

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

Johannes Strasser<sup>1</sup>, Maximilian Meyer<sup>1</sup>, Robert Hämmig<sup>2</sup>, Thilo Beck<sup>3</sup>, Marc Vogel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

<sup>2</sup>Dr. Robert GmbH

<sup>3</sup>ARUD Zürich


Korrespondenz an: [hannes.strasser@upk.ch](mailto:hannes.strasser@upk.ch) oder [marc.vogel@upk.ch](mailto:marc.vogel@upk.ch)

Version 07.02.2024

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

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retar- diert	Buprenorphin, Buprenorphin-Na- loxon	Buprenorphin (Depot)	Diacetylmorphin
<b>Wirkung</b>						
<b>Wirkung auf Konsum von Strassenheroin</b>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1–3</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>1,4</sup>	– Bei adäquater Dosierung ( $\geq 16$ mg) ausreichend <sup>3</sup> , evtl. etwas besser als Methadon <sup>3</sup> – falls volle agonistische $\mu$ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>5</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>6</sup> – falls volle agonistische $\mu$ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend <sup>5</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>7</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 ( $\geq 16$ mg) ausreichend <sup>3</sup> , aber geringer als unter Methadon <sup>3</sup>	– Bei adäquater Dosierung (>100mg monatlich) ausreichend <sup>8</sup> – Vergleichbar mit sublingualem Buprenorphin, möglicherweise sogar besser <sup>9</sup>	– Bei adäquater Dosierung ausreichend <sup>7</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>7</sup>
<b>Antidepressive / Anxiolytische Wirkung</b>	– Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin – möglicherweise Vorteile gegen Levomethadon, Mechanismus unklar <sup>10–13</sup>	– Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln <sup>10,14</sup>	– evtl. Vorteile gegenüber Methadon, Mechanismus unklar <sup>11,13,15</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>12</sup> , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert <sup>16</sup>	– evtl. Vorteile gegenüber Methadon <sup>12</sup> , Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert <sup>16</sup>	– Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon <sup>14</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> oder Kapselinhalt (Pellets) <sup>e</sup>	– Sublingualtabletten <sup>b</sup>	– Depot-Injektionslösung <sup>h</sup>	– Ampullen (Injektionslösung), 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 wöchentlich oder monatlich	– Bei Monotherapie i.d.R. zwei- bis dreimal täglich
<b>Preis</b>	– Sehr günstig (Tagestherapienkosten bei 100 mg/d Tbl. 6 CHF, bei flüssiger Form ca. 2 CHF)	– Sehr günstig (Tagestherapienkosten bei 50 mg/d ca. 2 CHF)	– Teuer (Tagestherapienkosten bei 800 mg/d ca. 11-16 CHF)	– Mittel (Tagestherapienkosten bei 16 mg/d ca. 7 CHF)	– Teuer (derzeit Import aus Deutschland notwendig, ca. 400€/30d)	– Teuer (Tagestherapienkosten bei IR Tbl. 800 mg/d ca. 12 CHF), insb. auch Setting


 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin, Buprenorphin-Naloxon	Buprenorphin (Depot)	Diacetylmorphin
<b>Eindosierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Problemlos: dauert ca. 1 Woche<sup>1,d</sup></li> <li>– CAVE: Kumulationsgefahr =&gt; "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik<sup>1,d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Problemlos: dauert ca. 1 Woche<sup>1,d</sup></li> <li>– CAVE: Kumulationsgefahr =&gt; "start low – go slow": interindividuelle Pharmakokinetik und –dynamik<sup>1,d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Problemlos: dauert ca. 1 Woche<sup>a,g</sup></li> <li>– Umstellung von Methadon in der Regel problemlos, CAVE aber bei Rapid metabolizern von Methadon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Komplex; nach 3-4 Tagen abgeschlossen</li> <li>– Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung</li> <li>– Berner Methode evtl. mit Vorteilen<sup>17,18</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Einfach bei bereits vorbestehender Buprenorphin-Behandlung; ansonsten komplex</li> <li>– Umstellung von anderem Vollagonisten dauert länger und beinhaltet dessen Abdosierung</li> <li>– Anekdotisch ist eine Schnell-Eindosierung möglich<sup>19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Komplex</li> <li>– spezialisierten Zentren vorbehalten<sup>c</sup></li> </ul>
<b>Medikamenten-Interaktionen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anfällig für CYP3A4- und CYP2B6- und CYP 2D6-Induktoren und -Inhibitoren und QTc-verlängernde Medikamente<sup>1,5,20,21</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Geringer als Methadon-Racemat<sup>1,21,22,d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering (Glucuronidierung)<sup>1,a,g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering (Dealkylierung)<sup>1,b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering (Dealkylierung)<sup>1,h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering (Deacetylierung)<sup>1,c</sup></li> </ul>
<b>Interindividuelle Variabilität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hoch<sup>1,5,20,21,e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Weniger als Methadon<sup>23,d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering<sup>1,a,g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering<sup>1,b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gering<sup>1,c</sup></li> </ul>
<b>Niereninsuffizienz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenig Kumulationsgefahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenig Kumulationsgefahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausscheidung vermindert, Kumulationsgefahr von Morphin-6-glucuronid<sup>a,g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenig Kumulationsgefahr</li> <li>– Cave bei Clearance &lt; 30ml/min<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wenig Kumulationsgefahr<sup>h</sup></li> <li>– Cave bei Clearance &lt; 30ml/min<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kumulationsgefahr</li> </ul>
<b>Leberzirrhose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorsicht bei Dosisänderungen;</li> <li>– 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorsicht bei Dosisänderungen;</li> <li>– 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglicherweise vorteilhaft, trotzdem kann Dosisanpassung notwendig werden</li> <li>– Gefahr einer verminderten Glucuronidierung und Clearance, sowie verlängerter Plasma-Halbwertszeit von Morphin<sup>a,g</sup></li> </ul>	<p>Buprenorphin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich<sup>b</sup></li> </ul> <p>Buprenorphin-Naloxon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich<sup>f</sup></li> <li>– möglicherweise nachteilig, da auch höhere Plasmakonzentrationen v.a. von Naloxon erreicht werden</li> <li>– kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Erhöhte Plasmakonzentrationen möglich<sup>h</sup></li> <li>– kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Evtl., trotzdem kann Dosisanpassung notwendig werden</li> <li>– Gefahr einer verminderten Glucuronidierung und Clearance, sowie verlängerter Plasma-Halbwertszeit des Metaboliten Morphin<sup>a,c,g</sup></li> </ul>
<b>Wiedereindosierung nach verpassten Bezügen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Weniger problematisch bei geringerer Überdosierungsgefahr aufgrund des partiellen Agonismus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Weniger problematisch bei geringerer Überdosierungsgefahr aufgrund des partiellen Agonismus</li> <li>– Verpasste Bezüge können bei wöchentlichen Depots innerhalb von 2 Tagen und bei monatlichen Depots innerhalb von 7 Tagen nachgeholt werden<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglicher Toleranzverlust muss wegen Gefahr einer Überdosierung berücksichtigt werden</li> </ul>


 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retar- diert	Buprenorphin, Buprenorphin-Na- loxon	Buprenorphin (Depot)	Diacetylmorphin
<b>Dosisreduktionen/Opioident- zug</b>	– Effektiv <sup>24</sup> , vergleichbar mit Buprenorphin <sup>25</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 geöffnet werden oder auf nicht zugelassene SROM-Präparate umgestellt wird	– Effektiv, vergleichbar mit Methadon <sup>25</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 – evtl. mit weniger Entzugssymptomen verbunden – Ausschleichen über Reduktion der Depotdosis möglich (minimal 8mg/7d oder 64mg/30d)	– Keine Daten vorliegend, klinische Erfahrung zeigt, dass es möglich ist, sofern Dosis ausreichend langsam reduziert wird
<b>Selbstbestimmungsmöglich- keiten / 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	– Vor allem bei Monatsdepot gegeben, allerdings muss die Anwendung durch medizinisches Fachpersonal erfolgen	– Eingeschränkt, bei IV in der Regel Bezug unter Sicht mehrmals täglich, Mitgabe für maximal sieben Tage
<b>Mitgabe für Reisen / Weiter- behandlung 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	– Notwendigkeit entfällt bei kürzeren Auslandsaufenthalten – Bei längeren Reisen kann eine Umstellung auf sublinguales Buprenorphin erwogen werden	– Nicht möglich
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>Gefahr der Überdosierung (therapeutische Breite)</b>	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5,26</sup>	– Vorhanden, insb. zu Beginn der Behandlung (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5,27</sup>	– Vorhanden (aber bei erreichter Toleranz eher gering) <sup>5, a, g</sup>	– Auch bei fehlender Toleranz nahezu ausgeschlossen (Ceiling-Effekt) <sup>1,26,28, b</sup> – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Wenig Evidenz verfügbar, in bisherigen Studien jedoch nicht aufgetreten und unwahrscheinlich (Ceiling-Effekt) <sup>6,8</sup> – CAVE: Kombination mit anderen atemdepressiven Substanzen	– Vorhanden, insbesondere bei i.v.-Applikation <sup>29, c</sup> – spezialisierten Zentren vorbehalten
<b>QTc-Zeit Verlängerung</b>	– Möglich, EKG-Kontrollen vor und während der Behandlung notwendig <sup>1,20,30,31</sup>	– Geringer als Methadon-Racemat <sup>1,20,31,32, d</sup>	– Keine <sup>33,34</sup>	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,30,35</sup>	– In therapeutischen Dosierungen vermutlich nicht relevant <sup>1,30,35</sup>	– Keine <sup>33</sup>
<b>Schwitzen*</b>	– Mässig bis ausgeprägt <sup>1,34,36,37, e</sup>	– Mässig bis ausgeprägt <sup>37, d</sup>	– Mässig <sup>34, a</sup>	– Mässig <sup>36</sup>	– Mässig <sup>h</sup>	– Mässig bis häufig <sup>38, c</sup>

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig


 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Morphin 24h retardiert	Buprenorphin, Buprenorphin-Naloxon	Buprenorphin (Depot)	Diacetylmorphin
<b>Sedation*</b>	– Vorhanden	– Vorhanden	– Vorhanden, möglicherweise höher als bei Methadon <sup>39</sup>	– Wenig, Vorteile gegenüber Methadon <sup>39</sup>	– Wenig, Vorteile gegenüber Methadon	– Nach IV-Applikation ausgeprägt möglich, zwischen den Applikationen wenig
<b>Übelkeit / Erbrechen*</b>	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich <sup>34,36</sup>	– Bei flüssiger Form häufig, sonst möglich <sup>37</sup>	– Möglich <sup>34</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	– Vorhanden <sup>8</sup>	– Möglich <sup>38</sup>
<b>Obstipation*</b>	– Vorhanden <sup>36,37</sup>	– Vorhanden <sup>37</sup>	– Vorhanden <sup>34</sup>	– Vorhanden <sup>36</sup>	– Vorhanden <sup>8</sup>	– Vorhanden <sup>38</sup>
<b>Schlafstörungen*</b>	– Möglich <sup>1,40</sup>	– Möglich <sup>1</sup>	– Möglich <sup>1</sup> – Vorteile gegenüber Methadon beschrieben <sup>13,41</sup>	– Möglich, evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon <sup>1</sup>	– Möglich <sup>h</sup> , evtl. weniger ausgeprägt als bei Methadon <sup>1</sup>	– Möglich <sup>1</sup>
<b>Libido / Sexualfunktion*</b>	– Einschränkung häufig <sup>42</sup>	– Einschränkung möglich; Vorteile gegenüber Methadon <sup>43</sup>	– Einschränkung möglich <sup>1,34</sup>	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>42</sup>	– Evtl. Vorteile gegenüber Methadon <sup>42</sup>	– Einschränkung häufig <sup>38</sup>
<b>Gewichtszunahme*</b>	– Eher nachteilig <sup>36,37</sup>	– Eher nachteilig <sup>37</sup>	– Unklar	– Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	– Evtl. Vorteile gegenüber Methadon <sup>36</sup>	– Unklar
<b>Gangunsicherheit bei Vorschädigung*</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>44</sup>	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung <sup>44</sup>	– Keine Daten vorhanden; Vorteile gegenüber Nichtbehandlung sind anzunehmen	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden <sup>44</sup>	– Vorteile gegenüber Nichtbehandlung und evtl. Methadon, möglicherweise Nachteile gegenüber Gesunden <sup>44</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

 Günstig

 Neutral, ggf. erhöhte Aufmerksamkeit notwendig

 CAVE: Nachteilig, ggf. könnte auch Umstellung auf anderen Opioidagonisten indiziert sein

## Referenzen

- 1 Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013.
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; **3**: CD002209.
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 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 Haight BR, Learned SM, Laffont CM, *et al.* Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 778–90.
- 7 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. *The British Journal of Psychiatry* 2015; **207**: 5–14.
- 8 Lofwall MR, Walsh SL, Nunes E V., *et al.* Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 764.
- 9 Degenhardt L, Clark B, Macpherson G, *et al.* Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry* 2023; **10**: 386–402.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4.
- 13 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 (Abingdon, England)* 2005; **100**: 1101–9.

- 14 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.
- 15 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- 16 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51.
- 17 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernser Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32.
- 18 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.
- 19 Azar P, Wong JSH, Jassemi S, *et al.* A Case Report: Rapid Micro-Induction of Buprenorphine/Naloxone to Administer Buprenorphine Extended-Release in an Adolescent With Severe Opioid Use Disorder. *Am J Addict* 2020; **29**: 531–5.
- 20 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. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; **12**: 160–87.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; : CD003409.
- 25 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; **10**: 428–50.

- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7.
- 38 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.
- 39 Meyer M, Strazdins E, Guessoum A, *et al.* Adverse effects of medication used in opioid agonist treatment – a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. (*in preparation*).
- 40 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive behaviors* 2018; **76**: 8–14.
- 41 Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction (Abingdon, England)* 2004; **99**: 940–5.
- 42 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.
- 43 Gutwinski S, Häbel TH, Bermphohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *Sucht* 2016; **62**: 295–303.



44 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32.

- a) Fachinformation SEVRE-LONG® Kapseln Retard ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- b) Fachinformation SUBUTEX® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- c) Fachinformation DIAPHIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- d) Fachinformation L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- e) Fachinformation KETALGIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- f) Fachinformation SUBOXONE® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- g) Fachinformation KAPANOL® Retardkapseln ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- h) Fachinformation BUVIDAL® (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/022310/Buvidal%208%20mg,%2016%20mg,%2024%20mg%20und%2032%20mg%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung>), Fachinformation Subutex® Depot (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023932/Subutex%20Depot-Injektionsl%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze>).