

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

Johannes Strasser¹, Robert Hämmig², Thilo Beck³, Marc Vogel¹

¹Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

²Dr. Robert GmbH

³ARUD Zürich

Korrespondenz an: Hannes.Strasser@upkbs.ch oder Marc.Vogel@upkbs.ch

Version 20.04.2018

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 ³ – falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵	– Bei adäquater Dosierung ausreichend ³ – falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ⁵	– Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ – 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 ³ – möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ³	– Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ³ – möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ³	– Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ – 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 ⁶
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 ^{7,11}	– evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar ^{8,9,12}	– 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) ³	– p.o. (in der CH nur Trinklösung) ^{3,d}	– Kapseln ^a	– Sublingualtabletten ^b	– Sublingualtabletten ^f	– Ampullen, Tabletten IR/SR ^c
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. zwei- 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,d} – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik ^{1,d}	– Problemlos: dauert ca. 1 Woche ^{1,d} – CAVE: Kumulationsgefahr => "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik ^{1,d}	– Problemlos: dauert ca. 1 Woche ^a	– Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Berner Methode evtl. mit Vorteilen ^{14,15}	– Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen – Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung – Berner Methode evtl. mit Vorteilen ^{14,15}	– Komplex – spezialisierten Zentren vorbehalten ^c


Günstig

Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
Medikamenten-Interaktionen	– Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP 2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente ^{1,5,16,17}	– Geringer als Methadon-Racemat ^{1,17,18, d}	– Gering (Glucuronidierung) ^{1,a}	– Gering (Dealkylierung) ^{1,b}	– Gering (Dealkylierung) ^{1,f}	– Gering (Deacetylierung) ^{1,c}
Interindividuelle Variabilität	– Hoch ^{1,5,16,17,e}	– Weniger als Methadon ^{19,d}	– Gering ^{1,a}	– Gering ^{1,b}	– Gering ^{1,f}	– Gering ^{1,c}
Niereninsuffizienz	– Wenig Kumulationsgefahr	– Wenig Kumulationsgefahr	– Kumulationsgefahr	– Keine Kumulationsgefahr	– Keine Kumulationsgefahr	– Kumulationsgefahr
Leberzirrhose	– 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 ^b	– Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich ^f – möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden – kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ^f	– Evtl. vorteilhaft
Wiedereindosierung nach verpassten Bezügen	– 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
Dosisreduktionen/Opioidentzug	– Effektiv ²⁰ , vergleichbar mit Buprenorphin ²¹	– 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 ²¹ – 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 ²¹ – 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
Selbstbestimmungsmöglichkeiten / Autonomie	– 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
Mitgabe für Reisen / Weiterbehandlung im Ausland	– 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 retardi-ert	Buprenorphin	Suboxone	Diacetylmorphin
Nebenwirkungen						
Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite)	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,22}	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5,23}	– Vorhanden (aber bei erreichter Toleranz eher gering) ^{5 a}	– Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) ^{1,22,24,b} – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) ^{1,22,24,f} – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Vorhanden, insbesondere bei i.v.-Applikation ^{25c} – spezialisierten Zentren vorbehalten
QTc-Zeit Verlängerung	– Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig ^{1,16,26,27}	– Geringer als Methadon-Racemat ^{1,16,27,28d}	– Keine ^{29,30}	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant ^{1,26,31}	– Keine ²⁹
Schwitzen*	– Mässig bis ausgeprägt ^{1,30,32,33,e}	– Mässig bis ausgeprägt ^{33,d}	– Mässig ^{30a}	– Mässig ³²	– Mässig ³²	– Mässig bis häufig ^{34,c}
Sedation*	– Vorhanden	– Vorhanden	– Vorhanden	– Wenig	– Wenig	– Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig
Übelkeit / Erbrechen*	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich ^{30,32}	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich	– Möglich ³⁰	– Vorteile gegenüber Methadon ³²	– Vorteile gegenüber Methadon ³²	– Möglich ³⁴
Obstipation*	– Vorhanden ^{32,33}	– Vorhanden ³³	– Vorhanden ³⁰	– Vorhanden ³²	– Vorhanden ³²	– Vorhanden ³⁴
Schlafstörungen*	– Möglich ^{1,35}	– Möglich ¹	– Möglich ¹	– Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	– Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon ¹	– Möglich ¹
Libido / Sexualfunktion*	– Einschränkung häufig ³⁶	– Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon ³⁷	– Einschränkung möglich ^{1,30}	– Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	– Vorteile gegenüber Methadon ³⁶	– Einschränkung häufig ³⁴
Gewichtszunahme*	– Eher nachteilig ^{32,33}	– Eher nachteilig ³³	– Unklar	– Vorteile gegenüber Methadon ³²	– Vorteile gegenüber Methadon ³²	– Unklar
Gangunsicherheit bei Vorschädigung*	– Vermutlich erhöht	– Vermutlich erhöht	– Vermutlich erhöht	– Möglicherweise neutral	– Möglicherweise neutral	– Mindestens in der Phase nach Bezug erhöht
Neurokognition	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung ³⁸	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung ³⁸	– Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden ³⁸	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden ³⁸	– 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.

^xkeine Daten aus der Opioid-Agonisten-Therapie

 Günstig

 Neutral, evtl. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, evtl. Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert

Referenzen

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013 http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Empfehlungen_SGB_2012_FINAL_05_03_2013.pdf (accessed March 30, 2015).
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2**: CD002207.
- 4 Beck T, Haasen C, Verthein U, *et al.* Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014; **109**: 617–26.
- 5 Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
- 6 Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, *et al.* Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 7 Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014; **9**: 19.
- 8 Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction* 2005; **100**: 1101–9.
- 9 Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res* 2015; **21**: 97–104.
- 10 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 11 Schuster R, Kleimann A, Rehme M-K, *et al.* Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **267**: 33–40.
- 12 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- 13 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 14 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernere Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 15 Hämmig R, Kemter A, Strasser J, *et al.* Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil* 2016; **7**: 99–105.
- 16 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 17 Crettol S, Déglon J-J, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **80**: 668–81.
- 18 Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 742–7.
- 19 Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**: 385–9.
- 20 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; : CD003409.
- 21 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 22 Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, *et al.* Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; **357**: j1550.
- 23 Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 217–24.

- 24 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010. DOI:10.1111/j.1533-2500.2010.00378.x.
- 25 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, *et al.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1999; **57**: 23–8.
- 26 Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction* 2015; **110**: 1468–75.
- 27 Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, *et al.* Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 719–28.
- 28 Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, *et al.* Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 529–36.
- 29 Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**: 688–94.
- 30 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, *et al.* Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014; **47**: 275–81.
- 31 Fareed A, Patil D, Scheinberg K, *et al.* Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis* 2013; **32**: 244–51.
- 32 Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2017; **181**: 132–9.
- 33 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 34 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, *et al.* Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 231–9.
- 35 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav* 2018; **76**: 8–14.
- 36 Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM bt, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med* 2014; **11**: 22–32.
- 37 Gutwinski S, Häbel TH, Bempohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT* 2016; **62**: 295–303.
- 38 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.
- a) Fachinformation SEVRE-LONG® Kapseln Retard (www.swissmedinfo.ch).
- b) Fachinformation SUBUTEX® (www.swissmedinfo.ch).
- c) Fachinformation DIAPHIN® (www.swissmedinfo.ch).
- d) Fachinformation L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen (www.swissmedinfo.ch).
- e) Fachinformation KETALGIN® (www.swissmedinfo.ch).
- f) Fachinformation SUBOXONE® (www.swissmedinfo.ch).