹⁰	- Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln ¹¹	- evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar ^{8,12}	- evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰ , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³	- evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰ , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³	- Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon ¹¹
Behandlung						
Galenik	- p.o. (Trinklösung / Tabletten) ¹	- p.o. (in der CH nur Trinklösung) ^{1,4}	- Kapseln ⁴	- Sublingualtabletten ⁶	- Sublingualtabletten ¹	- Ampullen, Tabletten IR/SR ²
Einnahmefrequenz	- Mind. einmal täglich	- Mind. einmal täglich	- Mind. einmal täglich	- Einmal täglich bis alle drei Tage	- Einmal täglich bis alle drei Tage	- Bei Monotherapie mind. zwm. bis dreimal täglich
Preis	- 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
Eindosierung	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche ^{1,4} - CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik ^{1,4}	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche ^{1,4} - CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik ^{1,4}	- Problemlos: dauert ca. 1 Woche ⁴	- Komplex: nach 3-4 Tagen abgeschlossen Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung Berliner Methode evtl. Vorteile ^{14,15}	- Komplex: nach 3-4 Tagen abgeschlossen Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung Berliner Methode evtl. Vorteile ^{14,15}	- Komplex - spezialisierten Zentren vorbehalten ¹

Günstig
 Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig
 CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

[Strasser, Hämmig, Beck und Vogel 2018]

zusätzlicher Substanzkonsum

- Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Sicherheit bildet zusätzlicher Konsum psychotroper Substanzen zu Opioiden keine Kontraindikation zur Aufnahme oder Weiterführung einer OAT.
- Zusätzlicher Substanzkonsum soll vor und während der OAT erfragt und thematisiert werden. Er kann im Sinne eines möglichen Selbstmedikationsversuchs Hinweis auf weitere psychische Störungen sein die adäquat behandelt werden sollten.
- Der Patient/Die Patientin soll über die medizinischen Aspekte und Risiken seines Substanzgebrauchs (einschliesslich Tabak und Alkohol) und der Behandlungsmöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden.
- Insbesondere bei zusätzlichem Opioid- und Kokainkonsum ist zu prüfen, ob die Dosierung der OAT-Medikation adäquat hoch ist.
- Als Behandlungsoptionen stehen, unter Berücksichtigung pharmakologischer Interaktionen, dieselben Methoden zur Verfügung, wie sie für die Therapie des Monokonsums der jeweiligen Substanz entwickelt wurden.
- Obschon bei der gleichzeitigen Einnahme von sedierenden Substanzen (Opioide, Alkohol, Benzodiazepine) die atemdepressiven Effekte zunehmen, lassen sich aus der Literatur keine Empfehlungen zu einer Reduktion des Opioidagonisten ableiten (z.B. Alkoholpromille abhängige Dosierung).
- Bei regelmässiger Einnahme von Stimulantien und Alkohol sind klinische Kontrollen von Herz- und Leberfunktion ratsam.

Absetzen

- Grundsätzliches
 - Aufklärung über Toleranzverlust mit Gefahr der tödlichen Überdosierung
- Methadon
 - wöchentlich -5mg
 - ab 20-30 mg TD kleinere Schritte (ggfs. Umstellung auf Bup)
- SROM
 - wöchentlich -30 mg
- Buprenorphin
 - exponentiell: wöchentlich -50%
 - linear: wöchentlich -2mg
- Diaphin
 - Umstellung auf Präparat mit längerer HWZ

Fahrtauglichkeit

- unter konstanter Opioiddosierung und bei fehlendem Nebenkonsum ist Fahreignung nicht per se aufgehoben
- während Einstellung der OAT sollten Pat. kein Auto lenken
- bei zusätzlicher Einnahme von Benzodiazepinen oder Alkohol besteht auch bei stabiler OAT keine Fahreignung
- Arzt/Ärztin hat Aufklärungspflicht, Verantwortung liegt jedoch beim/bei der Pat.