

arud

Der direkte Draht
058 360 50 00

Differenzierte Verschreibung in der Substitutionsbehandlung



Herr Dr. med. Roberto Pirrotta

Oberarzt ARUD Aussersihl

FMH Psychiatrie und Psychotherapie & SGSS Mitglied

arud

DIVERSIFIKATION



- ↳ Aufklärung über die verschiedenen Substanzen, welche zur Substitution eingesetzt werden können
- ↳ Gemeinsames Eruiieren der geeigneten Substanz unter Berücksichtigung der individuellen Situation
- ↳ Psychiatrische Komorbidität keine Kontraindikation



- ↳ Nebenwirkungen des Substitutionsmittels
- ↳ Indikation das Substitutionsmittel zu wechseln
- ↳ Thematisierung von Beikonsum
- ↳ Dosisüberprüfung
- ↳ Laboruntersuchungen bei fortbestehendem Risikoverhalten oder bestimmten Problemstellungen (z.B. Adjuvanter Psychopharmakotherapie)
- ↳ Beurteilung der psychischen, sexuellen und sozialen Problemstellungen

Profile der Substitutionsmittel

↳ oder

Was für welchen Patienten?



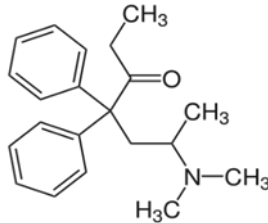
Nebenwirkungen, ein Grund zur Umstellung

- ↳ Verstopfung
- ↳ Schwitzen
- ↳ Impotenz
- ↳ Libidoverlust
- ↳ Schlafstörungen
- ↳ Amenorrhoe
- ↳ Osteoporose

Risiko-Profile, Indikationen

R/S-Methadon

- ↳ Effektiv
- ↳ Bewährt (am besten erforscht)
- ↳ Kostengünstig
- ↳ Lineare Dosis-Wirkkurve
- ↳ Voller Agonist
- ↳ Interaktionen (CyP450)
- ↳ **QTc-Verlängerung**

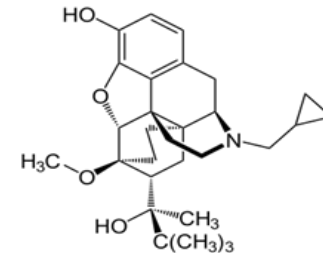


R-Methadon (*Levomethadon, Polamidon*)

- ↳ *Effektiv*
- ↳ *Weniger QTc-Verlängerung*
- ↳ *Weniger Interaktionen (CyP450)*
- ↳ *Flüssig*
- ↳ *Teuer*

Buprenorphin

- ↳ Effektiv
- ↳ Ceiling Effekt
- ↳ Teil-Agonist
- ↳ Kaum Interaktionen (CyP450)
- ↳ Weniger Nebenwirkungen
- ↳ Teuer



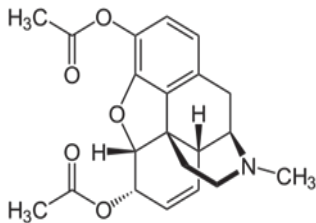
Mattick 2008, Sung 2006, Auriacomb 2001, Zuin 2009, Petry 2000, Peyrière 2009, Ansermot 2010

Risiko-Profile, Indikationen

Heroin

Orales/i.v. Diacetylmorphin

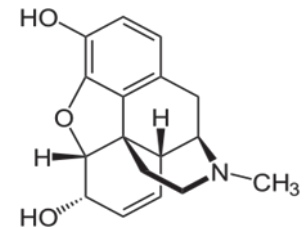
- ↳ Effektiv
- ↳ Eingeschränkt



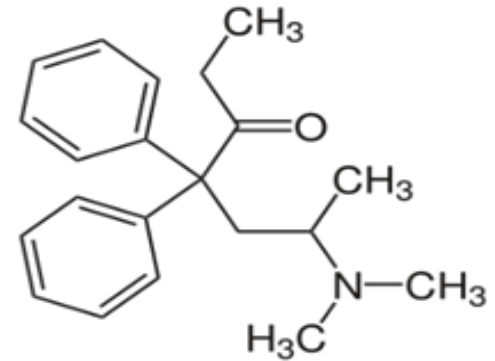
SROM

(Slow release oral morphine)

- ↳ Effektiv
- ↳ Keine Interaktionen (CyP450)
- ↳ Lineare Dosis-Wirkkurve
- ↳ Voller Agonist
- ↳ Weniger Nebenwirkungen
- ↳ Teuer



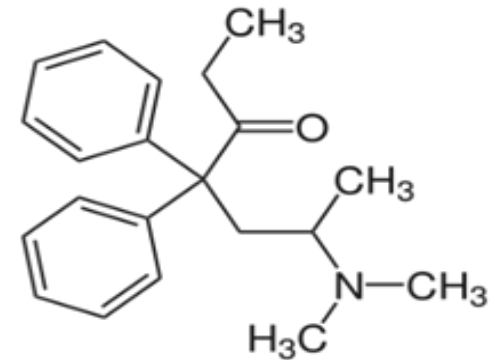
Methadon



- ↳ Relativ hohe Bioverfügbarkeit (ca. 80%)
- ↳ Plasmapeak nach ca. 3-4h
- ↳ Plasmahalbwertszeit ca. 25h (13bis 47h)
- ↳ Steady-state nach ca. 1 Woche (5-6 HWZ)

Metabolism

Methadon



Cytochrome P450



CYP3A4, CYP2B6 hauptsächlich

CYP2D6, CYP1A2,
CYP2C9 & CYP2C19
genetic variability

CYP3A4 baut 50% der
Medikamente ab

Nebenwirkungen



- ↳ Atemdepression
- ↳ Schwitzen
- ↳ Herzreizleitungsstörung (QTc-Zeit Verlängerung)
- ↳ Verlangsamte Magen-Darm-Passage
-> Obstipation, chronische Übelkeit

Nebenwirkungen

Bei Langzeitgebrauch

- Testosteronmangel, Gynäkomastie, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Impotenz, Osteoporose, Anhedonie, Dysphorie
- **Hyperalgesie** (Doverty M. et al. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. Pain, 2001)
- **Kognitive und psychomotorische Defizite** (Darke S. et al. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. Addiction, 2000)
- **Hinweise auf strukturelle und funktionale Störungen des Gehirns** (Andersen et al., 2011)

Neueinstellungen

Methadon

Start low – go slow

Beginn max. 30mg - nach 3h bei bestehender
Entzugssymptomatik zusätzlich 20mg

Tägliches Aufdosieren um 10mg

Buprenorphin (Subutex) Profil

- ↳ Nebenwirkungsprofil: sexuelle Dysfunktionen / Hypogonadismus weniger stark ausgeprägt
- ↳ Schwitzen vermindert
- ↳ Obstipation vermindert

- ↳ CAVE Kombination mit anderen sedierenden Substanzen (Alkohol, Benzodiazepine) -> Gefahr der Atemdepression



Buprenorphin (Subutex)

Bioverfügbarkeit

Per Oral



Sublingual



Sehr hoher First Pass Effekt
Metabolismus



Geringe Bioverfügbarkeit : 25 %

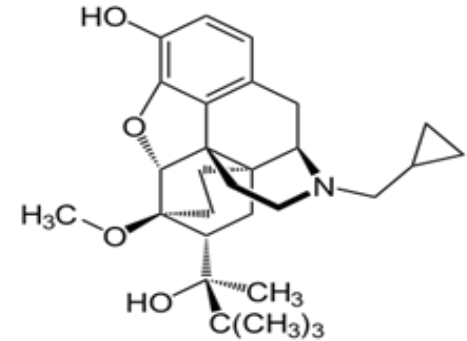
First Pass Effekt umgangen



Bioverfügbarkeit : 50-65%

→ Geringere Gefahr der Intoxikation beim Schlucken!

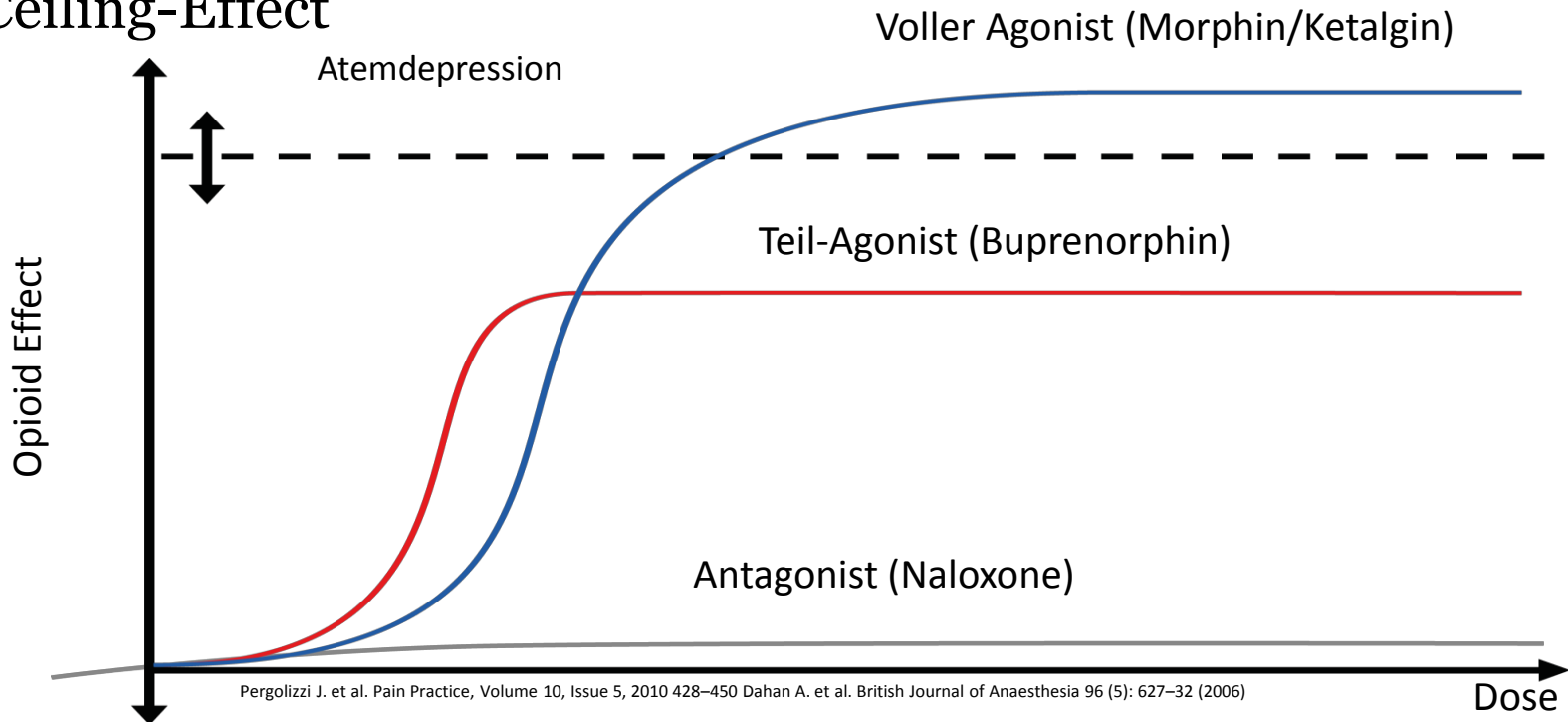
Buprenorphin (Subutex)



- ↳ Hoher first-pass Metabolismus in Leber
- ↳ Kurze Plasmahalbwertszeit, aber lange Halbwertszeit in der Rezeptorbindung.
- ↳ Bindet stärker als Heroin und Methadon an den MOR (höhere Affinität)

Buprenorphin (Subutex)

- ↳ Flache Dosiswirkungskurve. Dosen über 32mg/d erzeugen → Ceiling-Effect



- ↳ Bezüglich Interaktionen günstigeres Profil
(CyP450 3A4 → norbuprenorphine und andere Metaboliten)
- ↳ Regelmässiger Kokain-Beikonsum → ↓ des Buprenorphinspiegel

Neueinstellungen

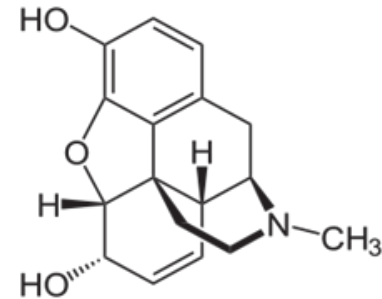
Subutex

Start fast – go fast

Probedosis 2mg, anschliessende «loading dose» mit bis zu 32mg am ersten Tag prinzipiell möglich, am 2. Tag Reduktion auf üblich Steady-State-Dosisierung von etwa 16mg/d

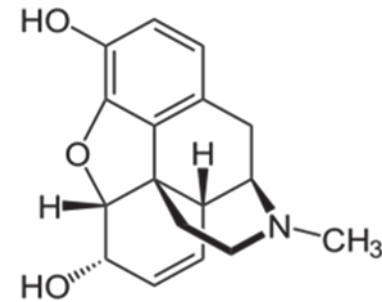
CAVE : Beikonsum Alkohol, Benzodiazepine

Slow release oral Morphin



- ↳ In der retardierten Form (SROM) können mit einmal täglicher Einnahme über 24h stabile Plasmaspiegel erreicht werden
- ↳ Abbau von Morphin zu 95% über hepatische Glukuronidierung → keine Arzneimittelinteraktionen

Slow release oral Morphin

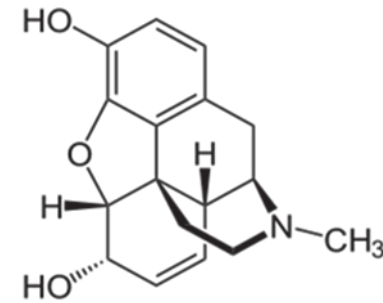


- ↳ Kurze Plasmahalbwertszeit → Akkumulationsgefahr bei Induktion gering
- ↳ Vergleichsstudien mit Methadon : gleichwertige Effektivität, aber Hinweise auf eine höhere Patientenzufriedenheit für SRM (Beck T et al., Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. Addiction 2013)

Vorteile mit Slow release oral Morphin



© Documed



↳ Verstopfung

↳ Amenorrhoe

↳ Schwitzen

↳ Osteoporose

↳ Impotenz

↳ Libidoverlust

↳ Schlafstörungen

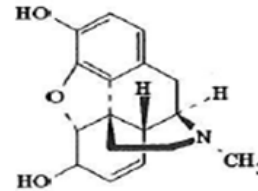
Slow release oral Morphin

- Plasma Peak: 2-6h
- Relativ Bioverfügbarkeit ca. 35-50%
- Durch Retardsystem: Morphin kontrolliert und verzögert freigesetzt
- HWZ: ca. 7.44h
- Steady state: Nach 2 - 3 Tagen

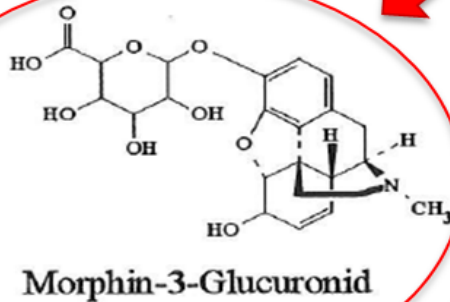
Metabolismus: Glukuronidierung 95% in der Leber

Elimination: Renal

Keine Interaktionen mit CYP450 Enzymen!

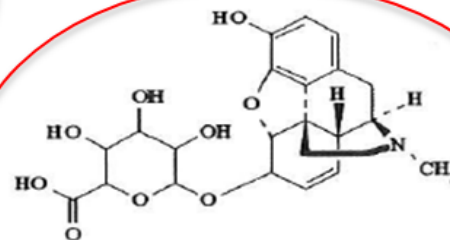


Morphin



Morphin-3-Glucuronid

Inaktiv
55%



Morphin-6-Glucuronid

Aktiv
10%

Neueinstellungen/Umstellung

Morphine retard gemäss Kompendium

Erste Substitutionsdosis max. 200mg - nach 6h zusätzliche Dosis von 200 mg am gleichen Tag wenn weiterhin Entzugssymptome auftreten

Täglicher Dosissteigerung von 120 mg , am zweiten Tag = 320mg

Neueinstellungen/Umstellung

Umfassende Information möglicher Substitutionsmittel:

→ Vorschlag SROM

Ketalgin: 160mg

x

SROM Äquivalenzfaktor:

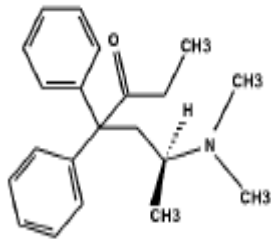
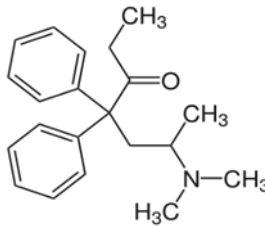
6-8

= 960mg – 1'280mg SROM

- Sevre-Long: 900mg (+ 300mg Reserve)
- Re-Evaluation am Folgetag

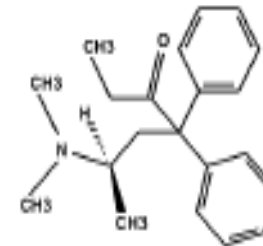
R-Methadon (L-Polamidon)

(R,S)-MTD: chiral



(R)-Methadon:

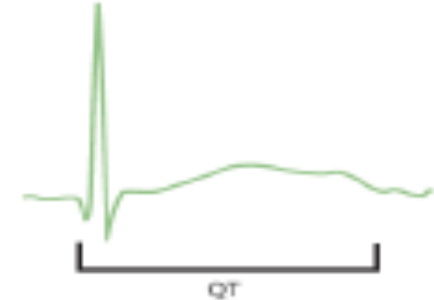
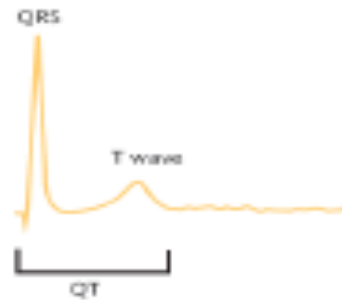
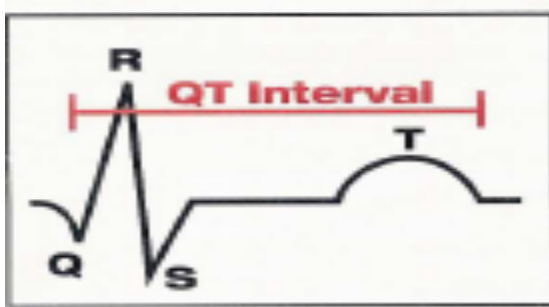
- ↳ Aktive Form
- ↳ Agonist μ -opioid Rez.
($EC_{50} = 3 - 7 \mu M$)



(S)-Methadon:

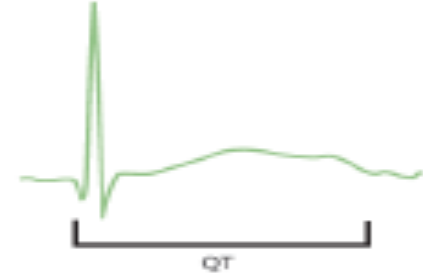
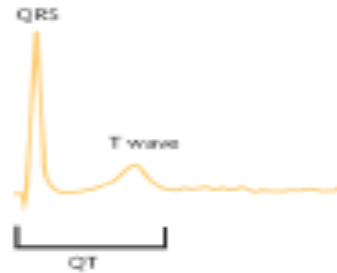
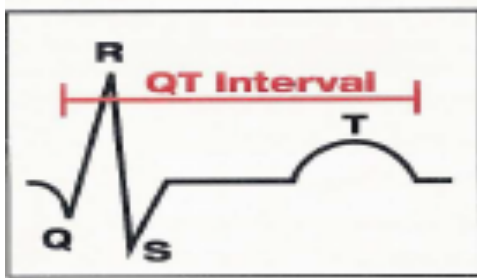
- ↳ Inaktiv
- ↳ Schwach Agonist μ -opioid Rez. ($EC_{50} = 26 - 88 \mu M$)

R-Methadon (L-Polamidon)



- ↳ MTD blockiert Kanal hERG (repolarisation cardiac cells)
→ Verlängerung des QT → Herz Tachyarrhythmie, Torsade de Pointe
- ↳ Gemäss Angabe von WHO (2005): 282 Falle von TdP und/oder QT Verl. und/oder Herz Stillstand unter MTD spontan berichtet

R-Methadon (L-Polamidon)

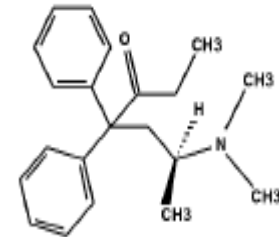


Whole cell patch clamp experiments with HEK293 cells stably expressing hERG (IC₅₀ values for the block of hERG at 37°)

	IC ₅₀ (μM)
(S)-Methadon	2
(R,S)-Methadon	3
(R)-Methadon	7

(S)-Methadon 3.5 times more potent for hERG blockade than (R)-Methadon

R-Methadon (L-Polamidon)



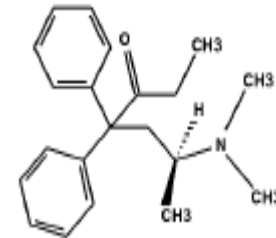
Lösung von L-Polamidon: Konzentration 5 mg/ml.
Umstellung von Razemat R, S-Methadon auf R-Methadon
→ Halbieren in mg

10mg Methadon = 5mg L-Polamidon

!!! Verschreibung mg/ml !!!

R-Methadon (L-Polamidon)

Bevorzugt bei:



- ↳ Risiko von Herzproblemen durch QTc-Verlängerung
- ↳ bei hoher Dosierung von MTD (> 100 mg / Tag po)
- ↳ Unerträgliche NW unter MTD oder Sevre-Long

Synopsis

	Methadone	SROM	Levomethadone	Buprenorphine
Efficacy	Green	Green	Green	Green
Dysphoria/Sedation	Red	Yellow	Red	Green
Withdrawal symptoms when stopped rapidly	Red	Yellow	Red	Green
Tolerance developm.	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Respiratory depression	Red	Red	Red	Green
DDI	Red	Green	Yellow ?	Green
QTc	Red	Green	Yellow	Green
Side effects	Red	Yellow	Yellow	Green
Galenic	Yellow	Green	Yellow	Red
Switch from other opioids	Green	Green	Green	Red
Price	Green	Red	Red	Red

Reference:

SSAM Empfehlungen 2013

Thomas C.: «OPIOID-SUBSTITUTION: LEVOMETHADON SICHERER ALS METHADON?» *arznei-telegramm*® 2013; Jg. 44, Nr. 9

Cimander K.F., Poehlke T.: «STABIL-Studie: Umstellung von Methadon-Razemat auf Levomethadon bei klinisch unzureichender Wirksamkeit» *Suchtmed* 12

(4) 187 – 196 (2010)

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

