



Swiss Society of Addiction Medicine
Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin
Société Suisse de Médecine de l'Addiction
Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze

Medizinische Empfehlungen für substitutionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit 2012

Erstellt durch die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM

Verfalldatum: 17.10.2017

Steuerungsgruppe:

Daniel Meili, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich
Barbara Broers, PD Dr. med., Département de Médecine Communautaire (HUG), Genf
Thilo Beck, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich
Philip Bruggmann, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich
Robert Hämmig, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Dienste (UPD), Bern

Mitautoren:

Catherine Ritter, Dr. med., Selbstständige Ärztin (Abhängigkeitserkrankungen und Gesundheitsförderung), Genf
Annabel Fink, lic. phil., Selbständige Medizinerinethnologin und Pflegefachfrau, Bern
Carlo Cafilisch, Dr. med., Universitätsklinik Zürich, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Zürich
Luis Falcato, lic. phil., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich
Adrian Kormann, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich
Hannes Strasser, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK), Basel

Redaktionelle Bearbeitung:

Gerhard Emrich, Dr. med., Mediscope AG, Zürich

18.10.2012, SSAM ©

Korrespondenzadresse:

Sekretariat SSAM
c/o Universitäre Psychiatrische Dienste Bern
Murtenstrasse 21, Postfach 52, 3010 Bern
admin@ssam.ch

Inhalt

I	Einführung	4
I 1	Definitionen, Geltungsbereich und Beschränkungen	4
I 2	Nutzen der Empfehlungen	5
I 3	Empfehlungen nach medizinischer Evidenz	6
I 4	Ethik und internationales Menschenrecht	8
II	Grundlage der substitutionsgestützten Behandlung (SGB)	10
II 1	Stellenwert der SGB	10
II 2	Wirkung und Qualitätskriterien	10
II 3	Behandlungscharakteristika	11
II 4	Landesrechtliche Rahmenbedingungen der SGB	12
III	Anwendung von Substanzen zur Opioidsubstitution	14
III 1	Anwendung von Methadon und Buprenorphin zur Substitution	15
III 1.1	Methadon	15
III 1.2	Buprenorphin	17
III 1.3	Differentielle Indikation: Methadon oder Buprenorphin?	19
III 2	Anwendung von Diazetylmorphin und Slow release oral Morphin (SROM)	20
III 2.1	Diazetylmorphin	21
III 2.2	Slow release oral Morphin (SROM)	24
III 3	Synopsis zu Methadon, Buprenorphin, SROM	25
III 4	Weitere Alternativen zu zugelassenen Substanzen	26
III 4.1	Levomethadon ((R)-Methadon)	26
III 4.2	Buprenorphin-Kombinationspräparat mit Naloxon, Buprenorphin-Implantat	27
III 4.3	Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon und Metaboliten	28
IV	Durchführung der SGB	29
IV 1	Kriterien zur Indikationsstellung	29
IV 2	Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	30
IV 3	Untersuchungen im Verlauf der Behandlung	31
IV 4	Einstellung und Dosierung der Substitutionsmittel	32
IV 4.1	Methadoninduktion	32
IV 4.2	Buprenorphininduktion	34
IV 4.3	Steady-state Dosierung	34
IV 5	Abgabe- und Mitgabemodalitäten	35
IV 5.1	Galenische Form	36
IV 5.2	Mitgaben für Reisen	37
IV 5.3	Zur Abgabe berechnete Institutionen	38
IV 6	Behandlung unerwünschter Wirkungen	39
IV 6.1	Intoxikation	39
IV 6.2	QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen	40
IV 6.3	Obstipation	42
IV 6.4	Übelkeit und Erbrechen	43
IV 6.5	Exzessives Schwitzen	43
IV 6.6	Hypophysen-Gonaden-Achse	44
IV 6.6.1	Libido	45
IV 6.6.2	Osteoporose	45
IV 6.6.3	Anhedonie	46
IV 6.6.4	Prolaktin	47
IV 7	Zusätzlicher Konsum von Opioiden und weiterer psychotroper Substanzen	47
IV 7.1	Opioide	48
IV 7.2	Alkohol	48

IV 7.3	Tabak	49
IV 7.4	Kokain.....	50
IV 7.5	Cannabis	51
IV 7.6	Benzodiazepine BZD (inklusive Z-Substanzen).....	51
IV 7.7	« Partydrogen ».....	52
IV 8	Therapieelemente der SGB zusätzlich zur Substitution	54
IV 8.1	Allgemeinmedizinische Aspekte.....	54
IV 8.1.1	Impfungen	54
IV 8.1.2	HIV- und Hepatitis C-Behandlung	55
IV 8.1.2.1	Spezielles zur HIV-Behandlung.....	56
IV 8.1.2.2	Spezielles zur Hepatitis C-Behandlung	56
IV 8.1.3	Schmerztherapie	58
IV 8.2	Psychische und soziale Aspekte.....	59
IV 8.2.1	ADHS	61
IV 9	Beendigung der Substitutionsmedikation.....	62
IV 9.1	Methadon.....	63
IV 9.2	Buprenorphin.....	64
IV 10	Opioidgestützter Entzug	64
V	Spezielle Behandlungsaspekte und spezifische Patientengruppen.....	65
V 1	Genderaspekte.....	65
V 2	Kontrazeption	66
V 3	Schwangerschaft	66
V 4	Neonatale Problemstellungen	68
V 5	Entwicklungsstörungen beim Kind	68
V 6	Interkulturalität und SGB.....	69
V 7	Älter werdende Opioidabhängige.....	70
V 8	Fahreignung und Fahrfähigkeit	71
V 9	Arbeitsfähigkeit.....	72
V 10	SGB bei stationärer Unterbringung	73
V 10.1	SGB im Spital	73
V 10.2	SGB im Gefängnis.....	74
V 10.3	SGB bei stationären Drogentherapien	76

I Einführung

Die vorliegenden «Medizinischen Empfehlungen für substitutionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit» wurden durch die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM, im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, BAG, erarbeitet. Sie ersetzen die Empfehlungen vom 19.06.2007. Es liegen eine ausführliche Version mit Referenzierung und eine Kurzversion vor.

Nach der Veröffentlichung der Empfehlungen im Jahr 2007 wurde im Jahr 2009 ein weiterer Meilenstein erreicht, der medizinisch und politisch wesentlich zur Koordination und Qualitätsverbesserung der SGB in der Schweiz beitrug. Eine Kurzversion der SSAM Empfehlungen wurde gemeinsam mit dem BAG und der Vereinigung der Kantonsärzte der Schweiz (VKS) herausgegeben. Sie diente in der Folge als offizielle Grundlage für substituierende Ärzte, für die Übernahme der Behandlungskosten durch die Krankenkassen und als Basis für standardisierte Empfehlungen für kantonale Behandlungsrichtlinien. Für Grundversorger wurde ein Handbuch auf der Plattform www.praxis-suchtmedizin.ch geschaffen.

Seither hat sich der Stellenwert der SGB als Behandlung erster Wahl bei Opioidabhängigkeit mit fundierter Evidenz in internationalen Guidelines weiter gefestigt (Weltgesundheitsorganisation WHO, World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE). Die Opioidabhängigkeit wird heute als chronische Erkrankung und damit als Langzeitgeschehen verstanden. Nur eine Minderheit der Abhängigen erreicht eine dauerhafte Abstinenz. Verlässliche Prädiktoren für das Erreichen einer anhaltenden Abstinenz oder die Wirksamkeit therapeutischer Massnahmen zur Verbesserung der Abstinenzrate sind nicht beschrieben [1,2,3]. Analog zu anderen chronischen Erkrankungen, wird die SGB nicht mehr als Sonderfall einer Behandlung, sondern als «normale» medizinische Therapie mit Berücksichtigung aller Begleitumstände betrachtet.

Die Zahl der Opioidabhängigen in der Schweiz wird vom BAG auf ca. 22-27'000 geschätzt. Ungefähr 19'400 Opioidabhängige befanden sich im Laufe des Jahres 2010 in einer SGB, ca. 1400 substituiert mit Diazetylmorphin, von den weiteren 18'000 waren über 90% mit Methadon substituiert, mit Buprenorphin im mittleren einstelligen Prozentbereich und ca. 1% mit anderen Opioiden [4].

Die Forschung zeigt, dass die Anzahl neuer Opioidabhängiger (Inzidenz) in der Schweiz stark rückläufig und die «Heroinepidemie» der späten 1980er und frühen 1990er Jahre somit am Abklingen ist [4,5,6]. Trotz sinkender Inzidenz und geringerer Prävalenz (die Abgänge wegen Todesfällen und Ausstieg in die Abstinenz werden durch die Neuzugänge nicht ersetzt) blieb die Anzahl der Substituierten in den vergangenen Jahren stabil. Der prozentuale Anteil der Behandelten stieg also deutlich an.

Wo immer möglich, stützen sich die Empfehlungen auf die erwähnten, anerkannten aktuellen internationalen Guidelines zur SGB [1,2,3], auf Metaanalysen und insbesondere auf Cochrane Übersichtsarbeiten (www.thecochranelibrary.com). Kapitelweise ist eine Selektion der aktuellen und relevanten Publikationen ab 2007 aufgeführt. Frühere Arbeiten sind nur ausnahmsweise zitiert und referenziert, die weiteren relevanten älteren Arbeiten finden sich in den Referenzlisten der oben angeführten Publikationen. Die in Kapitel I nicht referenzierten Aussagen finden sich in den folgenden Kapiteln.

In den Empfehlungen finden sich mehrere hilfreiche Links auf ausgewählte Referenzen bzw. Internetseiten. Falls ein Link nicht funktionieren sollte, kopieren sie diesen bitte manuell in die Adresszeile Ihres Browsers.

I 1 Definitionen, Geltungsbereich und Beschränkungen

Als **Substitution** bei Substanzabhängigkeit gilt der medizinisch begründete Ersatz einer Abhängigkeit erzeugenden, schädlichen Substanz durch eine weniger schädliche in Form eines Medikamentes mit gleicher oder ähnlicher Wirkung (Bsp. Tabak durch Nikotin, illegales Heroin durch Methadon oder Diazetylmorphin).

Die Opioid-Substitution bei Opioidabhängigkeit ist die einzige therapeutische Massnahme, die sich nach EBM-Kriterien erwiesenermassen längerfristig positiv auf die Abhängigkeit, d.h. auf den Substanzgebrauch und dadurch auf einen Teil der direkten und indirekten Folgeschädigungen auswirkt (harm reduction/Schadensminderung). So wirkt die Substitution präventiv auf die Übertragung der durch die Illegalität und den damit verbundenen Umstände geförderten Infektionskrankheiten.

Dies bedeutet nicht, dass eine Subgruppe nicht von abstinenzorientierten Ansätzen, mit oder ohne Einsatz von Opioidantagonisten profitieren kann, bei diesen Methoden fehlt aber derzeit die wissenschaftliche Evidenz für einen längerfristigen Erfolg.

Auf Grund der Häufigkeit von primären und sekundären komorbiden Störungen (gleichzeitiges Vorliegen weiterer psychischer oder somatischer Störungen) und sozialen Defiziten, die oftmals mit der Abhängigkeit negativ interferieren, wird empfohlen, neben der Substitution als Basisbehandlung, zusätzlich medizinische Behandlungen und Unterstützung im Sozialbereich anzubieten. Die Kombination dieser Angebote wird als «substitutionsgestützte Behandlung (SGB)» bezeichnet. Da es sich in dieser Arbeit um medizinische Empfehlungen handelt, wird dem wichtigen sozialarbeiterischen/sozialpädagogischen Aspekt nur so weit Rechnung getragen, wie es für Ärzte zur interdisziplinären Zusammenarbeit wichtig ist. Die Erarbeitung schweizweit gültiger Empfehlungen im Umgang mit Opioidabhängigen im Sozialbereich wäre zu begrüssen.

Das ganze Hilfsangebot kann als «somato-psycho-soziales Unterstützungssystem» betrachtet werden. Der im Zusammenhang mit Substitution oft verwendete Terminus «psychosoziale Therapie oder Behandlung/Betreuung» ist missverständlich, da in der Literatur keine allgemein anerkannte Definition existiert. Er findet Anwendung auf hochspezifische psychotherapeutische Verfahren, sowie auf Beratung, Betreuung und Begleitung, welche schwergewichtig dem sozialarbeiterischen/sozialpädagogischen/pflegerischen Spektrum zuzuordnen sind. Oft wird dafür der wichtige somatische Behandlungsaspekt nicht berücksichtigt. Auf den Begriff «psychosoziale Behandlung» wird deshalb verzichtet und die verschiedenen Behandlungs- und Unterstützungsangebote werden differenziert beschrieben.

Die Empfehlungen fokussieren hinsichtlich der Substanzen auf die von der Swissmedic (www.swissmedic.ch) mit der Indikation der Substitution registrierten Medikamente, derzeit sind dies Methadon, Buprenorphin und Diazetylmorphin. Des Weiteren wird Morphin berücksichtigt, das sich im Zulassungsprozess der Swissmedic zur Substitution befindet und voraussichtlich während des Gültigkeitsbereichs der Empfehlungen regulär verwendet werden kann. Heute wird es öfters als medizinische begründete Alternative im «Off-Label-Use» verordnet.

Ebenfalls Erwähnung findet Levomethadon – das (R) oder l-Enantiomer des Methadon-Razemats ((R,S)- oder l,d-Methadon) – das in Deutschland und Österreich zur Substitution verwendet wird und möglicherweise auch in der Schweiz zur Zulassung kommt.

Zukunftsorientiert werden weitere, nicht zur Substitution zugelassene Medikamente beschrieben, die in einigen Ländern Anwendung finden und im Rahmen einer Diversifizierung für spezifische Gruppen und Problemstellungen von Vorteil sein könnten.

Darüber hinaus wird auf die Verwendung von Substitutionsmitteln zur Unterstützung von Entzugsorientierten Behandlungen eingegangen.

I 2 Nutzen der Empfehlungen

Die Empfehlungen sollen für vier Bereiche dienlich sein:

1. Als Grundlage für eine qualitativ hochwertige, flächendeckende medizinische Versorgung Opioidabhängiger mit besonderer Berücksichtigung der niedergelassenen Ärzte, die das zentrale Standbein der suchtmmedizinischen Grundversorgung sind (60% der SGB) [7].
2. Als medizinisch-fachliche Basis für die Weiterentwicklung kantonaler Richtlinien für SGB.

3. Als Grundlage für die Koordination von medizinischen und nicht medizinischen Unterstützungsmaßnahmen für Opioidabhängige (Koordination von KVG-finanzierten und im Sozialversicherungs- und Fürsorgerecht gesetzlich verankerten Massnahmen, aber auch für den Einbezug von Angehörigen und zusätzlich freiwillig erbrachter Leistungen Dritter).
4. Als Grundlage für eine adäquate finanzielle Abgeltung durch die Krankenkassen Grundversicherung.

Die Empfehlungen sollen alle drei bis fünf Jahre aktualisiert werden. Konkrete Hilfsmittel wie Listen der Medikamenteninteraktionen, Muster für Vereinbarungen, Informationsmaterial für Patienten, diagnostische Hilfsmittel, Informationen zum «Off-Label-Use» und hilfreiche Internetlinks finden sich in einem praktischen Handbuch für Grundversorger [8] unter www.praxis-suchtmedizin.ch. Diese Plattform wurde durch das Forum Suchtmedizin Ostschweiz, FOSUMOS, im Auftrag des BAG erarbeitet und basiert auf den Empfehlungen der SSAM. Das Handbuch ist in Deutsch, Französisch (www.praticien-addiction.ch) und Italienisch (www.medico-e-dipendenza.ch) verfügbar und wird laufend aktualisiert. Weitere praxisorientierte Hilfsmittel finden sich unter www.ssam.ch, in einem Online-Weiterbildungsprogramm des NIDA [9] und in einem neuen Übersichtsartikel des British Medical Journal [10].

I 3 Empfehlungen nach medizinischer Evidenz

Die vorliegenden Empfehlungen wurden nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin auf dem Level von S2e/k-Leitlinien (angelehnt an die Leitlinien der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF, www.awmf.org) verfasst.

Es wird der Begriff «medizinische Empfehlungen» verwendet (als Synonym zu medizinischen Guidelines). Es handelt sich nicht um rechtlich bindende Richtlinien. «Guidelines gelten für den Regelfall. Sie sind keine in jedem Einzelfall gültige Handlungsanweisung. Die Entscheidung, ob im Einzelfall einer bestimmten Guideline zu folgen ist, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten (allfällige Polymorbidität), sowie der Komplexität der Erkrankung getroffen werden. Abweichungen des ärztlichen Handelns von den Vorgaben einer Guideline müssen begründet werden können» [11].

Jeder Behandelnde muss besorgt sein, die gesetzlichen kantonalen Auflagen und diejenigen des Bundesrechts einzuhalten. Diese können partiell im Widerspruch zu evidenzbasierten medizinischen Empfehlungen stehen.

Es wird berücksichtigt, dass die meisten Studien im Bereich der Behandlung von Opioidabhängigkeit an Patienten von spezialisierten Institutionen und oft bei regional limitiertem Zugang zu SGB durchgeführt wurden. Letzteres trifft vor allem auf die USA zu. Auch erschwert die Komplexität der kombinierten gesundheitlichen und sozialen Problemstellungen die Durchführung von klinischen Studien mit hoher Evidenz und zwingt oftmals, für die Grundversorgung, zu nicht repräsentative Selektionen im Rahmen von Studien. Dies relativiert die direkte Übertragbarkeit der Erkenntnisse in den Kontext ärztlicher Grundversorger in der Schweiz. Die Autoren versuchten, wo immer möglich, plausible Rückschlüsse zu ziehen und der Alltagssituation von niedergelassenen Ärzten Rechnung zu tragen, im Sinne von Good Clinical Practice (GCP).

Die wissenschaftlichen Publikationen zu SGB wurden entsprechend der Kriterien für schweizerische Guidelines des Zentralvorstands FMH in Evidenzgrade I bis V eingeteilt [11]. In Bereichen, zu denen nur klinische Erfahrungen ohne erhärtete wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, stützen sich die Autoren auf über 40 Jahre Behandlungserfahrung in der Schweiz und den darüber geführten klinischen Diskurs.

Grad der Evidenz (modifiziert nach AHCP 1992 [12], Das Deutsche Cochrane Zentrum 2012 [13])

Grad I – Die Evidenz ist aufgrund randomisierter kontrollierter Studien (oder Metaanalysen) derart von genügendem Umfang, dass die Gefahr gering ist, dass sie falsch positive oder falsch negative Resultate beinhaltet.

Grad II – Die Evidenz basiert auf randomisierten kontrollierten Studien, welche jedoch zu klein sind um ihnen Grad I zuzusprechen; sie können positive Trends, welche jedoch statistisch nicht signifikant sind, oder gar keine Trends zeigen. Sie sind mit einem hohen Risiko falsch negativer Resultate verbunden.

Grad III – Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten Kontroll- oder Kohortenstudien, Fallserien, Fallkontrollstudien oder Querschnittsstudien.

Grad IV – Die Evidenz basiert auf der Meinung angesehener Experten oder Expertengremien, wie sie in publizierten Konsensus-Konferenzen oder in Guidelines angegeben werden.

Grad V – Die Evidenz basiert auf der Meinung derjenigen Personen, welche diese Guidelines geschrieben oder aktualisiert haben, beruhend auf ihrer Erfahrung, ihrer Kenntnis der einschlägigen Literatur und der Diskussion mit ihren Fachkollegen.

Empfehlungen (unterteilt entsprechend der American Psychiatric Association, APA)

Grad A: Empfehlung basierend auf Erkenntnissen Evidenz Grad I

Grad B: Empfehlung basierend auf Erkenntnissen Evidenz Grad II oder III

Grad C: Empfehlung basierend auf Erkenntnissen Evidenz Grad IV

Good Clinical Practice (GCP): Wenn es für eine Behandlungsmethode keine experimentellen wissenschaftlichen Studien gibt, diese nicht möglich sind oder nicht angestrebt werden, das Behandlungsverfahren aber dennoch allgemein üblich ist, und innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft über das Verfahren erzielt werden konnte.

Methodisch wurde folgendermassen vorgegangen

- a) Erfassen der Publikationen zu Methadon, Buprenorphin, Morphin und anderen Opioiden in der SGB ab 2007 über Embase und PubMed; Ergänzt durch spezifische Recherchen einzelner Themen
- b) Erstellen einer Datenbank mit den neuen Publikationen.
- c) Kapitelweise Einordnung der Publikationen gemäss der bestehenden Kapitelstruktur.
- d) Inhaltliche Sichtung der Publikationen, Beschaffung des Volltextes wichtiger Publikationen.
- e) Bearbeitung und kapitelweise Zusammenfassung der neuen Erkenntnisse.
- f) Rating der Publikationen (Erstellen von Evidenzgraden).
- g) Erarbeitung der Empfehlungsgrade in Konsensus-Konferenzen anhand der neuen Literatur.
- h) Überprüfung der Kapitelstruktur der bestehenden Empfehlungen und evtl. Anpassung bzw. Ergänzung der Kapitel.
- i) Überprüfung der bestehenden Empfehlungen, Einarbeitung der neuen Erkenntnisse.
- j) Auswahl der für die Kapitel relevanten Literatur inklusive der Überprüfung, ob auf ältere Literatur zurückgegriffen werden muss.
- k) Vernehmlassung durch das Scientific Board der SSAM und durch weitere Substitutionsexperten und Einarbeitung der Rückmeldungen.
- l) Redaktionelle Überarbeitung durch Mediscope AG, Zürich.

Referenzen

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
2. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, 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.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. 2007: <http://guidance.nice.org.uk>
4. Bundesamt für Gesundheit. Die Nationale Methadon-Statistik: 2010: <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00632/06217/index.html?lang=de>
5. Nordt C, Landolt K, Stohler R. Estimating incidence trends in regular heroin use in 26 regions of Switzerland using methadone treatment data. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009;4:14.
6. Maag V. Estimated trends in the prevalence of heroin addiction in Switzerland. A multiple-indicator approach. Eur Addict Res. 2003;9:176-81.
7. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung. 2012: <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00798/index.html?lang=de>
8. Gammeter H, Germann U, Hensel-Koch K, Mäder R, Fischer T, Grimm U. Substitutionsgestützte Behandlung (SGB) bei Opioidabhängigkeit. 2011: http://www.fosumos.ch/cms-review1/index.php?option=com_content&view=article&id=177&Itemid=168&lang=de
9. Methadone Research Web Guide Tutorial. Part B: 20 Questions about Methadone Maintenance Treatment Research. 2006: <http://international.drugabuse.gov/educational-opportunities/certificate-programs/methadone-research-web-guide>
10. Farrell M, Wodak A, Gowing L. Maintenance drugs to treat opioid dependence. BMJ. 2012;344:e2823.
11. Eicher E. Guideline für Guidelines. Schweiz Ärztezeitung. 1999;80(10):581-4.
12. Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication. 1992;92-0032:100- 107.
13. Das Deutsche Cochrane Zentrum. Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme). 2012: <http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung>

I 4 Ethik und internationale Menschenrechte

Gemäss der WHO-Verfassung ist die Gesundheit ein «Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen. Der bestmögliche Gesundheitszustand bildet eines der Grundrechte jedes menschlichen Wesens, ohne Unterschiede der Rasse, der Religion, der politischen Anschauung und der wirtschaftlichen oder sozialen Stellung» (1946). Dieses Recht auf bestmögliche Gesundheit wurde in der «Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte» durch das Recht auf Behandlung und sozialer Unterstützung ergänzt: «Jeder hat das Recht auf einen Lebensstandard, der seine und seiner Familie Gesundheit und Wohl gewährleistet, einschliesslich Nahrung, Kleidung, Wohnung, ärztliche Versorgung und notwendige soziale Leistungen sowie das Recht auf Sicherheit im Falle von Arbeitslosigkeit, Krankheit, Invalidität oder Verwitwung, im Alter sowie bei anderweitigem Verlust seiner Unterhaltsmittel durch unverschuldete Umstände» (1948, Art.25, Ziff.1). Im Internationalen Pakt über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte (ICESCR) verpflichten sich die Staaten, Massnahmen zu treffen, damit jedermann ein Recht auf medizinische Behandlung beanspruchen kann (1966). Die Gesundheitsversorgung der Staaten muss sich durch «AAAQ» (Availability, Accessibility, Acceptability, Quality) auszeichnen: Die öffentliche und funktionierende Gesundheitsversorgung muss für alle verfügbar und die Programme in genügender Quantität vorhanden sein. Die medizinische Ethik ist zu respektieren, die Programme müssen kulturell angepasst sein, dabei sind auch Genderaspekte und Lebenszyklus-Anforderungen einzubeziehen. Das Gesundheitswesen muss sich qualitativ und wissenschaftlich fundiert auszeichnen können. Die Staaten sind verpflichtet das Recht auf Gesundheit weder zu stören, noch zu verletzen; sie müssen positive Schritte unternehmen, um die Realisierung des Rechts auf Gesundheit garantieren zu können.

Gemäss dem Internationalen Pakt über bürgerliche und politische Rechte (ICCPR) hat jedermann ein Recht auf persönliche Freiheit und Sicherheit. Niemand darf willkürlich festgenommen oder in Haft gehalten werden, es sei denn aus gesetzlich bestimmten Gründen und unter Beachtung des im Gesetz vorgeschriebenen Verfahrens, und dadurch einem Zwangsentzug ausgesetzt werden (1966, Art.9 & 10). Auch in der Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten (EMRK) ist die Freiheit zu respektieren; Einschränkungen

sind nur auf Grund national gesetzlicher Grundlagen zulässig. Gemäss Resolution der UN-Vollversammlung 45/111 zu den Grundprinzipien der Behandlungen von Gefangenen (1990) haben diese das gleiche Recht auf Gesundheitsversorgung wie Nicht-Gefangene.

In den heutigen und gültigen Krankheits-Klassifikationssystemen wird Sucht als «psychische Störung» (ICD-10 und DSM-IV-TR) definiert und als Krankheit mit bio-psycho-sozialen Störungen verstanden. Entgegen dieser offiziellen und international akzeptierten Sichtweise gilt Sucht auch heute häufig noch weltweit nicht als Krankheit, sondern wird als Selbstverschulden, also ein moralisches Versagen, gedeutet und könne deshalb mit «gutem Willen», pädagogischen Massnahmen und ohne medizinische Hilfe unter Kontrolle gebracht werden, was klar abzulehnen ist.

Nebst Gutem zu tun und nicht zu schaden, fokussiert die moderne Bioethik verstärkt auf den Respekt vor der Autonomie der Patienten und auf die Gerechtigkeit bei der Verteilung der Ressourcen. In einer modernen Bioethik haben also auch Abhängigkeitserkrankte ein Recht auf Respekt ihrer Autonomie. Dies beinhaltet, dass die Abhängigkeitserkrankten ein «informiertes Einverständnis» zur Durchführung einer Behandlung geben müssen. Voraussetzung für das informierte Einverständnis ist die Fähigkeit zu verstehen, zu entscheiden und die Freiwilligkeit des Entscheidens. Der Patient ist in diesem Sinne der Auftraggeber einer Behandlung. Die Wahl der Behandlung muss nicht unbedingt der ersten Wahl des behandelnden Arztes entsprechen, massgebend ist jedoch, dass er die Wahl ethisch vertreten kann. Methadon und Buprenorphin als Wahlmöglichkeit figurieren auf der Liste der essentiellen Medikamente der WHO mit der Indikation Substitutionsbehandlungen. Trotz den Konventionen und Verfassungen zu Menschenrechten und Rechte auf Gesundheit werden bei Abhängigkeitserkrankten diese Grundrechte oft verletzt, nicht respektiert und die Patienten stigmatisiert. Stigmatisierung ist ein sozialer dynamischer Prozess, der zu Diskriminierung, Marginalisierung und sozialer Isolation führt. Für Abhängigkeitserkrankte ist genau dieser menschenrechtswidrige Prozess das krankmachende Agens und behindert den Zugang zum existierenden medizinischen und psychosozialen Hilfsnetzwerk.

Empfehlungen

- Die in der Schweiz gültigen internationalen Rechte müssen respektiert werden, um die Grundrechte der Betroffenen zu gewährleisten [GCP].
- Eine Auseinandersetzung mit diesen Rechten ist hilfreich, um Lücken im Gesundheitsversorgungssystem zu entdecken und zu schliessen [GCP].
- Bei Abhängigkeitserkrankten muss ein besonderes Augenmerk auf die Verständlichkeit der Information zu Krankheit und Behandlungsmöglichkeiten gerichtet werden, um dem Betroffenen die freie Entscheidung für eine Behandlungsoption zu ermöglichen [GCP].

Referenzen

Allgemeine Erklärung der Menschenrechte: http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/ger.pdf

Beauchamp TL, Childress JF (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press.

SR 0.101 Konvention vom 4. November 1950 zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten: (EMRK): http://www.admin.ch/ch/d/sr/co_101.html

SR 0.103.1 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte: http://www.admin.ch/ch/d/sr/co_103_1.html

SR 0.103.2 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über bürgerliche und politische Rechte: http://www.admin.ch/ch/d/sr/co_103_2.html

SR 0.810.1 Verfassung der Weltgesundheitsorganisation vom 22. Juli 1946: http://www.admin.ch/ch/d/sr/co_810_1.html

SR 0.810.2 Übereinkommen vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin): http://www.admin.ch/ch/d/sr/o_810_2/index.html

UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights (CESCR), General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12 of the Covenant), 11 August 2000, E/C.12/2000/4: <http://www.unhcr.org/refworld/docid/4538838do.html>

II Grundlage der substituionsgestützten Behandlung (SGB)

II 1 Stellenwert der SGB

Die SGB stellt eine Behandlung dar, die dazu beitragen soll, eine instabile, dekompensierte Abhängigkeit in eine stabile, kompensierte Abhängigkeit überzuführen. Im Zentrum steht die Reduktion der Mortalität, die Verbesserung der Gesundheitssituation, präventiv die Reduktion des Risikos neuer zusätzlicher Erkrankungen, die Erhöhung sozialer Kompetenzen und der sozialen Integration und die Steigerung der Lebensqualität. Hinsichtlich des Erreichens der Opioidabstinenz ist die SGB nicht primär kurativ ausgerichtet, auch wenn ein Teil der Betroffenen in Richtung Abstinenz begleitet werden kann. Die Behandlung zusätzlicher somatischer oder psychischer Erkrankungen zur Abhängigkeit soll - je nach Prognose - kurativ ausgerichtet sein. Dies bedeutet, dass die Behandlung der Abhängigkeit meistens langdauernd, begleitend, lindernd und optimal an die physischen, psychischen und sozialen Besonderheiten und Einschränkungen eines Patienten angepasst sein soll. Die Vor- und Nachteile der Abstinenz sollen in der Behandlung Gegenstand der Auseinandersetzung sein.

Als Nachteil müssen Nebenwirkungen der Substitutionsmittel in Kauf genommen werden, die sich teilweise erst im Langzeitgebrauch manifestieren (s. Kap. IV 6 *Behandlung unerwünschter Wirkungen*). Zum heutigen Zeitpunkt kann davon ausgegangen werden, dass die Vorteile einer Substitution die mit ihr verbundenen Nachteile sehr deutlich überwiegen.

II 2 Wirkung und Qualitätskriterien

Die Wirkfaktoren der SGB sind oft nicht eindeutig spezifischen therapeutischen Massnahmen zuzuordnen.

Als sicher nachgewiesene Effekte der SGB gelten:

- Reduktion der Mortalität [1,2,3];
- Verbesserung der Lebensqualität [4,5,6];
- Längeres Verbleiben in der Behandlung (Retention, Haltequote) verglichen mit anderen (abstinenzorientierten, nicht pharmakologisch gestützten) Therapieverfahren [7,9,13]. Methadon ist Buprenorphin vermutlich leicht überlegen [8,12], Diazetylmorphinsubstitution erzielt höhere Retentionsraten als Methadon [10], wobei letzteres möglicherweise auf die Selektion zurückzuführen ist;
- Reduktion von illegalem Opioid- und Kokainkonsum [11-14];
- 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 mit der Substitution verbundener zusätzlicher somatischer und psychiatrischer Behandlungsoptionen [14,15,16] (s. Kap. IV 8 *Therapieelemente der SGB zusätzlich zur Substitution*);
- Senkung der Kriminalitätsrate [10,14,17];
- Senkung der volkswirtschaftlichen Kosten um ein Mehrfaches der Behandlungskosten

(Strafverfolgung/-vollzug, Gesundheitskosten, Sozialkosten). Methadon ist Buprenorphin leicht überlegen [8,18], Diazetylmorhin möglicherweise kosteneffektiver als Methadon [19];

- Vorteil auf den Verlauf einer Schwangerschaft und die fetale Entwicklung (s. Kap. V 3 Schwangerschaft).

Die Erkenntnisse über die Wirksamkeit der SGB lassen aus medizinischer wie auch aus Public Health Perspektive die Schlussfolgerung zu, dass die SGB dezentral, flächendeckend und leicht zugänglich gemacht werden muss. Allein schon die Reduktion der Mortalitätsrate begründet diese Aussage.

II 3 Behandlungscharakteristika

Die Faktoren, die zu einem Erfolg einer SGB führen, sind komplex und hängen von der Angebotsstruktur ab (therapeutisches Vorgehen wie Wahl des Substitutionsmedikaments, Dosierung, Mitgaberegulation, Konsultationshäufigkeit etc. und Angebotscharakteristika wie Zugänglichkeit, Behandlungsziele, Engagement und Erfahrung der Behandelnden etc.) und andererseits davon, wie gut sie auf die Patientencharakteristika (Alter, soziale Situation, Schwere der Erkrankung etc.) abgestimmt sind. Verallgemeinernde Aussagen sind problematisch, wichtig ist jedoch die Abstimmung auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten [20-24].

Soweit Daten vorliegen, sind die Behandlungserfolge bei Hausärzten gleich gut wie in spezialisierten Zentren, wobei mögliche unterschiedliche Patientencharakteristika nicht berücksichtigt sind [25].

Empfehlungen

- ➔ SGB mit Methadon, Buprenorphin und Diazetylmorhin können als effiziente und effektive Behandlung bei Opioidabhängigkeit als Therapieform erster Wahl empfohlen werden [A].
- ➔ Der Zugang soll rasch ermöglicht werden und flächendeckend gewährleistet sein [GCP].
- ➔ Die SGB ist in der Regel eine Langzeitbehandlung und soll zeitlich nicht limitiert werden [A].
- ➔ Eine Koordination des «somato-psycho-sozialen Unterstützungssystems» mit allen Beteiligten, wie Hausärzte, Apotheker, auf Abhängigkeiten spezialisierte medizinische Institutionen, Spezialisten aus der Somatik und Psychiatrie, Drogen-Beratungsstellen und Sozial-/Fürsorgeämter, Justizorgane, Beschäftigungs- und Arbeitsintegrationsprojekte, Angehörige und Arbeitgeber soll angestrebt werden [GCP].

Referenzen

1. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008;103:462-8.
2. Nordt C, Stohler R. Combined effects of law enforcement and substitution treatment on heroin mortality. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:540-5.
3. Clausen T. Mortality is reduced while on opiate maintenance treatment, but there is a temporary increase in mortality immediately after starting and stopping treatment, a finding that may vary by setting. *Evid Based Med*. 2011;16:94-5.
4. Karow A, Verthein U, Pukrop R, Reimer J, Haasen C, Krausz M, Schäfer I. Quality of life profiles and changes in the course of maintenance treatment among 1,015 patients with severe opioid dependence. *Subst Use Misuse*. 2011;46:705-15.
5. Ponizovsky AM, Margolis A, Heled L, Rosca P, Radomislensky I, Grinshpoon A. Improved quality of life, clinical, and psychosocial outcomes among heroin-dependent patients on ambulatory buprenorphine maintenance. *Subst Use Misuse*. 2010;45:288-313.
6. Nosyk B, Guh DP, Sun H, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118:259-64.
7. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 2005;28:321-9.

8. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-171.
9. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse.* 2010;45:2076-92.
10. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361:777-86.
11. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent Individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003410.
12. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD002207.
13. 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.
14. Teesson M, Mills K, Ross J, Darke S, Williamson A, Havard A. The impact of treatment on 3 years' outcome for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction.* 2008;103:80-8.
15. Skeie I, Brekke M, Lindbaek M, Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2008;8:43.
16. Reimer J, Verthein U, Karow A, Schäfer I, Naber D, Haasen C. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. *Addiction.* 2011;106:1647-55.
17. Oliver P, Keen J, Rowse G, Ewins E, Griffiths L, Mathers N. The effect of time spent in treatment and dropout status on rates of convictions, cautions and imprisonment over 5 years in a primary care-led methadone maintenance service. *Addiction.* 2010;105:732-9.
18. Farrell M, Wodak A, Gowing L. Maintenance drugs to treat opioid dependence. *BMJ.* 2012;344:e2823.
19. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Meikleham E, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ.* 2012;184:E317-28.
20. Trafton JA, Humphreys K, Harris AH, Oliva E. Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes. *J Behav Health Serv Res.* 2007; 34:260-71.
21. Magura S, Nwakeze PC, Kang SY, Demsky S. Program quality effects on patient outcomes during methadone maintenance: a study of 17 clinics. *Subst Use Misuse.* 1999;34:1299-324.
22. Gjersing L, Waal H, Caplehorn JR, Gossop M, Clausen T. Staff attitudes and the associations with treatment organisation, clinical practices and outcomes in opioid maintenance treatment. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:194.
23. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmani I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:483-9.
24. Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Pani PP, Trogu M, Perugi G, Deltito J, Gerra G. Predictors for non-relapsing status in methadone-maintained heroin addicts. A long-term perspective study. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2008;10:19-28.
25. Magura S, Lee SJ, Salsitz EA, Kolodny A, Whitley SD, Taubes T, Seewald R, Joseph H, Kayman DJ, Fong C, Marsch LA, Rosenblum A. Outcomes of buprenorphine maintenance in office-based practice. *J Addict Dis.* 2007;26:13-23.

II 4 Landesrechtliche Rahmenbedingungen der SGB

Allgemeines

Das Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmG) verlangt zusätzlich zu den allgemeinen Regelungen zum Verkehr mit Betäubungsmitteln, dass die Kantone Behandlungen von betäubungsmittelabhängigen Personen mit Betäubungsmitteln (= SGB, substitutionsgestützte Behandlung) einer besonderen Bewilligung unterstellen (BetmG Art. 3e Ziff. 1). Besonders zu beachten ist, dass die psychotropen Stoffe (z.B. Benzodiazepine) gemäss dem Gesetz den Betäubungsmitteln gleichgestellt sind, wenn nicht explizit Ausnahmen vorgesehen sind.

Bei den Kantonen werden die Bewilligungen prinzipiell nach drei Modellen erteilt:

1. Einzelfallbewilligung pro Patient und Arzt durch den Kantonsarzt;
2. Generelle Bewilligung des Kantonsarzt für den Arzt, evtl. nach Absolvierung eines Einführungskurses in die SGB, und Meldepflicht der in Behandlung stehenden Patienten;

3. Zuweisung des Patienten durch den behandelnden Arzt zur Indikationsstellung an eine spezialisierte Suchtfachstelle, Erteilung der Bewilligung durch den Kantonsarzt aufgrund der Indikation und Rücküberweisung des Patienten an den behandelnden Arzt.

In der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) wird im Anhang 1 Kapitel 8 die «Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit» explizit als Pflichtleistung der Grundversicherung aufgeführt. Die Voraussetzungen und die Leistungen der Ärzte wie auch die der Apotheker werden darin aufgelistet.

Verschreibungen

Die Verschreibung des Substitutionsmedikamentes muss über ein Betäubungsmittelrezept erfolgen. Dieses ist einen Monat gültig. Die Gültigkeitsdauer kann bis zu drei Monate verlängert werden, was bei einer SGB in der Regel zur Anwendung kommt. In diesem Fall muss die genaue Dauer der laufenden Behandlung auf dem Rezept angegeben werden.

Ärzte dürfen Substitutionsmedikamente nur für Patienten verschreiben, die sie selber untersucht haben (BetmKV Art. 44-47).

Behandlungen

In Art. 6 der BetmSV legt der Gesetzgeber die allgemeinen Zielsetzungen einer Therapie für Personen mit suchtbedingten Störungen fest. Es sind dies die therapeutische Einbindung der betroffenen Person, die Verbesserung ihrer Gesundheit, namentlich durch die Reduktion der psychischen, körperlichen und sozialen Komplikationen des Konsums psychoaktiver Substanzen sowie der Förderung eines risikoarmen Konsums psychoaktiver Substanzen, die soziale und berufliche Wiedereingliederung und letztlich die Abstinenz vom unbefugten Konsum kontrollierter Substanzen.

In Art. 8 werden die spezifischen Zielsetzungen einer SGB aufgeführt. Es sind dies: Distanzierung von der Drogenszene, Verhinderung der Beschaffungskriminalität, risikoarme Formen des Konsums psychoaktiver Substanzen und die Reduktion und Abstinenz von Substitutionsmitteln. Zudem wird ausgeführt, dass die Behandlungen durch qualifizierte Personen aus den explizit aufgeführten Berufsgruppen der Ärzte, Apotheker, Pflegefachleute, Sozialarbeiter und Psychologen erfolgen soll. Die Behandlung kann stationär oder ambulant durchgeführt werden.

In Art. 9 BetmSV werden die erforderlichen Angaben aufgezählt, die dem Kanton für Erteilung einer Bewilligung zu übermitteln sind. Diese betreffen nur die Identifikation des behandelnden Arztes, des Patienten und des Abgabeortes des Substitutionsmedikaments. Die Übermittlung weiterer persönlicher Daten (z.B. Konsumgeschichte, soziale Situation, Strafverfahren etc.) an die Behörden ist nicht vorgesehen.

Abgabe des Substitutionsmittels

Die Möglichkeiten der Abgabe des Substitutionsmedikamentes sind durch die Bestimmungen der kantonalen Heilmittelkontrollen geregelt. Grundsätzlich erfolgt diese in öffentlichen Apotheken, Spezialkliniken, Spitälern und Hausarztpraxen. Die Abgabe in der Hausarztpraxis ist aber nur möglich, wenn eine Selbstdispensation im Kanton vorgesehen ist.

In jedem Fall sind abgegebene Substitutionsmittel korrekt zu etikettieren (BetmKV Art. 55).

Spezialfälle

Wird eine opioidabhängige Person straffällig, kann ein Richter gemäss Art. 63 des StGB unter Aufschub des Vollzugs einer Strafe eine SGB als ambulante Massnahme anordnen. Übernimmt ein Arzt eine solche Behand-

lung, wird er bezüglich des Behandlungsverlaufs gegenüber dem kantonalen Strafvollzugsamt auskunftspflichtig (Art. 63a Ziff. 1 StGB).

Bei Minderjährigen erfolgt der Abschluss eines Behandlungsvertrages in Ausübung des höchstpersönlichen Rechts, in eine ärztliche Behandlung einzuwilligen. Deshalb darf der urteilsfähige Minderjährige einen solchen Vertrag ohne Zustimmung der Eltern abschliessen, insbesondere wenn die Kosten durch die Krankenversicherung gedeckt sind. Im Fall einer ärztlichen Behandlung muss der Minderjährige fähig sein, in die Behandlung einzuwilligen. Er muss die Tragweite einer Behandlung und ihre Unterlassung erfassen sowie Nutzen und Risiken abwägen können. Wo der urteilsfähige Minderjährige selbst und allein ärztlichen Untersuchungen und Behandlungen zustimmen kann, hat er auch selbst über die Offenbarung des ihn betreffenden Arztgeheimnisses zu entscheiden.

Empfehlungen

- ➔ Die bundesrechtlichen Rahmenbedingungen und die sehr unterschiedlich ausgestalteten kantonalen Bestimmungen (kantonale Gesetze, Verordnungen und Beschlüsse der Exekutive) müssen bei der Durchführung einer SGB berücksichtigt werden [GCP].
- ➔ Um sich nicht einer Strafverfolgung durch die Behörden auszusetzen, ist es für den behandelnden Arzt notwendig, sich über die gesetzlichen Rahmenbedingungen zu informieren [GCP].
- ➔ Den behandelnden Ärzten ist zu empfehlen, sich in substitutionsgestützter Behandlung fortzubilden und sich bei der Behandlung auf das interdisziplinäre Behandlungsnetzwerk abzustützen (Dienstleistung von entsprechenden Beratungsstellen) [GCP].

Referenzen

SR 812.121 Bundesgesetz vom 3. Oktober 1951 über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (Betäubungsmittelgesetz, BetmG): http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121.html

SR 812.121.1 Verordnung vom 25. Mai 2011 über die Betäubungsmittelkontrolle (Betäubungsmittelkontrollverordnung, BetmKV): http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_1.html

SR 812.121.6 Verordnung vom 25. Mai 2011 über Betäubungsmittelsucht und andere suchtbedingte Störungen (Betäubungsmittelsuchtverordnung, BetmSV): http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_6.html

SR 832.112.31 Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung, Anhang 1: http://www.admin.ch/ch/d/sr/832_112_31/app1.html

III Anwendung von Substanzen zur Opioidsubstitution

Ein MOR-Agonist (μ -Opioid-Rezeptor-Agonist) wie das Strassenheroin kann grundsätzlich durch irgendeinen MOR-Agonisten ersetzt, also substituiert werden. Von der Vielzahl der heute bekannten MOR-Agonisten ist aktuell nur ein kleiner Teil im Handel und unter diesen wurden bis heute nur wenige in der SGB eingesetzt.

III 1 Anwendung von Methadon und Buprenorphin zur Substitution

Während für die Substitution mit Methadon sehr viele Studien zur Behandlung auch über lange Zeiträume vorliegen, ist die Datenlage für Buprenorphin als Substitutionsmittel noch bescheidener. Methadon gilt daher immer noch als eine Art Goldstandard.

Das individuelle Ansprechen und die Nebenwirkungen auf beide Substanzen können erheblich variieren. Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor, bei welchen Gruppen von Abhängigen Methadon oder bei welchen Buprenorphin vorzugsweise eingesetzt werden soll. Die Preisdifferenz der Präparate ist erheblich, darf aber nicht das entscheidende Argument für den Verzicht auf das besser geeignete Medikament sein. Letztlich werden beide Substanzen im Grundleistungskatalog der Krankenkassen geführt. Bei ungünstigen Effekten unter einer Substanz sollte ein Substanzwechsel in Betracht gezogen werden.

III 1.1 Methadon

Grundlagen

Methadon ist ein niedermolekularer, basischer, lipophiler vollständiger Opioidagonist hauptsächlich an G-Protein gekoppelten μ -Opioid-Rezeptoren der Zellmembranen (MOR) und ein nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor. Das Ansprechen auf Methadon hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, die genetisch codiert sind und eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen (Absorption, Verteilungsvolumen, Metabolismus abhängig von Cytochrom P-450 Isoenzymen und dem für den Efflux verantwortlichen Permeabilitäts-glykoprotein (codiert durch ABCB1-Gen), Signalübertragung abhängig von Dopamin₂-Rezeptoren, Rezeptor-Heteromer-Bildung, β -Arrestin₂ (Rezeptor-Desensitierung, Internalisierung, Rezeptor-Recycling und Degradation) und wahrscheinlich ähnlichem) [1-4]. Agonisten an den MOR des ZNS galten lange einzig für Euphorie und Suchtphänomene verantwortlich, was nach aktuellem Stand des Wissens eine ungenügende Vereinfachung darstellt.

Bei oraler Verabreichung hat Methadon eine relativ hohe Bioverfügbarkeit (ca. 80%). Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens verbleiben nur 2% im Plasmakompartiment, wo Methadon zu 90% proteingebunden ist (hauptsächlich an das saure α -1 Glykoprotein = Oromucosid). Nur die verbleibende freie Fraktion ist für die Methadonwirkung verantwortlich [1]. Der Plasma- und Wirkungspeak wird bei oraler Einnahme nach ca. drei Stunden erreicht [5]. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 25h (13 bis 47h). Methadon kumuliert bei täglicher Einnahme entsprechend im Organismus und ein Steady-state wird nach ca. einer Woche erreicht (5–6 Halbwertszeiten).

Üblicherweise ist in der Schweiz aktuell Methadon nur in Razematform ((R,S)-Methadon) in Gebrauch, wobei hauptsächlich die (R)-Fraktion die in der Substitutionsbehandlung gewünschte Wirkung erzeugt. Die Dosisangaben in den vorliegenden Empfehlungen beziehen sich stets auf das Razemat. Gemäss den obigen Ausführungen und klinischen Erfahrungen ist (R)-Methadon (=Levomethadon) in der Substitution halb so hoch zu dosieren wie (R,S)-Methadon (1 mg (R)-Methadon \approx 2 mg (R,S)-Methadon).

Eine Letaldosis wie auch die maximale sichere Dosis kann nicht festgesetzt werden, da diese von verschiedenen individuellen und Umweltfaktoren abhängen. So wirkt ein erhöhtes zerebrales Arousal protektiv und ein Sich-Niederlegen fördernd für Überdosierungserscheinungen. Zu beachten ist, dass bei zu hoher erster Substitutionsdosis der Tod in der Regel aufgrund der Kumulation erst nach weiteren verabreichten Dosen am 2. oder 3. Tag eintritt.

Methadon wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt, aber auch ausserhalb der Leber durch CYP19A1 (=Aromatase) [6], und die Ausscheidung der inaktiven Metaboliten und von unverändertem Methadon erfolgt grösstenteils über die Niere sowie über die Galle. Der Metabolismus unterliegt einer hohen genetisch bedingten Variabilität. Diese ist auch vom ethnischen Ursprung abhängig.

Zentrales Enzym des Methadonabbaus ist CYP450 3A4 [7]. CYP2B6 kommt aufgrund seiner Stereoselektivität eine besondere Bedeutung zu, indem «slow metabolizer» dieses Enzyms (S)-Methadon langsamer abbauen und (S)-Methadon die hERG-Kanäle stärker blockiert als (R)-Methadon, was das QTc-Intervall verlängert und zu kardialen Komplikationen führen kann [8]. Bei Patienten mit einem sehr schnellen Metabolismus sinkt der Plasmaspiegel des Methadons bei üblicher durchschnittlicher Dosierung innerhalb weniger Stunden unter das für die Substitution notwendige Niveau.

Klinisch relevante Medikamenteninteraktionen ergeben sich häufig aufgrund einer Beeinflussung der CYP450 Enzyme. Induktion der Enzyme führt zum Methadon-Plasmaspiegelabfall, eine Hemmung zum Anstieg. Das Nebenwirkungsprofil des Methadons entspricht dem anderer Opiode. Klinisch relevant sind vorwiegend Atemdepression, verlangsamte Magen-Darmpassage und als Folge Obstipation und chronische Übelkeit, Schwitzen und selten, aber gefährlich, eine Herzreizleitungsstörung (QTc-Verlängerung, Torsade de Pointes). Gemäss klinischer Erfahrung sind Entzugssymptome nach chronischem Gebrauch nicht stärker als nach diarmorphingestützter Behandlung. Entzüge von Strassenheroin scheinen hingegen milder, da die vor dem Entzug eingenommene Menge in der Regel vergleichsweise geringer ist [9]. Die Methadonentzugssymptome haben ihr Maximum am 3. Tag nach Absetzen und dauern in der Regel einige Tage länger als beim Heroinentzug.

Im Langzeitgebrauch können endokrin bedingte Störungen auftreten (u.a. Gynäkomastie, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Impotenz, Osteoporose, Anhedonie und Dysphorie) [10]. Kognitive Defizite und psychomotorische Einschränkungen wurden beschrieben. Relativ häufig tritt eine Hyperalgesie auf [11]. Zunehmend gibt es auch Befunde, die auf strukturelle und funktionale Störungen des Gehirns unter Langzeiteinwirkungen von Opioiden hinweisen [12], die klinische Bedeutung bleibt aber unklar.

Empfehlungen

- Als absolute Kontraindikationen für Methadon gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz oder die im Präparat enthaltenen Zusatzstoffe. In folgenden Situationen ist zudem erhöhte Vorsicht geboten: erhöhter Hirndruck, ausgeprägte chronisch respiratorische Insuffizienz, Störung der Atemmechanik und des Gasaustausches der Lunge, akutes Abdomen, Leber- und Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, akute hepatische Porphyrie, Gallenwegserkrankungen, Pankreatitis, obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa), Neuralgien, Migräne, Hypotension bei Hypovolämie, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern (Wirkungsverstärkung; allerdings ist die Gefahr mit den in der Schweiz noch registrierten MAO-Hemmern mit Ausnahme von Selegilin, einem als Antiparkinsonmittel verwendeten MAO-B-Hemmer, gering) [GCP].
- Das Absetzen einer Substitution ist mit dem Risiko der Wiederaufnahme von illegalem Opioidkonsum und Dekompensation behaftet und muss in diesen Fällen klinisch gegen das Risiko durch die Substitution selbst abgewogen werden. Der Begriff der absoluten Kontraindikation ist deshalb zu relativieren. Ein abruptes Absetzen soll in jedem Fall vermieden werden [GCP].
- Psychiatrische Komorbidität stellt keine Kontraindikation dar [A].
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von weiteren Medikamenten, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, ist eine allfällige Dosisanpassung von Methadon auf Grund der klinischen Symptomatik zu prüfen. Es empfiehlt sich vor Einsetzen weiterer Pharmakotherapien sich anhand einer aktuellen Interaktionstabelle über mögliche Wechselwirkungen zu orientieren. Zu Beginn und bei Absetzen der interagierenden Begleitmedikation ist die Gefahr einer Unter- oder Überdosierung am grössten, insbesondere wenn dies durch den Patienten selbst ohne Rücksprache mit dem Arzt erfolgt. Eine präventive Anpassung der Dosis kann aufgrund der ausgeprägten interindividuellen Unterschiede im Metabolismus nicht empfohlen werden [B].

Referenzen

1. Vendramin A, Sciacitano AM. Pharmacology and Neurochemistry of Methadone. Heroin Addict Relat Clin Probl. 2009;11:11-28.
2. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Monnat M, Preisig M, Eap CB. β -Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients Pharmacogenomics J. 2011;11:258-66.
3. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Déglon JJ, Preisig M, Eap CB. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32:1722-7.

4. Milan-Lobo L, Whistler JL. Heteromerization of the μ - and δ -opioid receptors produces ligand-biased antagonism and alters μ -receptor trafficking. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337:868-75.
5. Savvas SM, Somogyi AA, White JM. The effect of methadone on emotional reactivity. *Addiction.* 2012;107:388-92.
6. Lu WJ, Bies R, Kamden LK, Desta Z, Flockhart DA. Methadone: a substrate and mechanism-based inhibitor of CYP19 (aromatase). *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1308-13.
7. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:29-37.
8. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
9. Gossop M, Strang J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *Br J Psychiatry.* 1991; 158:697-9.
10. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25:170-5.
11. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain.* 2012;13:401-9.
12. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, Wallin D, Pendse G, McDonald L, Griffin M, Anderson J, Nutile L, Renshaw P, Weiss R, Becerra L, Borsook D. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain.* 2010;133:2098-114.

Nützliche Websites

CYP450-Interaktionstabelle: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

III 1.2 Buprenorphin

Grundlagen

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Opioid-Rezeptor (MOR) und ein Antagonist am κ -Opioid-Rezeptor (KOR). Die durch den MOR vermittelten Effekte (z.B. Euphorie) sind deshalb schwächer als bei einem vollständigen Agonisten (z.B. Morphin, Methadon). Die klinische Bedeutung des KOR-Antagonismus ist unklar. Stimulation der KOR wird mit dysphorischer Stimmung in Verbindung gebracht, ein Antagonismus am KOR scheint die Stimmung zu stabilisieren. Das KOR-System scheint eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchtmechanismen zu spielen [1].

Zusätzlich ist Buprenorphin ein Teil-Agonist mit geringer Affinität am Nociceptin/Orphanin FQ-Peptid-Rezeptor (NOP, früher auch «Opioid Receptor Like 1»-Rezeptor (ORL1) genannt). Im Primatenmodell wird gleichzeitiger Agonismus am NOP und MOR mit verstärkter Antinozizeption ohne zusätzliche Atemdepression in Verbindung gebracht [2]. Es wird vermutet, dass diese NOP/MOR-Interaktion auch auf den problematischen Konsum weiterer psychotroper Substanzen einen moderierenden Effekt hat [3].

Aufgrund eines hohen first-pass Metabolismus in der Leber ist geschlucktes Buprenorphin weitgehend wirkungslos. Um die Dosis niedrig zu halten, muss zur Umgehung des first-pass Effektes Buprenorphin sublingual verabreicht werden.

Buprenorphin wird in der Leber zu den aktiven Metaboliten Norbuprenorphin, Buprenorphin-3-Glukuronid und Norbuprenorphin-3-Glukuronid verstoffwechselt [4]. Buprenorphin wie Norbuprenorphin werden hauptsächlich (zu 80%) über den Faeces durch biliäre Exkretion ihrer Glucuronidkonjugate, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin eliminiert.

Buprenorphin besitzt eine kurze Plasmahalbwertszeit, aber eine lange Halbwertszeit der Rezeptorbindung, weshalb es prinzipiell möglich ist, nur alle drei Tage eine (dreifache) Dosis zu applizieren. In der Regel ziehen die Patienten aber eine tägliche Einnahme vor.

Unterbrechung eines Langzeitgebrauchs führt nur zu milden bis mässigen Entzugserscheinungen.

Buprenorphin bindet stärker als Heroin und Methadon an den MOR (höhere Affinität) und blockiert so die Wirkung zusätzlich eingenommener Opioide. Vor kurzem eingenommene Opioide werden durch Buprenor-

phin verdrängt, was zu einem Entzugssyndrom führen kann. Unter höheren Buprenorphindosen kann das Verlangen nach Kokain vermindert sein.

Die Dosiswirkungskurve des Buprenorphins ist flach und Dosen über 32 mg/d erzeugen keine weiteren atemdepressorischen Opioid-Effekte, was als «ceiling-effect» bezeichnet wird [5]. Buprenorphin besitzt somit eine günstigere therapeutische Breite als reine MOR-Agonisten (geringere Intoxikationsgefahr). Eine schnelle Induktion innerhalb von zwei Tagen ist somit vertretbar und hat sich klinisch bewährt. Die psychomotorischen und kognitiven Funktionen sind bei Buprenorphin-substituierten Patienten in nicht randomisierten Studien im Vergleich mit Methadonsubstituierten weniger beeinträchtigt, in Studien mit randomisierten Designs konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden [6]. Die Beeinträchtigung der Sexualfunktion scheint bei Buprenorphin im Vergleich mit Methadon weniger ausgeprägt zu sein: Bei Männern in Buprenorphinsubstitution wird Hypogonadismus und erektile Dysfunktion weniger häufig festgestellt [7,8].

In Bezug auf Interaktionen zeigt Buprenorphin ein günstiges Profil. Obschon Buprenorphin mehrheitlich über CYP450 3A4 metabolisiert wird, sind auch andere Enzyme am Abbau beteiligt (CYP 2C8), was den Metabolismus relativ unempfindlich für Blockierungen des enzymatischen Abbaus macht. Buprenorphin selber ist ein starker Inhibitor für CYP 3A4 und 2D6, jedoch sind die Plasmakonzentrationen bei therapeutischer Anwendung zu gering, um wesentliche Effekte zu erzielen. In Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten, insbesondere mit Benzodiazepinen und Alkohol, besteht die Gefahr einer Atemdepression. Die Gefahr ist akzentuiert, wenn Buprenorphin intravenös gespritzt wird (schnell auftretende Plasma-Peak-Konzentration). Regelmässiger Kokain-Beikonsum kann den Buprenorphinspiegel senken [9]. Im Vergleich zu Methadon sind die Substanzkosten hoch.

Empfehlungen

- Als absolute Kontraindikationen für Buprenorphin gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz. Vorsicht ist geboten bei ausgeprägter chronisch respiratorischer und schwerer hepatischer Insuffizienz [A].
- Von einer Kombinationsbehandlung mit reinen MOR-Agonisten (ist prinzipiell möglich) sowie Kombination mit MAO-Hemmern wird abgeraten [GCP].
- Buprenorphin steht generell in der SGB als Alternative zu Methadon zur Verfügung, insbesondere wenn Methadon individuell ein ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil zeigt [B].
- Bei gefährlicher QTc-Verlängerung unter Methadon kann eine Umstellung auf Buprenorphin empfohlen werden [B].

Referenzen

1. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ. κ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends Neurosci.* 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
2. Cremeans C, Gruley E, Kyle D, Ko MC. Roles of Mu Opioid Receptors and Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors in Buprenorphine-Induced Physiological Responses in Primates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].
3. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:1151-6.
4. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology.* 2011;115:1251-60.
5. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10:428-50.
6. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:13.
7. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.* 2009;32:131-9.
8. J.Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:203-6.
9. McCance-Katz EF, Rainey PM, Moody DE. Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19:38-46.

III 1.3 Differentielle Indikation: Methadon oder Buprenorphin?

Grundlagen

Gemäss den Metaanalysen zu Vergleichen von Buprenorphin- und Methadonsubstitution gibt es kaum Unterschiede in Bezug auf Effektivität und Erfolgsraten, wenn adäquate Dosierungen verabreicht werden. In den Vergleichsstudien wird eine etwas höhere Drop-out Rate in den ersten Wochen der Buprenorphinsubstitution festgestellt, einige Autoren erklären diesen Effekt mit einer zu langsamen Aufdosierung bei Behandlungsbeginn. Für die Festlegung der Dosis beim Wechsel von der einen Substanz zur anderen ist es nicht möglich, einen Umrechnungsfaktor anzugeben, weil die individuell benötigten Dosen für beide Substanzen eine grosse Variabilität aufweisen und die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen einem Agonisten und einem Teilagonisten nicht linear sind. Die adäquate Dosis bei einem Wechsel von einem Agonisten zu einem Teilagonisten und umgekehrt muss also klinisch ermittelt werden.

Obschon die Substanzkosten bei Buprenorphin höher sind als bei Methadon, ist die Kosteneffektivität für beide Substanzen gegeben [1].

Mögliche Vorteile von Methadon

- Induktionsbeginn kann ohne Wartefrist nach letztem Heroinkonsum erfolgen
- Grosse Erfahrung im Umgang mit der Substanz bei Einstellung und Dosierung

Mögliche Vorteile von Buprenorphin

- Buprenorphin verlängert in therapeutischen Dosierungen das QTc-Intervall deutlich weniger als Methadon [2].
- Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass eine Induktion nach einer Probedosis von 2 mg schnell und sicher mit einer «loading dose» bis zu 32 mg am ersten Tag erfolgen kann, mit Reduktion auf eine übliche Steady-State-Dosierung im Bereich von 16 mg am 2. Tag.

Empfehlungen

- ➔ Die Patienten müssen generell sorgfältig instruiert werden, was die Wirkungen und Nebenwirkungen ihrer Medikation sind, über die möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten, die Wichtigkeit einer regelmässigen Einnahme und die Gefahren des Konsums von nicht verordneten Substanzen [GCP].
- ➔ Es kann keine Empfehlung abgegeben werden, ob Buprenorphin oder Methadon vorzugsweise in der SGB einzusetzen wäre. Es liegen insbesondere keine Daten vor, welche die Präferenz für die eine oder andere Substanz bei bestimmten Patientengruppen nahelegen würden [GCP].
- ➔ Die einzige Ausnahme bildet die QTc-Verlängerung. In diesen Fällen ist Buprenorphin zu bevorzugen [A].
- ➔ Bestehen in der Durchführung der Substitution mit einer Substanz wegen unerwünschten Wirkungen/ Nebenwirkungen unüberwindbare Schwierigkeiten, kann auf die andere gewechselt werden [GCP].
- ➔ Zeigt die Wirkung der beiden Substitutionsmittel einen unbefriedigenden Effekt, kann die Morphinsubstitution im «Off-Label-Use» [B] oder die heroingestützte Behandlung [B] gerechtfertigt sein.
- ➔ Die Umstellung von Buprenorphin auf Methadon ist weitgehend unproblematisch. Es ist zu beachten, dass sich die Wirkungen überlappen, indem Buprenorphin bis 96 Stunden Wirkung haben kann (auch teilantagonistische) [B].
- ➔ Schwieriger ist die Umstellung von Methadon auf Buprenorphin. Bei Methadondosen unter 30 mg ist bei

Einhaltung einer genügend langen Wartezeit seit der letzten Methadoneinnahme (> 24 Stunden) die Umstellung in der Regel unproblematisch. Bei Dosen über 30 bis 50 mg ist eine symptomatische Behandlung zu empfehlen (alpha2-Adrenozeptor-Agonist, Catapresan®). Bei höheren Methadondosen ist eine stationäre Umstellung zu empfehlen [GCP].

- ➡ Die adäquate Dosierung nach einem Wechsel des Substitutionsmittels (von Methadon zu Buprenorphin und umgekehrt) muss klinisch ermittelt werden. Die Angabe eines Dosis-Umrechnungsfaktors ist nicht möglich [GCP].

Referenzen

1. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assess.* 2007;11:1-171.
2. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:2469-75.

III 2 Anwendung von Diazetylmorphin und Slow release oral Morphin (SROM)

Grundlagen

Die Anwendung von Diazetylmorphin (Heroin® Bayer) und Morphin hat im Prinzip eine lange Tradition. So existierten in den USA von 1912 – 1923 Kliniken, in denen die beiden Substanzen als Substitution von Strassendrogen zur parenteralen Applikation verschrieben wurden. Trotz positiver Resultate (Reduktion von Strassenkonsument und Kriminalitätsraten) wurden alle Kliniken 1923 auf Bundesbeschluss geschlossen [1]. Heroin® wurde in der Folge in den meisten Ländern mit einer totalen Prohibition belegt. Einzig Grossbritannien ging einen anderen Weg und Diazetylmorphin blieb hier immer verschreibbar. Der Substitutionsgedanke wurde erst wieder in den 1960er Jahre durch Vincent Dole und Mary Nyswander mit der Einführung der Methadonsubstitution aufgenommen [2]. Unter dem internationalen Druck kamen auch in Grossbritannien vorwiegend methadongestützte Behandlungen zur Anwendung, obschon in beschränktem Mass heroingestützte Behandlungen möglich blieben.

Bei der intravenösen Applikation von Diazetylmorphin und Morphin gibt es deutliche Unterschiede im Bereiche der Nebenwirkungen. Unter Morphin nehmen die Nebenwirkungen bei höheren Dosen deutlich zu, unter Diazetylmorphin jedoch nicht [3]. Bei oraler Verabreichung verschwinden diese Unterschiede weitgehend, da nach oraler Verabreichung von Diazetylmorphin kaum Diazetyl- und 6-Monoazetyl-Morphin im Kreislauf nachweisbar sind, jedoch ist die Ausbeute an Morphin höher [4].

Referenzen

1. Terry CE, Pellens M. *Opium Problem* (Patterson Smith Reprint Series In Criminology, Law Enforcement, And Social Problems. Publication No. 115). Glen Ridge, NJ: Patterson Smith;1970.
2. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA.* 1965;193:646-50.
3. Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: A randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:105-10.
4. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K Oral heroin in opioid-dependent patients: pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2009;36:421-32.

III 2.1 Diazetylmorphin

Grundlagen

Die diazetylmorphingestützte Behandlung (heroingestützte Behandlung, HeGeBe) stellt eine Besonderheit dar. Zum einen, weil es sich beim Diazetylmorphin um ein «verbotenes Betäubungsmittel» handelt (BetmG, Art. 8), zum anderen, weil bei dieser Behandlungsform intravenöse Injektionen vorgesehen sind. Zudem wird dabei illegales «Strassenheroin» durch legales pharmazeutisch reines Heroin ersetzt.

Die diazetylmorphingestützte Behandlung wurde in der Schweiz 1994 im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie erstmals untersucht. Anlass dazu gab, dass ein klinisch relevanter Teil opioidabhängiger Patienten trotz adäquat durchgeführter Substitution mit Methadon unzureichende Behandlungserfolge erzielte [1]. Auf Grund der positiven Studienergebnisse [2,3] vermochte sich die diazetylmorphingestützte Behandlung als Therapieform zu etablieren und konnte inzwischen durch die Annahme einer Revision des Betäubungsmittelgesetzes im Jahre 2008 gesetzlich verankert werden. Nähere Informationen finden sich auf der Website des Bundesamtes für Gesundheit BAG [4].

Inzwischen liegen auch Behandlungsergebnisse aus anderen Ländern vor. Sie bestätigen, dass bei bislang mit anderen Substitutionsmedikamenten nicht erfolgreich behandelten Opioidabhängigen die diazetylmorphingestützte Behandlung den Konsum illegaler Substanzen zu reduzieren vermag, die Mortalität und Morbidität abnimmt und das kriminelle Verhalten unter dieser Behandlung rückläufig ist [5,6,7].

Gesetzliche Rahmenbedingen für die Durchführung

Diazetylmorphin ist ein «verbotenes Betäubungsmittel» (BetmG Art. 8 Ziff. 1b). Anbau, Einfuhr, Herstellung und Inverkehrbringen sind entsprechend verboten. Für die beschränkte medizinische Anwendung von Diazetylmorphin kann das Bundesamt für Gesundheit (BAG) eine Bewilligung erteilen (BetmG Art. 8 Ziff. 5). Diese Bewilligung erhalten ausschliesslich dafür spezialisierte Institutionen (Einfuhr, Aufbereitung, Vertrieb: Firma DiaMo, Abgabe HeGeBe-Zentren). Für die Erteilung von Institutions-, Ärzte- und Patientenbewilligungen, Aufsicht über die Institutionen und Durchführung entsprechender Kontrollen in Zusammenarbeit mit den zuständigen kantonalen Behörden ist das BAG zuständig (BemtKV).

Die Applikation von Diazetylmorphin muss in der Regel unter Sichtkontrolle durch das Institutionspersonals erfolgen. Die BemtKV lässt aber bei stabilen Patienten Mitgaben von bis zu zwei Tagesdosen Diazetylmorphin zu. Die Überprüfung der Indikation für eine Mitgabe von Diazetylmorphin obliegt den Leitungen der jeweiligen Zentren.

Pharmakologische Grundlagen

Diazetylmorphin ist ein vollständiger Opioidagonist und steht den dafür spezialisierten Institutionen als injizierbare Hydrochloridlösung oder als Tablette zur Verfügung. Nach intravenöser Injektion ist das Diazetylmorphin nur während kurzer Zeit im Blut nachweisbar. Es hat eine Halbwertszeit von wenigen Minuten und wird im Zentralnervensystem und in peripheren Geweben durch Abspaltung einer Essigsäuregruppe rasch zu 6-Mono-Azetylmorphin metabolisiert. Mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten wird auch die zweite Azetylgruppe abgespalten. So entsteht als weiterer aktiver Metabolit Morphin, welcher eine Plasmahalbwertszeit von etwa drei Stunden aufweist [8]. Für die zentralnervösen Wirkungen ist in erster Linie die Bindung der Metaboliten an MOR verantwortlich. Für die weitere Metabolisierung des aktiven Metaboliten Morphin vgl. Kapitel II.4.6.4, *Slow release morphine*.

Die intravenöse Gabe von Diazetylmorphin führt zu einer rasch anflutenden Wirkung und es besteht im Vergleich zur peroralen SGB ein erhöhtes Risiko für einen gesundheitsgefährdenden Abfall der Sauerstoffsättigung [9]. Eine intravenöse Substitution mit Diazetylmorphin ist schon deshalb sorgfältig gegenüber einer per oralen abzuwägen. Das schnelle Anfluten und die hohe Peak-Wirkung können allerdings durch eine Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit reduziert werden.

In der Schweiz stehen den Zentren für heroingestützte Behandlung neben der Diazetylmorphin-Injektionslösung auch zwei perorale Tablettenformen mit unterschiedlicher Galenik zur Verfügung. Neben der sofort freisetzenen Diaphin® IR 200 Tablette gibt es auch die langsam freisetzenen Diaphin® SR 200 Filmtablette. Die Diaphin® IR 200 Tablette vermag innert einer halben Stunde eine subjektive Wirkung zu vermitteln, welche von den Patienten als mildes «Flash» beschrieben wird. Selbst nach Gabe hoher peroraler Dosen gelangen wegen der raschen Metabolisierung keine relevanten Mengen von Diazetylmorphin oder 6-Mono-Azetylmorphin in den Blutkreislauf [10]. Für den aktiven Metaboliten Morphin wird nach peroraler Diazetylmorphin-Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von 56–61% erreicht. Aufgrund des sehr flachen und verzögerten Wirkungseintritts werden bei der Retardform Diaphin® SR 200 Filmtablette nur noch geringe oder keine Anflutungseffekte verspürt [11].

Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von Diazetylmorphin und seiner aktiven Metaboliten (6-Mono-Azetylmorphin, Morphin, Glukuronid-6-Morphin) ist injizierbares Diazetylmorphin a priori nicht besonders gut geeignet für Substitutionsbehandlungen, wo lang anhaltende Wirkspiegel anvisiert werden. Um das Absinken der Plasmaspiegel unter die Schwelle für Entzugssymptome zu verhindern und um die Abgabeintervalle verlängern zu können, sind deshalb sehr hohe Dosen notwendig. Trotzdem sind mehrere (mindestens zwei bis drei) Diazetylmorphin-Applikationen pro Tag erforderlich. Dem Entstehen von Entzugssymptomen kann auch durch die zusätzliche Gabe von länger wirksamen Opioiden (z.B. Diaphin® SR 200 oder Methadon) entgegen gewirkt werden.

Diazetylmorphin selber bindet nicht an MOR. Es ist ein Pro-Pharmakon und erzeugt also keine Wirkung. Erst seine aktiven Metaboliten 6-Mono-Azetylmorphin, Morphin und Glukuronid-6-Morphin binden an MOR und erzeugen so die erwünschte Wirkung, die sich nicht von jener der anderen Opiate unterscheidet. Unterschiede ergeben sich jedoch aus der Pharmakokinetik, insbesondere durch die unterschiedlichen Applikationsformen (intravenös, intramuskulär, peroral). Die pharmakodynamischen Unterschiede sind eher gering. Ob eine Opiatwirkung als erwünscht oder unerwünscht angesehen wird, ergibt sich zum guten Teil aus den subjektiven und situativen Erwartungen. Sowohl bei der illegalen Anwendung wie auch im Rahmen der heroingestützten Behandlung sind positiv bewertete Auswirkungen auf das ZNS vom Patienten grundsätzlich erwünscht (z.B. Euphorie, «Flash», gesteigertes Wohlbefinden).

Indikationsstellung

Gemäss bundesrechtlichen Rahmenbedingungen muss zur Aufnahme in die diazetylmorphingestützte Behandlung der Patient oder die Patientin:

- mindestens 18 Jahre alt sein;
- seit mindestens 2 Jahren schwer heroinabhängig sein;
- mindestens zwei Behandlungsversuche mit einer anderen anerkannten ambulanten oder stationären Methode abgebrochen oder erfolglos absolviert haben;
- Defizite im medizinischen, psychischen und/oder sozialen Bereich aufweisen, die auf den Drogenkonsum zurückzuführen sind.

Als Behandlungsversuche gelten abstinenzorientierte oder vorgängige SGB mit anderen Opioiden. Ein ungenügender Behandlungserfolg im Rahmen einer SGB kann dann angenommen werden, wenn trotz adäquat durchgeführter Behandlung und genügender Dosierung ein anhaltender zusätzlicher Konsum von illegalem Heroin fortbesteht oder unerwünschte Nebenwirkungen unter der bisherigen Substitutionsmedikation bestehen. Auch ein anhaltender Drang für intravenöse Applikationen stellt eine mögliche Indikation zur Umstellung auf heroingestützte Behandlung dar.

Klinische Besonderheiten

Bei schlechten Venenverhältnissen kann in Ausnahmefällen eine Indikation für die intramuskuläre Applikation von Diazetylmorphin gestellt werden. Es handelt sich dabei um einen «Off-Label-Use». Nähere Informationen: vgl. www.ssam.ch: Substitutionsempfehlungen der SSAM / Kapitel Opioidsubstitution / Empfehlungen zu HeGeBe.

In einer Cochrane Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zu Methadon verschriebenes injizierbares Diazetylmorphin bei langzeit und behandlungsrefraktären Opioidabhängigen zu einem Mehrwert führt, indem aus dieser Behandlung gegenüber der einfachen methadongestützten Behandlung eine Reduktion des Konsums von illegalen Substanzen, des kriminellen Verhaltens und der Gefängnisaufenthalte und eine Erhöhung der Retentionsrate in der Behandlung resultiert [12]. Einzig aufgrund der höheren Rate von unerwünschten medizinischen Ereignissen unter Diazetylmorphin ist jedoch bei der Indikation Zurückhaltung angebracht. Für die Kombination von injiziertem Diazetylmorphin mit anderen langwirksamen reinen oralen Opioidagonisten bestehen keine Daten. Ähnliche Behandlungserfolge sind jedoch zu erwarten.

Wie bei anderen SGB stellt psychiatrische Komorbidität auch bei der diazetylmorphingestützten Behandlung keine Kontraindikation dar. Das gängige engmaschige Setting in einer diazetylmorphingestützten Behandlung ermöglicht eine hohe Adhärenz und vermag die Behandlung selbst komplexer komorbider Erkrankungen positiv zu beeinflussen.

Empfehlungen

- Diazetylmorphin ist für die SGB von Opioidabhängigen empfohlen, welche in bisherigen Behandlungsversuchen mit peroraler SGB aktuell oder in der Vergangenheit unzureichende Behandlungserfolge erzielten [A].
- Als unzureichende Behandlungserfolge gelten insbesondere ein fortgesetzter Konsum von Strassenheroin trotz adäquat durchgeführter peroraler SGB und speziell ein fortgesetztes Verlangen nach intravenösem Konsum. Die Zentren stehen für Beratung zur Verfügung [GCP].
- Als absolute Kontraindikationen für Diazetylmorphin gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz und ausgeprägte respiratorische Insuffizienz [GCP].
- Eine Kombinationsbehandlung von Diazetylmorphin mit Methadon ist möglich und kann zu grosse Schwankungen des Wirkspiegels abdämpfen [GCP].

Referenzen

1. Stimson GV. AIDS and injecting drug use in the United Kingdom, 1987-1993: the policy response and the prevention of the epidemic. *Soc Sci Med.* 1995;41:699-716.
2. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet.* 2001;358:1417-23.
3. Rihs-Middel M, Hämmig R, Jacobshagen N. Swiss Federal Office of Public Health: Heroin-assisted Treatment – Work in Progress. Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern. 2005.
4. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Heroin): <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00799/index.html?lang=de>
5. Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;327:310.
6. Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den Brink W. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction.* 2005;100:89-95.
7. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2007;191:55-62.
8. Fachinformation DiaMo Narcotics, Sept. 2010
9. Stoermer R, Drewe J, Dursteler-Mac Farland KM, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, Stohler R, Mager R. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry.* 2003;54:854-61.
10. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:341-52.

11. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K. Oral heroin in opioid-dependent patients: pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2009;36:421-32.
12. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003410.

III 2.2 Slow release oral Morphin (SROM)

Grundlagen

Morphin ist ein vollständiger MOR-Agonist, der in der Leber hauptsächlich in das inaktive Morphin-3-Glukuronid und zu einem geringeren Teil in das aktive Morphin-6-Glukuronid metabolisiert wird und eine kurze Plasma-Halbwertszeit von 2-4 Stunden besitzt. Die Glukuronide unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf und die Ausscheidung erfolgt zu 90% und innerhalb von 24h über den Urin. In der retardierten Form (SROM) können mit einmal täglicher Einnahme über 24h stabile Plasmaspiegel erreicht werden. Da der Abbau von Morphin zu 95% über hepatische Glukuronidierung erfolgt, ist mit Arzneimittelinteraktionen kaum zu rechnen. Wegen der kurzen Plasmahalbwertszeit ist die Akkumulationsgefahr bei Induktion gering [1,2].

Vergleichsstudien mit Methadon ergaben eine gleichwertige Effektivität, sowie Hinweise auf eine höhere Patientenzufriedenheit für SROM [3]. Diese Studien zum Einsatz von SROM in der Substitution wurden meist unkontrolliert, mit kleinen Patientenzahlen und über kürzere Zeiträume durchgeführt. Eine grössere Zulassungsstudie wurde kürzlich abgeschlossen und zeigte eine vergleichbare Effektivität von SROM gegenüber Methadon (Ergebnisse noch nicht publiziert) [4]. SROM ist in der Schweiz derzeit noch nicht als Substitutionsmedikament zugelassen. Im «Off-Label-Use» können Probleme in Bezug auf die Abrechnung mit den Krankenkassen entstehen.

Empfehlungen

- ➔ Werden Methadon und Buprenorphin nicht toleriert oder in anderen Fällen (z.B. bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit, COPD, oder QTc-Verlängerung) ist slow release oral Morphin (SROM) in der SGB als weitere Option indiziert [GCP]. Die Anwendung findet im «Off-Label-Use» statt.
- ➔ Bei der Umstellung von oralem Methadon auf orales retardiertes Morphin kann Methadon mit einer Äquivalenzdosis Morphin ersetzt werden. In der Regel, d.h. wenn Methadon «normal» verstoffwechselt wird («rapid metabolizer»), beträgt der Umrechnungsfaktor für eine äquivalente Morphindosis ca. 6-8, bei sehr schnellem Metabolismus von Methadon («ultra-rapid metabolizer») ist der Umrechnungsfaktor deutlich niedriger [GCP].

Referenzen

1. Borg L, Kravets I, Kreek MJ. The pharmacology of long-acting as contrasted with short-acting opioids. In: *Ries Principles* 2009: p 117-131.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S133-53.
3. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction.* 2008;103:1837-46.
4. *ClinicalTrials.gov.* Morphine Slow-release capsules in substitution therapy. 2010: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01079117>

III 3 Synopsis zu Methadon, Buprenorphin, SRM

	Methadon	Buprenorphin	SRM
Opioidwirkung			
Rezeptorwirkung	reiner Agonist an MOR und KOR	partieller Agonist am MOR und Antagonist am KOR	reiner Agonist an MOR und KOR
Wirksamkeit als Substitutionsmittel	sehr gut	sehr gut	sehr gut
dysphorische / sedative Wirkung	möglich	nicht beschrieben	möglich
Entzugserscheinungen bei abruptem Absetzen	ausgeprägt	mässig	ausgeprägt
Toleranzentwicklung	rasch, erheblich	mässig	rasch, erheblich
Therapeutische Breite	zu Beginn gering, nach Toleranzentwicklung jedoch gross	gross	zu Beginn gering, nach Toleranzentwicklung jedoch gross
letale Dosis	Nicht genau bekannt, da von vielen (auch individuellen) Faktoren abhängig. Bei Nichttoleranten sind sicher ca. 1 mg/kg KG sehr gefährlich, bei mittlerer Toleranz ca. fünffache Substitutionsdosis	nicht beschrieben	für retardierte Morphine unbekannt
Kreuztoleranz bezüglich anderer Opiode	vorhanden	vorhanden	vorhanden
Wirkung auf Kokaingebrauch	hohe Dosen können das Craving reduzieren	hohe Dosen können das Craving reduzieren	Hohe Dosen können das Craving reduzieren
Metabolismus			
first-pass Effekt	niedrig, orale Einnahme	hoch, daher sublinguale Einnahme und keine Gefahr der Intoxikation beim Schlucken	mittelgradig, Bioverfügbarkeit 30-60%, orale Einnahme
Plasmahalbwertszeit	25h (13-47h)	2h-5h, kurz, aber lange Rezeptorhalbwertszeit (ca. 72h)	2h-4h, kurz, aber kontinuierliche Freisetzung über 24h
Zeit bis zum Plasmaspitzenwert	4h	1.5h	2-6h
Interaktionen	mit vielen Medikamenten, insbesondere auch Psychopharmaka (CYP 450 3A4, 2B6 und 2D6)	wenig; Spiegelabfall bei regelmässigem Kokainkonsum	wenig
interindividuelle Variabilität	hoch	gering	gering

Nebenwirkungen			
Atemdepression bei Überdosierung	bei Nichttoleranten erhebliche Gefahr durch geringe therapeutische Breite, bei Toleranten (v.a. unter Substitution) geringe Gefahr (cave: gleichzeitige Alkohol- und Benzodiazepineinnahme)	«Ceiling»-Effekt, Gefahr kleiner (cave: gleichzeitige Alkohol- und Benzodiazepineinnahme)	bei Nichttoleranten erhebliche Gefahr durch geringe therapeutische Breite, bei Toleranten (v.a. unter Substitution) geringe Gefahr (cave: gleichzeitige Alkohol- und Benzodiazepineinnahme)
Auslösen von QTc Verlängerung	dosisabhängig, möglicherweise gefährlich	unwesentlich in therapeutischen Dosierungen	unwesentlich in therapeutischen Dosierungen
Auslösen von Entzugssymptomen bei Abhängigkeit von anderen Opioiden	nein	ja, verdrängt andere Opiode vom MOR	nein
Beeinträchtigung der psychomotorischen und kognitiven Funktionen	höchstens gering; bei Beikonsum von Sedativa erheblich	eher geringer als unter Methadon; bei Beikonsum von Sedativa erheblich	höchstens gering; bei Beikonsum von Sedativa erheblich
Obstipation	ausgeprägt	weniger ausgeprägt	ausgeprägt
Schlafstörungen	möglich	weniger ausgeprägt	möglich
Libido	häufig eingeschränkt	wenig eingeschränkt	Einschränkung möglich
Allgemein			
Verabreichung	ein- bis zweimal täglich	einmal täglich bis jeden dritten Tag	einmal täglich
Galenik	Lösung, Kapseln, Tabletten, Suppositorien	Sublingualtablette	Kapseln, Tabletten
Preis der Substanz	günstig	wesentlich teurer als Methadon	wesentlich teurer als Methadon

III 4 Weitere Alternativen zu zugelassenen Substanzen

III 4.1 Levomethadon ((R)-Methadon)

Hintergrund

Das in der Schweiz eingesetzte Methadon ist ein Razemat, d.h. ein Gemisch zu gleichen Teilen aus den zwei spiegelbildlichen Molekülen (Enantiomeren) Levomethadon ((R)-Methadon) und Dextromethadon ((S)-Methadon). Für den opioid-agonistischen Effekt an den Opiatrezeptoren ist fast ausschliesslich Levomethadon relevant [1]. Neben der unterschiedlichen Bindung an Neurorezeptoren unterscheiden sich die beiden Molekülformen auch hinsichtlich ihrer enzymatischen Metabolisierung und deren genetischen Variationen

(Polymorphismus). Levomethadon besitzt ein geringeres Nebenwirkungs- und Interaktionspotential. Das Razemat belastet den Organismus unnötigerweise mit (S)-Methadon, das nach heutigem Stand des Wissens in einer SGB keine erwünschten Effekte erzeugt. In einer grossen open-label Studie konnte gezeigt werden, dass nach einem Wechsel von Methadon-Razemat auf Levomethadon Opioid-Entzugssymptome, Craving und opiatpositive Urinproben abnahmen und sich die Compliance verbesserte [2]. Als wichtigster Unterschied erscheint das geringere kardiale Risikoprofil (QTc-Verlängerung) von Levomethadon gegenüber dem Razemat [1,3,4]. Levomethadon ist in Deutschland und Österreich, nicht jedoch in der Schweiz, zur Substitution zugelassen und im Vergleich zu Methadon-Razemat teurer.

Empfehlungen

Sollte Levomethadon während der Gültigkeitsdauer der vorliegenden Empfehlungen in der Schweiz zur Substitution bei Opioidabhängigkeit zugelassen werden, gelten folgende Empfehlungen:

- Bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für durch QTc-Verlängerung induzierte Herzrhythmusstörungen soll eine Umstellung auf Levomethadon in Erwägung gezogen werden [A].
- Bei Hochdosierung von Methadon kann, auf Grund der Substanzbelastung, eine Einstellung auf Levomethadon indiziert sein [B].
- Liegen unter Methadon-Razemat Substitution starke Nebenwirkungen vor, kann eine Umstellung auf Levomethadon eingeleitet werden [B].

Referenzen

1. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
2. 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.
3. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders: 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.
4. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.

III 4.2 Buprenorphin-Kombinationspräparat mit Naloxon, Buprenorphin-Implantat

Das Kombinationspräparat Buprenorphin/Naloxon (Suboxone®) soll bei unveränderter Effektivität den missbräuchlichen intravenösen Konsum von Buprenorphin verhindern. Bei regelrechter sublingualer Einnahme entfaltet Naloxon keine antagonistische Wirkung. Die erhoffte Wirkung dieser Kombination ist umstritten, es gibt Hinweise, dass der intravenöse Konsum nicht in der erhofften Weise zurückgeht [1]. In der Schweiz scheint der intravenöse Konsum von Buprenorphin kaum verbreitet.

Subkutane Buprenorphinimplantate werden aktuell klinisch getestet. Die Implantate bestehen aus einem Träger-Polymer, das über sechs Monate kontinuierlich Buprenorphin abgibt. Eine adäquate Dosiseinstellung stellt bei dieser Verabreichungsform eine noch nicht gelöste Herausforderung dar. In den bisher durchgeführten Untersuchungen musste zusätzlich sublinguales Buprenorphin nach Bedarf abgegeben werden. Bisher konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden [2], eine Vergleichsstudie mit sublingualem Buprenorphin steht noch aus.

Referenzen

1. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:68-72.
2. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576-83.

III 4.3 Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon und Metaboliten

Historisch erfreute sich Dihydrocodein als Substitutionsmedikament in Deutschland einer gewissen Beliebtheit, da die Methadon-Substitution dort lange verboten war. Mit der Zulassung von Methadon haben die Dihydrocodeinverschreibungen deutlich abgenommen. Codein, Dihydrocodein und Hydrocodon sind in der Schweiz als Antitussiva und schwache Opioidschmerzmittel registriert. Ihre Affinität zu den μ -Opioidrezeptoren ist gering, entsprechend sind sie für die Schmerzbehandlung und Substitution per se nicht besonders geeignet. Ihre in vivo hauptsächlich durch CYP2D6 O-demethylierten Metaboliten Morphin, Dihydromorphin und Hydromorphon weisen jedoch eine hohe Affinität zu den μ -Opiatrezeptoren auf. Die Effizienz dieser metabolischen Umwandlungen zeigt aber eine sehr hohe Streubreite auf, die zum einen auf eine Störanfälligkeit des CYP2D6 Enzyms, zum anderen vor allem auf einen genetischen Polymorphismus zurückzuführen ist. Ca. 10% der kaukasischen Bevölkerung sind «poor metabolizer», d.h. sie wandeln die eingenommenen Substanzen nicht zu den hochwirksamen Metaboliten um. Die übrige Bevölkerung teilt man zusätzlich in «intermediate metabolizer», «extensive metabolizer» und «ultra-rapid metabolizer» ein, entsprechend bilden sie unterschiedliche Mengen der hochwirksamen Metaboliten. Mit einer grossen Streubreite werden ca. 10% der Ausgangssubstanz in die aktiven Metaboliten demethyliert [1].

Als Nebenwirkungen werden die üblichen Opioidnebenwirkungen beobachtet, wobei besonders die Histaminreaktionen ins Gewicht fallen (Jucken, Kopfschmerzen etc.). Auch wenn nur Hydrocodon mit Betäubungsmittelrezept verschrieben werden muss, werden auch Codein und Dihydrocodein im Verzeichnis a (kontrollierte Substanzen, die allen Kontrollmassnahmen unterstellt sind) der BemtKV (Anhang 1 & 2) geführt. Für deren Einsatz in einer SGB braucht es daher eine kantonale Bewilligung. Zu beachten ist auch, dass keine der Substanzen und ihre aktiven Metaboliten zum heutigen Zeitpunkt eine Zulassung als Substitutionsmedikament hat, sie müssten also in der Substitution «Off-Label» verschrieben werden.

Besonders interessant ist der Metabolit Hydromorphon, da im kanadischen Heroinversuch 1 mg Hydromorphon gleich stark wirkte wie 2 mg Diazetylmorphin und die Patienten nicht in der Lage waren zu sagen, welche Substanz sie erhielten [2]. Hydromorphon wird im Verzeichnis a (kontrollierte Substanzen, die allen Kontrollmassnahmen unterstellt sind) und Diazetylmorphin im Verzeichnis d (verbotene kontrollierte Substanzen) der BemtKV (Anhang 1, 2 & 5) geführt. Entsprechend ist für den Einsatz von Diazetylmorphin in der SGB eine Bundesbewilligung notwendig, bei Hydromorphon ist eine kantonale Bewilligung ausreichend (BetmG Art. 3e Ziff. 1 und Art. 11 Ziff. 1 & 1bis).

Empfehlungen

➔ In Anbetracht des im Einzelnen nicht vorhersehbaren Metabolismus wird vom Einsatz von Codein, Dihydrocodein und Hydrocodon (und ähnlichen wie Oxycodon) in der SGB eher abgeraten. Die O-demethylierten Metaboliten sind für eine Substitution besser geeignet [GCP].

Referenzen

1. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:321-6.

2. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. *J Opioid Manag.* 2011;7:371-6.

IV Durchführung der SGB

IV 1 Kriterien zur Indikationsstellung

Grundlagen

Das Kriterium zur Indikationsstellung für eine SGB ist einzig das Vorliegen einer Opioidabhängigkeit und die Motivation eines Patienten zur Aufnahme der Behandlung. Zur Diagnose sind die Kriterien nach ICD-10 (oder DSM IV) anzuwenden. Weitere Kriterien und Einschränkungen beruhen nicht auf EBM. Schwangerschaft bei Opioidabhängigkeit stellt keine Kontraindikation dar (s. Kap. V 3 *Schwangerschaft*).

Die Patienten müssen vorgängig einer Behandlung fundiert über Vor- und Nachteile der Behandlung sowie ihrer Alternativen aufgeklärt werden und aufgrund der ihnen vorgelegten Informationen eine persönliche Wahl treffen können. Dieses «informierte Einverständnis» («informed consent») ist Voraussetzung für jede Durchführung einer SGB.

Wichtig zu erwähnen ist die erhöhte Mortalität bei Abbruch oder regulärer Beendigung einer SGB und insbesondere nach Beendigung einer Entzugsbehandlung [1,2].

Angehörige spielen eine wichtige Rolle bei der Therapiewahl und dem Befolgen von Therapieanweisungen. Es existieren wenige medizinische Kontraindikationen für einzelne Substitutionsmittel (s. Kap. III *Anwendung von Substanzen zur Opioidsubstitution*). Für eine zeitliche Befristung einer SGB, ausser bei Überbrückungsmaßnahmen und substitutionsgestützten Entzügen, gibt es keine evidenzbasierte Begründung.

Empfehlungen

- ➔ Liegt eine Opioidabhängigkeit nach ICD-10 (oder DSM IV) vor, ist eine SGB unabhängig vom Alter des Patienten und der Dauer seiner Abhängigkeit, in Betracht zu ziehen. Bei der Indikationsstellung ist generell das Risiko zwischen einer durchgeführten und nicht durchgeführten SGB, insbesondere hinsichtlich Mortalität, Lebensqualität, Morbidität, sozialer Integration, den Nebenwirkungen und Interaktionen einer Substitution abzuwägen [A].
- ➔ Medizinisch begründete Kontraindikationen sind auszuschliessen [GCP].
- ➔ Die Indikation soll in der Regel zeitlich nicht befristet werden [A].
- ➔ Die Indikation einer Substitution zur Überbrückung bestimmter Situationen kann ohne Bedenken gestellt werden (Warten auf Entzugsplatz, somatische oder psychiatrische stationäre Behandlung, kurze Gefängnisaufenthalte etc.) [C].
- ➔ Über die Risiken, die eine Entzugsbehandlung mit sich bringen kann, ist in jedem Fall zu informieren (Verlust der Toleranz mit tödlicher Intoxikationsgefahr bei Rückfällen) [GCP].
- ➔ Werden junge Patienten unter ca. 16 Jahren in eine SGB aufgenommen, ist es meistens angemessen, Spezialisten aus der Jugendpsychiatrie beizuziehen [C].
- ➔ Der Einbezug der Angehörigen soll den Patienten angeboten werden [C].
- ➔ Angehörige sollen, wenn immer möglich in die Therapie mit einbezogen werden und über die zu erwartenden Effekte der Behandlung und deren Grenzen informiert werden [C].

- Substitution soll auch ermöglicht werden, wenn Patienten nicht in der Lage oder willens sind, weitere Unterstützung einzugehen, soweit dies die medizinische Sicherheit erlaubt [GCP].
- Neben der Substitution bedarf nicht jeder Opioidabhängige weiterer medizinischer (somatischer oder psychiatrisch/psychotherapeutischer) oder sozialer Unterstützung [C].

Referenzen

1. Clausen T. Mortality is reduced while on opiate maintenance treatment, but there is a temporary increase in mortality immediately after starting and stopping treatment, a finding that may vary by setting. *Evid -Based Med.* 2011;16:94-5.
2. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26:405-10.

IV 2 Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Grundlagen

Psychische, somatische und soziale Faktoren sowie der Konsum von anderen psychoaktiven Substanzen beeinflussen die Behandlungsplanung, das notwendige Behandlungssetting und das Behandlungsergebnis. Deshalb ist eine umfassende Anamnese notwendig. Diese beinhaltet:

- eine Familienanamnese
- eine Lebensgeschichte der Patienten inkl. schulische Leistungen und Integration, Berufsausbildung, Freunde und Freundeskreis
- eine somatische Anamnese
- eine psychiatrische Anamnese
- die Erfassung der Primärpersönlichkeit

Dazu gehört auch die Erhebung der sozialen Situation (berufliche Integration, aktuelle Lebenssituation bezüglich Wohnen und Arbeiten, Finanzierung des Lebensunterhalts, soziale Beziehungsnetzwerke etc.).

Mit der Substanzanamnese wird früherer und aktueller Konsum aller psychoaktiven Substanzen (insbesondere auch Tabak und Alkohol) sowie die Einnahme von verschriebenen und nicht verschriebenen Medikamenten erhoben, um eine eventuelle Interaktion mit einer Methadon- oder Buprenorphinmedikation abschätzen zu können. Ein guter Überblick über einen Substanzkonsum und wie sich dieser in die Lebensrealität der Patienten einfügt, kann erhalten werden, wenn folgende Fragen nach dem Gespräch beantwortet werden können:

Welche Substanz wird:

- wann
- von wem
- wie
- wie oft
- wo
- in welcher Dosierung
- zusammen mit wem

- warum
- mit welcher Einstellung und
- mit welcher Erfahrung konsumiert?

Mit diesem ausführlichen Anamnesegespräch kann bei einem aktuell problematischen Konsum auch erhoben werden, inwieweit der Patient motiviert ist, sein Drogenkonsumverhalten zu verändern. Zudem sollen Konsumarten (Rauchen, Sniffen, i.v.), Risikoverhalten (sexuell, Spritzenaustausch, gemeinsames Zubereiten von Drogen) sowie kontrazeptive Massnahmen thematisiert werden und den Patienten Hinweise für eine mögliche Schadenminderung vermittelt werden.

Die Kriterien einer Opioidabhängigkeit nach ICD-10 (oder DSM-IV) können durch eine Urinprobe auf Opiate erhärtet werden, jedoch belegt diese nur einen kürzlich stattgefundenen Opiatkonsum. Sie soll primär als Dokumentation für die Abklärungen durchgeführt werden.

Empfehlungen

- ➔ Vor einer SGB sind notwendig:
 1. Eine gründliche Anamnese [GCP],
 2. Erhebung eines Psychostatus und der aktuellen sozialen Situation [GCP],
 3. Ein somatischer Status [GCP].
 4. Laboruntersuchungen:
 - Hämatologie, Leberstatus, Virologie (HIV, Hepatitis A/B/C) [GCP].
 - Eine Urinprobe auf Opiate, evtl. auch auf weitere Substanzen [GCP].
 - Falls aufgrund der Anamnese angezeigt:
Untersuchung auf sexuell übertragbare Erkrankungen, Tuberkulose, Schwangerschaftstest [GCP].
- ➔ Ein EKG wird nur bei Vorhandensein von Risikofaktoren empfohlen (s. Kap. IV 6.2 QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen) [C].

IV 3 Untersuchungen im Verlauf der Behandlung

Grundlagen

Die Erfassung weiterer komorbider psychischer Störungen neben der Abhängigkeit ist zu Beginn einer Behandlung oft schwierig. Ebenso kann die soziale Problematik oft erst im Verlaufe der Behandlung in ihrer Komplexität erfasst werden.

Eine SGB eröffnet die einmalige Gelegenheit, komorbide Störungen (somatischer und psychiatrischer Natur) integriert anzugehen. Diese verlangen oft weitere labormässige Abklärungen.

Der häufig beobachtete Konsum weiterer Substanzen führt dazu, dass trotz positiver Beeinflussung des Opioidkonsums, erhöhte somatische Risiken bestehen bleiben.

Empfehlungen

- ➔ Im Verlaufe der Behandlung soll ein eventueller Beikonsum anderer Substanzen thematisiert werden. Selbstangaben der Patienten sind in der Regel genügend zuverlässig, wenn auf Grund des Beikonsums keine Sanktionen drohen [GCP].

- Systematische Urinproben bringen nur geringe zusätzliche Erkenntnisse und sind deshalb als Routineuntersuchung nicht empfehlenswert und sollten nur auf spezielle Indikation erfolgen (z.B. Beleg der Drogenfreiheit gegenüber Behörden) [GCP].
- Weitere Laboruntersuchungen sind im Verlauf der SGB nur bei fortbestehendem Risikoverhalten notwendig oder bei speziellen Problemstellungen indiziert (Monitoring der adjuvanten Psychopharmakotherapie, Monitoring einer HCV-Infektion, etc.) [C]. EKG (s. Kap. IV 6.2 QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen).
- Eine regelmässige Beurteilung der psychischen, sexuellen und sozialen Problemstellungen und der vereinbarten Zielsetzungen wird empfohlen [GCP].

IV 4 Einstellung und Dosierung der Substitutionsmittel

Ein Anspruch an die in der SGB verwendeten Medikamente ist, die Einnahmefrequenz möglichst tief zu halten, um eine kontrollierte Abgabe zu ermöglichen und dabei nicht den Rehabilitierungsprozess zu behindern. Um Entzugerscheinungen zu verhindern, sind Dosispiegel notwendig, die nie unter die Schwelle sinken, wo solche auftreten. Dies kann mit Medikamenten mit langer Halbwertszeit (Methadon), langer Rezeptorbindung (Buprenorphin), retardierten Präparaten (slow-release oral Morphin) oder sehr hohen Dosen (Diamorphin bei zweimal täglicher Verabreichung) erreicht werden.

Es darf nie vergessen werden, dass die für eine SGB notwendigen Dosen der reinen Opioidagonisten für nicht opioidtolerante Individuen Letaldosen bedeuten. Opioidtoleranz (vor allem für Atemdepression) entwickelt sich schnell, innerhalb von Tagen, wie schnell genau ist aber unbekannt, und das individuelle Toleranzniveau ist nie zuverlässig zu bestimmen. Entsprechend ist bei der Einstellung grosse Vorsicht angebracht. Ebenso schnell kommt es bei einem Unterbruch der Opioidzufuhr zu einem Toleranzverlust.

Im Verlauf ist Sedation das erste ernst zu nehmende klinische Zeichen einer Überdosierung und verlangt eine sofortige Dosisreduktion.

IV 4.1 Methadoninduktion

Grundlagen

Für die Induktion der Methadonsubstitution schlagen bestehende Guidelines «start low – go slow» (starte mit niedriger Dosis – erhöhe sie langsam) vor. Dies wird damit begründet, dass das individuelle Toleranzniveau nicht zuverlässig gemessen oder abgeschätzt werden kann, die individuelle Pharmakokinetik und -dynamik in der Regel unbekannt sind und Methadon aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaft kumuliert (Steady-state in der Regel nach 5-6 Tagen). Bei zu schnellem Aufdosieren besteht die Gefahr einer Intoxikation, die im ungünstigsten Fall tödlich verlaufen kann. Diese Gefahr wird durch gleichzeitigen Konsum von weiteren ZNS-Depressiva (Alkohol, Benzodiazepine etc.) und Lungenerkrankungen (Pneumonien und Bronchitiden) noch zusätzlich erhöht. Die ersten 14 Tage einer Behandlung gehen gemäss der wissenschaftlichen Literatur mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [1,2]. In der Regel tritt der Tod durch Methadonüberdosierung nicht am ersten, sondern eher am zweiten oder dritten Behandlungstag auf (nicht-kardiogenes Lungenödem und Atemdepression). Die Anfangsdosierung sollte deshalb vorsichtig gewählt und nicht zu schnell gesteigert werden. Eine Letaldosis wie auch die maximale sichere Dosis kann nicht festgesetzt werden, da diese massgeblich auch von genetischen Faktoren abhängen [3]. So geben die internationalen Experten der WHO unterschiedliche maximale Anfangsdosierungen an, die nach Erfahrungen aus der Praxis in der Schweiz sehr tief liegen: generell nicht mehr als 20 mg, auch bei hoher Toleranz nicht mehr als 30 mg, bei unsicherer Toleranz 10–15 mg (Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence) [4]; oder maximale Anfangsdosis 30 mg bei Opioidabhängigkeit mit minimalem Beikonsum, 20 mg bei Polysub-

stanzkonsum oder schweren medizinischen Begleitumständen (Guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region) [5].

Für Anfangsdosierungen können folgende Kriterien leitend sein:

1. Frequenz des Drogenkonsums
2. Abhängigkeitsgrad
3. Subjektive und objektive Entzugerscheinungen
4. Klinische Beurteilung

Nach einer ersten Dosis ohne Intoxikationserscheinungen (Sedation!) kann das Methadon langsam gesteigert werden. Mit dieser vorsichtigen Einleitung einer Methadonbehandlung darf nicht erwartet werden, dass die Patienten 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.

Empfehlungen

- Die Methadonsubstitution soll mit einer niedrigen Dosis von in der Regel nicht mehr als 30 mg eingeleitet werden, die auch für wenig opioidtolerante Individuen als sicher gilt [B].
- Bei verlässlichen Hinweisen auf eine mittlere bis hohe Opioidtoleranz kann die Anfangsdosis auch leicht höher liegen. Die Patienten können ca. 3 Stunden nach einer ersten Methadoneinnahme, dem Zeitpunkt des Wirkungspeaks des Methadons, nochmals einbestellt werden. Zeigen sie zu diesem Zeitpunkt noch eindeutige Entzugssymptome, kann ihnen bis 20 mg Methadon zusätzlich verabreicht werden [GCP].
- Die tägliche Dosissteigerung soll danach 5–10 mg nicht übersteigen. Leitsymptome für eine Verordnung einer Dosissteigerung sind objektive und subjektive Entzugssymptome und zusätzlich konsumierte Opioide [GCP].
- Bei der zu Beginn täglichen Evaluation ist insbesondere auf Zeichen einer Intoxikation (Sedation) zu achten. Falls solche auftreten, ist die Dosis sofort zu reduzieren (Kumulation!) [B].

Referenzen

1. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:252-60.
2. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:9-15.
3. Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011;16:142-4.
4. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
5. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Operational guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region. 2008: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_guidelines_management_opioid_in_SEAR.pdf

IV 4.2 Buprenorphininduktion

Grundlagen

Auch bei hohen sublingual verabreichten therapeutischen Buprenorphindosen besteht keine Gefahr eines Atemstillstandes (ausser in Kombination mit Sedativa und Alkohol). Die klinische Erfahrung zeigt, dass ein zu zögerliches Aufdosieren zu frühzeitigen Therapieabbrüchen führt [1,2]. Eine «Aufladedosis» am ersten Tag mit Reduktion auf die Steady-state Dosierung am zweiten Tag ist gemäss Erfahrungen in verschiedenen Zentren möglich und sicher.

Mit der Buprenorphininduktion können Entzugssymptome ausgelöst werden, die aber bei genügendem zeitlichem Abstand zum letzten Opioidkonsum höchstens mild sind.

Empfehlungen

- Die Buprenorphinsubstitution kann grosszügig mit fraktionierten Dosen am ersten Tag eingeleitet werden (erste Dosis 2 mg, dann bis zu drei bis vier Mal 8 mg, entsprechend bis 34 mg am ersten Tag) [GCP].
- Dabei ist zu beachten, dass der letzte Heroinkonsum mindestens zwölf Stunden zurück liegt bzw. sollte vor der ersten Buprenorphindosis das Auftreten erster Entzugserscheinungen abgewartet werden [B].
- Allfällig auftretende Entzugserscheinungen können symptomatisch mit einem Alpha₂-Adrenozeptor-Agonisten (Clonidin) behandelt werden [C].
- Die Dosis am zweiten Tag kann in der Regel deutlich reduziert werden auf eine Dosierung um 16 mg, auch wenn am ersten Tag wesentlich mehr verabreicht wurde [GCP].

Referenzen

1. Whitley SD, Sohler NL, Kunins HV, Giovanniello A, Li X, Sacajiu G, Cunningham CO. Factors associated with complicated buprenorphine inductions. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:51-7.
2. Batel P, Reynaud-Maurupt C, Lavignasse P, Constant MV, Kopp P, Jourdain JJ, Videau B, Mucchielli A, Riff B, Lowenstein W. Facteurs de risques de rupture precoce de prise en charge lors de l'induction d'un traitement substitutif par buprenorphine haut dosage. Etude chez 1085 dependants aux opiaces. *Presse Med.* 2008;33(18 Suppl.1):5-9.

IV 4.3 Steady-state Dosierung

Grundlagen

Das Substitutionsmedikament muss genügend hoch dosiert werden. Die optimale Dosierung ist individuell und klinisch zu ermitteln. Eine optimale individuelle Dosierung verhindert Entzugserscheinungen und erlaubt den zusätzlichen Opioidkonsum aufzugeben, bei gleichzeitig minimalen unerwünschten Wirkungen [1].

Für **Methadon** können im Sinne eines therapeutischen Monitoring Plasmaspiegel gemessen werden. Für die Messung wird primär der Spiegel vor der Methadoneinnahme («trough»-Spiegel) abgenommen. Mit der Messung des Spiegels vor der Methadoneinnahme und vier Stunden nach der Einnahme können Patienten erfasst werden, die einen sehr schnellen Metabolismus aufweisen («ultra-rapid metabolizer»). Als «trough»-Schwellenwerte für eine optimale Therapie gelten: **(R)-Methadon 250 ng/ml und (R,S)-Methadon 500 ng/ml** [2]. Eine Messung der Plasmaspiegel ist aber nur im hohen Dosisbereich sinnvoll.

Die Messung des **Buprenorphin**-Plasmaspiegels ist klinisch nutzlos, da im Gegensatz zur Situation im ZNS das Buprenorphin schnell aus dem peripheren Kreislauf eliminiert wird und die Wirkung teilweise, zu einem unbekanntem Grad über aktive Metaboliten erfolgt.

Empfehlungen

- ➔ Bei der Dosisfindung sind folgende klinische Parameter zu überwachen:
 - Patientenwohlbefinden
 - objektive Entzugszeichen: Niesen, Nasenlaufen, Tränen, weite Pupillen, erhöhte Darmtätigkeit (Durchfall), evtl. Schwitzen (Cave: kann auch unerwünschte Wirkung sein)
 - subjektive Entzugserscheinungen: Entzugsgefühl, Schlafstörungen (frühes Aufwachen), Nebenkonsum von Strassenheroin (als Laborparameter kommen Urinkontrollen in Frage)
 - Ziel einer optimalen Dosierung ist, dass sich die Patienten wohl fühlen und keinen zusätzlichen Opioidkonsum aufweisen [B].

Methadon

- ➔ Die tägliche Methadondosis soll je nach Literatur bei mindestens 60 mg/d oder 80 mg/d liegen, muss aber in jedem Fall klinisch titriert werden [A].
- ➔ Zum Teil sind aufgrund des individuellen Metabolismus und medikamentöser Interaktionen erheblich höhere Methadondosen nötig [B].
- ➔ In Einzelfällen können auch niedrigere Dosierungen ausreichend sein [C].
- ➔ Bei Patienten unter hohen Methadondosen (>120 mg/d), die immer noch unter Entzugserscheinungen leiden, kann die Bestimmung des Methadonplasmaspiegels empfohlen werden. Ausgehend vom gemessenen Wert lässt sich die notwendige Dosisanpassung abschätzen [GCP].
- ➔ Sind hohe Dosen von Methadon in der Behandlung notwendig, ist eine Reduktion der Dosisintervalle angezeigt («dose splitting»), um hohe Peak-Konzentrationen zu verhindern [B].

Buprenorphin

- ➔ Häufig reicht in der SGB eine Dosierung im mittleren Dosierungsbereich (8–12 mg/d), jedoch können auch höhere Dosen notwendig sein (bis 32 mg/d) [GCP].

Referenzen

1. Harris A, Selling D, Luther C, Hershberger J, Brittain J, Dickman S, Glick A, Lee JD. Rate of community methadone treatment reporting at jail reentry following a methadone increased dose quality improvement effort. *Subst Abus.* 2012;33:70-5.
2. Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Déglon J. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:47-54.

IV 5 Abgabe- und Mitgabemodalitäten

Grundlagen

Tägliche Verabreichung und kontrollierte Einnahme des Substitutionsmedikamentes zu Beginn einer SGB erleichtert die Dosisfindung und dient dem gegenseitigen Kennenlernen. Ab Beginn der Behandlung sind Wochenendmitgaben kaum problematisch.

Im weiteren Verlauf können Mitgaben des Substitutionsmedikamentes den Behandlungserfolg verbessern (Verminderung des Drogennebenkonsums, erhöhte Retention), wenn sie als positive Verhaltensverstärker eingesetzt werden, und sind zum Teil notwendig, um die (Re-)Integrationsbemühungen nicht zu gefährden [1]. Die gesetzliche Limite für eine Maximaldauer der Mitgabe ist ein Monat [2]. Die mitgegebenen Medikamente müssen beschriftet sein (AMZV) [3].

Erhalten die Patienten Mitgaben, müssen sie in der Lage sein, die Substitutionsmedikamente selber einzuteilen und verantwortungsvoll zu verwalten. Mindestens ein Teil der tödlich verlaufenden Intoxikationen

von Kindern lassen sich durch kindersichere Verpackungen vermeiden [4]. Der Konsum von intoxicierenden Substanzen (Beikonsum, Nebekonsum) kann die Fähigkeit, selber das Substitutionsmedikament zu verwalten und einzuteilen, herabsetzen.

Empfehlungen

- ➔ Mitgaben nach einer Stabilisierung der Substitutionsdosis sind zur Verbesserung des Behandlungserfolgs gezielt einzusetzen [B].
- ➔ Zurückhaltung beim Verordnen von Mitgaben ist bei instabilen Patienten geboten, bei denen die Gefahr gross ist, dass sie ihr Substitutionsmedikament gegen vermeintlich «bessere» Drogen eintauschen (z.B. Kokain) [GCP].
- ➔ Die den Patienten mitgegebenen Methadonfläschchen sollen mit einem kindersicheren Verschluss versehen und müssen beschriftet sein [GCP].

Referenzen

1. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmani I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):483-9.
2. SR 812.121.1 Verordnung vom 25. Mai 2011 über die Betäubungsmittelkontrolle (Betäubungsmittelkontrollverordnung, BetmKV): http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_1.html
3. SR 812.212.22 Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV Art. 12 & Anhang 1 http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_212_22.html
4. Glatstein M, Finkelstein Y, Scolnik D. Accidental methadone ingestion in an infant: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:109-11.

IV 5.1 Galenische Form

Grundlagen

Im Vergleich zu intravenösem Konsum illegaler Substanzen ist die perorale und sublinguale Verabreichung von Substitutionsmedikamenten schadenmindernd.

Buprenorphin wird für die SGB nur als Sublingualtablette angeboten (in der Schmerzbehandlung auch als Injektionslösung und Matrixpflaster). Hingegen steht beim Methadon eine breite Palette zur Verfügung (Trinklösung, Kapseln, Tabletten, Suppositorien, Injektionslösung). Die in der SGB von den Patienten benötigten Mengen sind zur intravenösen Injektion nicht geeignet, da sie gemäss den klinischen Beobachtungen in PROVE die Venen schädigen.

Methadonlösungen werden von den Patienten in einer SGB grossmehrheitlich geschluckt und nicht injiziert. Es ist nicht belegt, dass aufgelöste Methadontabletten eher gespritzt werden als Methadontrinklösungen. Aufgrund der Partikelgrösse der gebräuchlichen Tablettenfüllstoffe Magnesiumsilikat (Talk) und Amidon (Maisstärke) führt das Spritzen von Tabletten in der Lunge und verschiedenen Körpergeweben zu Granulomatosen (z.B. Retina). Besonders gefährlich sind ausgespuckte und danach injizierte Tabletten oder Lösungen, da sie Candidainfektionen verursachen können.

Von den im Handel erhältlichen Methadontabletten ist einzig Ketalgin® für die Substitution geeignet, da Ketalgin® in einer Palette von Dosierungen angeboten wird und eine Registrierung für Suchtbehandlungen hat. Methadonlösungen erlauben eine noch flexiblere Dosierung und sind auch für Verabreichungen hoher Dosen geeignet.

Apotheker können Methadonsuppositorien, -kapseln und evtl. -tabletten auf Magistralrezeptur auch in höheren und individuellen Dosierungen herstellen.

Empfehlungen

- ➔ Es wird empfohlen, die Methadonlösung nicht mit für die Injektion schädliche Beimengungen zu versetzen. Falls Patienten ihre Methadontrinklösung unsachgemäss spritzen, sollen sie nicht noch zusätzlich iatrogen geschädigt werden [GCP].
- ➔ Grundsätzlich spricht ausser den höheren Kosten nichts gegen eine Verabreichung von Methadon in Festform [GCP].
- ➔ Besteht die Befürchtung, dass Patienten Buprenorphintabletten wieder ausspucken, um sie aufzulösen und zu injizieren, empfiehlt es sich, die Tabletten zu zermörsern und das entstehende Granulat sublingual abzugeben. Die Eigenschaften von Buprenorphin werden dadurch nicht verändert [GCP].

IV 5.2 Mitgaben für Reisen

Grundlagen

Mitgaben des Substitutionsmedikamentes (gesetzlich: «international kontrollierte Substanz») für Reisen bis zu einem Monat (oder bei Ortsabwesenheit während anderer Aktivitäten) sind grundsätzlich möglich und gesetzlich erlaubt. Beim Überschreiten von Landesgrenzen ist darauf zu achten, dass die Aus- und Einfuhrbestimmungen für kontrollierte Substanzen eingehalten werden. Bei der Mitgabe von Methadonlösungen für Reisen ist zu beachten, dass starke Verdünnungen aufgrund des grossen Volumens schlecht zu transportieren sind.

Ausfuhr ins Ausland

Reisende benötigen für die während 30 Tagen benötigte Menge ihres Substitutionsmedikaments und für andere als psychotrope Substanzen klassifizierte Medikamente keine Ausfuhrbewilligung. Es ist zu empfehlen, Substitutionsmedikamente bei Flugreisen grundsätzlich im Handgepäck mitzuführen. Flüssigkeiten müssen heute bei Flugreisen in durchsichtigen Plastikbeutel bei der Sicherheitskontrolle vorgewiesen werden und unterliegen Beschränkungen bezüglich des Volumens.

Einfuhr in Fremdstaaten

Obschon Methadon und Buprenorphin auf der WHO-Liste der unentbehrlichen Medikamente figurieren, gelten sie in gewissen Ländern immer noch als verbotene Substanzen. Zusätzlich ist zu beachten, dass in bestimmten Ländern auch andere als psychotrope Substanzen klassifizierte Medikamente (z.B. gewisse Benzodiazepine) scharfen Restriktionen unterliegen.

Bei Reisen in Staaten, die durch eines der Schengen-Assoziierungsabkommen gebunden sind, haben die Reisenden Anspruch auf eine durch den behandelnden Arzt ausgestellte Bescheinigung gemäss Anhang 1 der Betäubungsmittelkontrollverordnung (BetmKV), die die notwendigen Informationen zum Nachweis der Behandlung enthält. Weitere Bewilligungen sind nicht erforderlich.

Bei Reisen in Länder ohne Schengen-Assoziierung ist die Lage unübersichtlich und es können keine allgemein gültigen Regeln angegeben werden. Es kann notwendig werden, dass von den Gesundheitsministerien der entsprechenden Reiseländer Bewilligungen eingeholt werden müssen, was mit einem grossen zeitlichen Aufwand und erheblichen Kosten für amtliche Beglaubigungen und Übersetzungen verbunden sein kann. Eine rechtzeitige Planung und frühzeitige Kontaktnahme mit der Botschaft des Reiselandes ist deshalb unabdinglich.

Einfuhr in die Schweiz

Für die Einfuhr von Substitutionsmedikamenten gelten dieselben Bestimmungen wie bei der Ausfuhr. Bei einem Aufenthalt in der Schweiz länger als 30 Tage, müssen sich die Patienten an einen Arzt in der Schweiz wenden, um sich die für die Behandlung notwendigen Substitutionsmedikamente verschreiben zu lassen.

Empfehlungen

- Bei instabilen oder beschränkt vertragsfähigen Patienten ist es empfehlenswert, die Abgabe des Substitutionsmedikamentes über einen Hausarzt oder Apotheker im geplanten Aufenthaltsort zu organisieren [GCP].
- Reisen müssen gut vorbereitet sein, um den Patienten Schwierigkeiten zu ersparen. Bei Auslandsreisen muss unbedingt vorgängig abgeklärt werden, ob die gesetzlichen Bestimmungen des entsprechenden Ziellandes die Einfuhr des Substitutionsmedikaments und der vorgesehenen Menge erlauben. Zudem ist zu überprüfen, ob die Patienten die notwendigen Bewilligungen eingeholt haben [GCP].
- Bei Reisen in ein mit einem Schengen-Abkommen assoziiertes Land haben die Patienten ein Anrecht auf die Ausstellung einer konformen Bescheinigung gemäss Anhang 1 der Betäubungsmittelkontroll-Verordnung [GCP].
- Der Haltbarkeit von Methadonlösungen muss Beachtung geschenkt werden. Vor allem bei Reisen in warme Länder sind Tabletten und Kapseln besser geeignet als Lösungen und Suppositorien [GCP].

Referenzen

SR 812.121.1 Betäubungsmittelkontrollverordnung, 6. Abschnitt: Kranke Reisen, Art. 41–43 & Anhang 1 (Schengen-Assoziierungsabkommen).

Website von Swissmedic zu Auslandsreisen im Schengen-Raum (mit Bescheinigungsvorlage gemäss Anhang 1 der Betäubungsmittelkontrollverordnung):
<http://www.swissmedic.ch/produktbereiche/00447/00700/index.html>

Website von Swissmedic zu anderen Auslandsreisen mit Formularvorlage:
<http://www.swissmedic.ch/produktbereiche/00447/00463/index.html?lang=de>

Nützliche Websites

<http://www.indro-online.de/laender.htm>

IV 5.3 Zur Abgabe berechnigte Institutionen

Grundlagen

Die Abgaben des Substitutionsmedikamentes können entweder in der Arztpraxis (falls zur Selbstdispensation berechnigt), einer Apotheke, einem Substitutionstherapiezentrum (s. Kap. II 4 *Landesrechtliche Rahmenbedingungen der SGB*) oder in Delegation einer dieser Einrichtungen (z.B. durch Betreuer in Familienplatzierungsprogrammen) erfolgen. Die Patienten müssen die minimalen Konventionen und Hausregeln des jeweiligen Settings einhalten können.

Empfehlungen

- Vorzugsweise liegt der Abgabeort in der Nähe des Wohnortes oder, sofern der Patient einer regelmässigen Tätigkeit nachgeht, unweit seines Arbeitsortes. Findet die Abgabe in einer Apotheke statt, sind präzise Abmachungen zwischen den beteiligten Partnern zu treffen (Arzt, Apotheker, Patient). Die mit dem Apotheker vereinbarten Modalitäten sollen dem Patienten schriftlich übergeben werden. Allfällige Änderungen (Dosis, Abgabemodalitäten, somatische, psychische oder soziale Probleme etc.) sollen dem Apotheker unverzüglich mitgeteilt werden [GCP].
- Es ist empfehlenswert abzuklären, ob die Apotheke die notwendige Vertraulichkeit bei der Abgabe gewährleisten kann (Einnahme der Medikation nicht vor den Augen übriger Kundschaft) [GCP].
- Im Verlauf der SGB ist ein regelmässiger Austausch zwischen Arzt und Apotheker wünschenswert [GCP].

IV 6 Behandlung unerwünschter Wirkungen

In der SGB muss auf kurz- und langfristig auftretende unerwünschte Wirkungen geachtet werden, die zum Teil von der verwendeten Substanz abhängen. Ein Schwerpunkt liegt im Bereich der längerfristigen hormonellen Veränderungen, die langsam auftreten und somit gezielt gesucht und erfragt werden müssen.

IV 6.1 Intoxikation

Grundlagen

Sorgfältiges Aufdosieren von Methadon oder slow release Morphin verhindert behandlungsbedingte tödlich verlaufende Intoxikationen. Atemdepressionen alleine durch sublingual verabreichtes Buprenorphin sind kaum lebensgefährlich [1]. Intoxikationen sind meistens Mischintoxikationen und in der akuten Situation ist häufig unklar, welche Substanzen eingenommen wurden. Insbesondere wenn Substanzen mit langer Halbwertszeit impliziert sind (z.B. Methadon), ist mit protrahierten Verläufen zu rechnen. (Misch-) Intoxikationen mit Methadon treten hauptsächlich ausserhalb von Substitutionsprogrammen in Zusammenhang mit Toleranzverlust auf [2]. Sind Opiode an einer schweren Intoxikation beteiligt, kommt es in der Regel zu einem Lungenödem, bei dem aufgrund der atemdepressorischen Wirkung der Opiode die Bedarfshyperventilation fehlen kann.

Naloxon wirkt i.m. oder i.v. schnell gegen eine Intoxikation mit einem Opioidagonisten. Die Verabreichung kann in der ambulanten Situation aber schwierig sein, da durch das Naloxon akute Opioidentzugssymptome ausgelöst werden können und die Halbwertszeit von Naloxon kürzer ist als die der meisten Opiode. Dies kann dazu führen, dass die Patienten ein zweites Mal aufgrund der gleichen Opioid-Dosis eintrüben können, insbesondere wenn sie im momentanen und vorübergehenden Zustand des Entzugs zusätzlich legale oder illegale Opiode, Medikamente oder Alkohol einnehmen. Bei einer Intoxikation mit Buprenorphin ist Naloxon in üblichen Dosierungen als Gegenmassnahme weitgehend nutzlos, da Naloxon eine geringere Rezeptoraffinität aufweist als Buprenorphin. Für eine kompetitive Hemmung sind deshalb sehr hohe Naloxondosen notwendig.

Empfehlungen

- Die wichtigste Massnahme bei akuten Intoxikationen ist das Einleiten von lebensrettenden Sofortmassnahmen, d.h. primär muss die Sauerstoffversorgung sichergestellt werden [A].
- Zur Überwachung ist grundsätzlich die Einweisung in ein Spital zu empfehlen (protrahiertes Auftreten

eines Lungenödems), wenn Naloxon verabreicht wurde, ist dies dringlich indiziert [B].

- ➔ Bei schleichender, über mehrere Tage hinweg zunehmender Intoxikation ist die Dosis des Substitutionsmedikamentes zügig zu reduzieren (z.B. halbieren) [C].

Referenzen

1. Seldén T, Ahlner J, Druid H, Kronstrand R. Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Sci Int.* 2012;220:284-90.
2. Laberke P, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010;124:381-5.

IV 6.2 QTc-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen

Grundlagen

Methadon – alleine oder häufiger in Kombination mit andern Risikofaktoren – kann das QTc-Intervall verlängern und zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes (TdP) führen [1-9]. Eine besondere Gefährdung besteht, wenn die Patienten folgende Risiken für eine Herzrhythmusstörung aufweisen: Einnahme von kardiotoxischen Substanzen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Elektrolytstörungen, Co-Medikation mit QTc verlängernden Substanzen [10,11]. Zusätzlich scheint auch die bei Opioidsubstituierten häufige chronische Hepatitis C-Infektion einen Einfluss auf das QTc-Intervall zu haben [12].

Bei Heroin, Buprenorphin und Morphin in therapeutischen Dosierungen wurden keine QTc verlängernde Effekte beobachtet. Verantwortlich für die QTc-Verlängerung bei Methadon ist das (S)-Enantiomer. So kann durch Gabe von Levomethadon ((R)-Methadon), Heroin, Buprenorphin oder slow release Morphin diese Nebenwirkung vermieden werden [13].

Eine Umstellung bei einer kardialen Risikosituation auf ein anderes Substitutionsmedikament ist nicht immer möglich und es stellt sich die Frage, die Methadonsubstitution einzustellen oder weiterzuführen. Bei Opioidabhängigen, die sich nicht in Behandlung befinden, kann das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko jedoch höher sein als das relativ geringere kardiale Risiko durch Methadon [6,14].

Empfehlungen

- ➔ Vor Beginn einer Methadonsubstitution sollen alle Patienten nach kardialen Risikofaktoren (s. Tabelle) befragt werden und die Begleitmedikation respektive der Beikonsum soll auf QTc verlängernde Substanzen geprüft werden [GCP].
- ➔ Ein EKG ist indiziert bei [GCP]:
 - Einnahme von QTc verlängernden Substanzen, unabhängig von der Methadondosis.
 - Methadondosen über 120 mg und einer positiven Eigenanamnese bezüglich Herzrhythmusstörungen und/oder deren Symptome.
 - Methadondosen über 120 mg und Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren (s. Tabelle).
 - Elektrolytstörung, z.B. bei Diuretika-Einnahme und/oder anhaltendem Durchfall/Erbrechen seit 4 Tagen oder länger (Natrium, Kalium Bestimmung) und/oder Essstörungen.
 - Auftreten von Symptomen, die von einer Herzrhythmusstörung herrühren können.
 - Vor Einsetzen von QTc verlängernden Medikamenten, unabhängig von der Methadondosis. Im Verlauf ist ein Kontroll-EKG durchzuführen, um Veränderungen zum Ausgangsbefund zu erfassen.
- ➔ Die Listen mit den QTc verlängernden Medikamenten sollen periodisch konsultiert werden, da sie fortlaufend ergänzt und aktualisiert werden [GCP].

- Engeres Monitoring und allenfalls Beizug eines Kardiologen ist indiziert bei neu entdeckter oder bekannter Herzerkrankung mit arrhythmogenem Risiko, unerklärter Synkope, QTc >450 msec und Zunahme der QTc um 60 msec vom Ausgangswert. Bei QTc >500 msec ist eine Reduktion der Risikofaktoren und gegebenenfalls eine Umstellung der Methadonsubstitution dringend angezeigt [C].
- Buprenorphin, Morphin, Heroin oder Levomethadon kommen als Alternativen zu Methadon in Frage [B].
- Kann keine Umstellung auf eine andere Substitutionssubstanz vorgenommen werden, muss diskutiert werden, ob die Methadonsubstitution bei vorhandenen Risiken eingestellt oder fortgesetzt werden soll. Die Mortalitäts- resp. Morbiditätsrisiken ohne Substitution können das relativ kleinere kardiale Risiko durch Methadon übersteigen [GCP].
- Eine jährliche Neubeurteilung der Risikosituation bezüglich QTc-Verlängerung wird empfohlen [GCP].

Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer QTc-Verlängerung

Familienanamnese

- plötzlicher Herztod < 50 Jahre

Eigenanamnese und Befunde

- Drogen: Kokain, Amphetamin, Methylphenidat, ausgeprägter Alkoholkonsum
- Medikamente mit QTc verlängerndem Effekt oder CYP450 Inhibition
- Diuretika oder andere Medikamente, welche eine Hypokaliämie verursachen können
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom
- bekannte Herzerkrankung (KHK, Herzinsuffizienz, Endokarditis)
- Essstörung (Bulimie, Anorexie)
- Leberinsuffizienz
- HIV- und/oder HCV-Infektion
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- unerklärliche Synkope
- Anstrengungsinduzierte Thoraxbeschwerden
- Anstrengungsdyspnoe
- Orthopnoe
- Palpitationen

Referenzen

1. Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:666-72.
2. Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McCorrigan C, Keenan E, Mahon NG, Sweeney B. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction.* 2012;107:1132-9.
3. Chang K, Huang C, Liang H, Chang S, Wang Y, Liang W, Lane H, Chen C, Stephen Huang S. Gender-Specific Differences in Susceptibility to Low-Dose Methadone-Associated QTc Prolongation in Patients with Heroin Dependence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:527-33.
4. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:388-96.

5. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:173-80.
6. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of QTc interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
7. Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications? *J Addict Dis.* 2008;27:5-9.
1. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A Community-Based Evaluation of Sudden Death Associated with Therapeutic Levels of Methadone. *Am J Med.* 2008;121:66-71.
9. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007;93:1051-5.
10. Prosser JM, Mills A, Rhim ES, Perrone J. Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med.* 2008;1:217-20.
11. Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008;10(2):94.
12. Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis.* 2011;13:182-3.
13. Ansermot N, Albayrak Ö, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.
14. Andrews CM, Krantz MJ, Wedam EF, Marcuson MJ, Capacchione JF, Haigney MC. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. *Cardiol J.* 2009;16:210-7.

Nützliche Websites:

<http://www.ssam.ch/>

<http://www.torsades.org/>

<http://www.praxis-suchtmedizin.ch/>

IV 6.3 Obstipation

Grundlagen

Obstipation ist eine häufige, unerwünschte Wirkung in der Behandlung mit Opioiden, da diese die Darmperistaltik lähmen. Daneben spielen aber noch andere Faktoren für das Auftreten der Beschwerden eine Rolle (Ernährung, Flüssigkeitszufuhr, Bewegung). Obstipation kann mit chronischer Übelkeit verbunden sein [1].

Verschiedene Studien zur Obstipation durch die Schmerzbehandlung mit Opioiden zeigen, dass die Kombination von μ -Agonisten (Oxycodon) mit oral verabreichtem Naloxon eine normale Darmpassage ermöglicht, ohne dass die schmerzstillende Wirkung beeinträchtigt wird [2], doch können diese Daten nicht ohne Weiteres auf die Substitutionsbehandlung übertragen werden.

Empfehlungen

- ➔ Bei Obstipation sind vorerst Ernährungsberatung (faserreiche Nahrung, genügende Flüssigkeitszufuhr) und Ratschläge zur allgemeinen Lebensführung (z.B. ausreichende Bewegung) angezeigt [GCP].
- ➔ Vielen Patienten muss allerdings dauernd ein mildes Laxativum (wenn möglich keine Irritantien) verordnet werden [GCP].
- ➔ Bei gleichzeitiger schwerer Leberinsuffizienz ist Lactulose das Mittel der Wahl [C].

Referenzen

1. Ducrotte P. Constipation sous opioïdes: Physiopathologie et prise en charge actuelle. Hepato-Gastro. 2010;17:48-56.
2. Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:297-310.

IV 6.4 Übelkeit und Erbrechen

Grundlagen

Übelkeit und Erbrechen in der SGB haben verschiedene Ursachen, die im Einzelfall schwierig zu eruieren sind. Sie treten klinisch meist phasenweise auf und können auch ohne weitere Massnahmen wieder abklingen. Opioide verstärken die Übelkeit, indem sie die Magendarmpassage verlangsamen. Die Symptomatik wird durch Konsum von verschiedenen weiteren Substanzen aggraviert (Alkohol, Tabak, Kaffee).

Bei Erbrechen nach der Methadoneinnahme ist es schwierig abzuschätzen, wie viel vom eingenommenen Methadon erbrochen wurde.

Bei Buprenorphin besteht dieses Problem aufgrund der sublingualen Verabreichung nicht.

Empfehlungen

- Als erste Massnahme bei Übelkeit und Erbrechen gilt es zu versuchen, den Konsum von Alkohol, Tabak und Kaffee einzuschränken und die Obstipation zu vermindern [GCP].
- Symptomatisch kann allenfalls Meclozin (z.B. Itinerol® B6), Metoclopramid (Paspertin®) oder ein Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden [GCP].
- Ein Wechsel auf ein anderes Substitutionsmittel oder bei flüssigem Methadon auf eine andere Galenik kann erwogen werden [GCP].
- Tritt das Erbrechen bis 15 Minuten nach Methadoneinnahme ein, empfiehlt sich die ganze Dosis zu ersetzen. Erbrechen die Patienten nach 15 Minuten bis zu einer halben Stunde, kann die Hälfte der Dosis nachgegeben werden. Nach diesem Zeitraum ist klinisch zu entscheiden, welche Dosis bzw. ob überhaupt etwas nachgegeben werden muss. Zudem ist abzuschätzen, ob der Patient wahrheitsgetreue Aussagen macht [GCP].

Referenzen

Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-Analgesic Effects Of Opioids: Opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. Curr Pharm Des. 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].

IV 6.5 Exzessives Schwitzen

Grundlagen

Patienten klagen häufig über exzessives Schwitzen unter Methadon (bis zu 45%) [1]. Dies kann vor allem in der warmen Jahreszeit sehr behindernd sein. Der Mechanismus des übermässigen Schwitzens unter Methadon ist unklar. Muskarin ist ein starkes Diaphoretikum, entsprechend beeinflussen Anticholinergika übersteigertes Schwitzen günstig, ob zentral oder peripher an den exokrinen Drüsen ist nicht geklärt [2]. Opioide stimulieren zudem die Mastzell-Degranulation und diese könnte die Ursache für die überschüssige Diaphoresis sein.

Trotz ihrer Häufigkeit gibt es nur zwei ältere Case Reports zur Behandlung dieser Nebenwirkung. Im ersten Report erwies sich das Anticholinergikum Biperiden [2], im zweiten das Antihistaminikum Desloratadin (Medikament mit geringer Beeinflussung des QTc-Intervalls) als nützlich [3]. Der Konsum von anderen Substanzen, insbesondere Alkohol und Kaffee, kann zudem das Schwitzen verstärken.

Empfehlungen

- Die erste Massnahme bei übermässigem Schwitzen unter Methadon ist, den Konsum weiterer schweisstreibender Substanzen einzuschränken [GCP].
- Reicht diese Massnahme nicht aus, kann eine medikamentöse Behandlung versucht werden mit: a) Biperiden (Akineton®) 2 mg/Tag oder 4 mg alle 2 Tage (Achtung: bei unsachgemässer Einnahme Harnverhaltung und Glaukom, zudem hat Biperiden ein gewisses Abhängigkeitspotential); b) Atropin (Bellafit N®), das je nach Symptomen titriert wird; c) Desloratadin (Aerius®) 5mg/Tag [C].
- Bei ungenügendem Erfolg oder bei Kontraindikation für die genannten Massnahmen kann das Substitutionsmittel gewechselt werden [GCP].

Referenzen

1. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:393-7.
2. Cafilisch C, Figner B, Eich. Biperiden for Excessive Sweating From Methadone. *Am J Psychiatry* 2003;160:386-7.
3. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction.* 2004;99:259.

IV 6.6 Hypophysen-Gonaden-Achse

Grundlagen

Opioide haben eine zentrale Wirkung auf den Hypothalamus, wo sie die Freisetzung von Gonadoliberin hemmen (Gonadotrophine-releasing hormone, Gn-RH). Dadurch verringert sich die Abgabe der Hypophysenhormone (FSH, LH) und somit die Stimulation der Gonaden (Eierstöcke, Hoden), was schliesslich zu einer geringeren Produktion von Sexualhormonen führt (Östrogene, Progesteron, Testosteron). Dies wird als zentraler Hypogonadismus bezeichnet. Opioide sind zudem assoziiert mit einer verstärkten Produktion von Prolaktin, was die Produktion von Gn-RH wiederum hemmt.

Dieser gesamte Prozess wird von fein abgestimmten negativen und positiven Rückkopplungen reguliert, wird aber auch direkt oder indirekt von anderen Hormonen, Medikamenten oder psychotropen Substanzen beeinflusst.

Durch die Verringerung der Sexualhormonmengen kann es zur Abnahme der Libido, zu Orgasmusstörungen, unregelmässigen Monatsblutungen, verringerter Fruchtbarkeit, Gynäkomastie, zur Verminderung der Körperbehaarung und, v.a. auch bei Männern zu Osteoporose kommen.

Es ist daran zu erinnern, dass die hypophysische Funktion bereits oft schon während des illegalen Drogenkonsums und somit vor Einleitung der Substitutionsbehandlung beeinträchtigt ist.

Referenzen

- Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25:170-5.

IV 6.6.1 Libido

Grundlagen

Eine Abnahme der Libido lässt sich unter dem Einfluss von Opioiden häufig beobachten und hat oft mehrere Ursachen (Opioid-bedingt, Polykonsum einschliesslich Tabak und Alkohol, somatische Probleme, Schmerzen, Depressionen, Übergewicht, psychotrope Arzneimittel usw.). Es fehlen Studien zur Libido von Frauen während einer Substitutionstherapie. Erektionsstörungen bei Männern, die illegale Opiode konsumieren, sind häufig (> 50 %). Während einer Substitutionstherapie (Methadon, Buprenorphin) können Hypogonadismus und niedrige Testosteron-, LH- und Östradiolwerte hinzukommen [1]. Es wurden bereits Männer mit einer Testosteronsubstitution behandelt (Gel, Pflaster), doch diese Vorgehensweise ist nicht ausreichend untersucht. Bedenken gegenüber dieser Behandlung sind mögliche Nebenwirkungen (verstärkter Hypogonadismus, Hodenkrebs).

Empfehlungen

- Es ist ratsam, vor der Substitutionstherapie und bei den Kontrollen eine sexuelle Anamnese vorzunehmen [GCP].
- Im Fall einer Abnahme der Libido ist ein kausaler Ansatz vorzuziehen (angemessene Behandlung von Schmerzen und Depressionen, Gewichtsabnahme, geringerer Alkoholkonsum) [C].
- Eine Testosteronbehandlung bleibt vorbehalten [C].

Referenzen

1. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.* 2009;32:131-9.

IV 6.6.2 Osteoporose

Grundlagen

Osteoporose ist eine Erkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Daraus folgt eine gesteigerte Knochenbrüchigkeit, wodurch auch die Frakturrate zunimmt [1]. Zu den Risikofaktoren gehören: Östrogenmangel, Amenorrhö, Testosteronmangel, Hyperprolaktinämie, niedriger Body-Mass-Index, geringe Ca-Aufnahme, geringe Sonnenlichtexposition, Nieren- und Leberinsuffizienz, HIV, bestimmte Arzneimittel (Corticosteroide, Opiate, HIV-Medikamente, Antiepileptika), chronischer Tabak- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel. Studien an nur wenigen Versuchspersonen deuten auf eine Verminderung der Knochendichte vor allem bei Männern in Substitutionsbehandlung hin; bei Frauen vor der Menopause ist sie wenig ausgeprägt [2,3,4]. Bei diesen Versuchspersonen lagen jedoch noch andere Risikofaktoren vor. Das individuelle 10-Jahres-Frakturrisikos kann mit dem WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) ermittelt werden. Erhöhte Knochenabbaurate, Stürze und eingeschränkte Mobilität sind in dieser Berechnung nicht enthalten und müssen daher separat berücksichtigt werden. FRAX ist nur für Patienten ab 45 Jahre anwendbar (www.svgo.ch).

Empfehlungen

- Patienten in langfristiger Substitutionsbehandlung sollten über die Osteoporoserisiken aufgeklärt und an den verschiedenen, möglicherweise veränderbaren Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie Bewegungsmangel sollte gearbeitet werden [GCP].
- Bei ausgeprägtem Risikoverdacht gehört in die Abklärung neben Anamnese, klinischer Untersuchung und konventionellem Röntgen die Beurteilung des Frakturrisikos mittels genauer Sturzanamnese und Bestimmung des FRAX-Scores [GCP].
- Mittels dieser Untersuchungen soll die Indikation zur Durchführung einer Densitometrie mittels DEXA gestellt werden (mit Pflichtleistung der Krankenkasse) [GCP].
- Die Behandlung umfasst die Prävention von Stürzen und den Ausgleich eines möglichen Vitamin-D- und Kalzium sowie Hormon-Mangels (Östrogen, Testosteron). Im Fall fortgeschrittener Osteoporose ist es ratsam, eine Spezialistenmeinung einzuholen; Daten für den Einsatz von Biphosphonaten oder anderen Therapien bei Patienten in Substitutionsbehandlung fehlen [GCP].

Referenzen

1. WHO (1994). «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». World Health Organization technical report series 843: 1–129.
2. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, Gamble G, Bolland M, Reid IR. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2011;106:349-54.
3. Milos G, Gallo LM, Sosic B, Uebelhart D, Goerres G, Haeuselmann HJ, Eich D. Bone mineral density in young women on methadone substitution. *Calcif Tissue Int*. 2011;89:228-33.
4. Sharma A, Cohen HW, Freeman R, Santoro N, Schoenbaum E. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas*. 2011;70:295-301.

Nützliche Websites

<http://www.svggo.ch/>

IV 6.6.3 Anhedonie

Grundlagen

Bei der Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse durch Opioide sind grundsätzlich alle hypothalamischen Releasing- und hypophysären Hormone betroffen und gemäss den medizinischen Lehrbüchern resultieren aus dem Mangel verschiedener dieser Hormone anhedonische und adynamische Zustände. Anhedonie (Freud- und Lustlosigkeit) existiert als Diagnose in den Diagnoseklassifikationssystemen als solche nicht, deshalb wird diese in der Regel als Depression diagnostiziert und entsprechend Antidepressiva eingesetzt, zum Teil auch über Jahre ohne messbare Erfolge [1].

Empfehlungen

- Bei Einsatz von Antidepressiva entsprechende Guidelines beachten: ein Erfolg dieser Therapie muss sich innerhalb von 4 Wochen zeigen. Bleibt auch ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum und ein Enhancement unwirksam: Antidepressiva absetzen und nach hormonellen Ursachen suchen [GCP].

Referenzen

1. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:582-6.

IV 6.6.4 Prolaktin

Opiate verstärken die Synthese von Prolaktin und hemmen die hypothalamische Funktion [1]. Eine Hyperprolaktinämie (physiologische Ursachen: Schwangerschaft und Stillzeit) kann auch durch die Einnahme von Östrogenen, Neuroleptika und bestimmten Antiemetika (durch die Hemmung der Wirkung und Synthese von Dopamin) sowie durch manche Erkrankungen (z.B. Prolaktinom, Hypothyreose), ausgelöst werden. Äussern kann sich eine Hyperprolaktinämie in Form von Galaktorrhoe, Hypofertilität durch ovulatorische und menstruelle Störungen bei der Frau sowie Gynäkomastie und Oligospermie beim Mann. Zu beachten ist, dass eine Gynäkomastie auch durch den Konsum von Alkohol, Cannabis und anderen Substanzen sowie durch die Einnahme von anabolen Steroiden oder Diuretika wie Spironolacton und Furosemid entstehen kann [2].

Empfehlungen

- ➔ Liegt ein Verdacht auf Hyperprolaktinämie vor, sollten wenn möglich die Ursachen identifiziert und beseitigt werden [GCP].
- ➔ Als Untersuchung erster Wahl gilt die Messung des Prolaktinspiegels [GCP].
- ➔ Bei nachgewiesener, symptomatischer Hyperprolaktinämie ist eine Spezialistenmeinung einzuholen; die Eignung einer Therapie mit Bromocriptin bei Patienten in Substitutionsbehandlung ist nicht nachgewiesen [GCP].
- ➔ Im Fall der Gynäkomastie bei männlichen Patienten in Substitutionsbehandlung sind zahlreiche Differentialdiagnosen denkbar [GCP].

Referenzen

1. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010;31:98-132.
2. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia--a critical review. *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:621-6.

IV 7 Zusätzlicher Konsum von Opioiden und weiterer psychotroper Substanzen

Grundlagen

Der zusätzliche, oft kombinierte Gebrauch weiterer psychotroper Substanzen während SGB ist häufig. Neben illegalen Opioiden sind insbesondere Tabak, Alkohol, Kokain, Cannabis und Benzodiazepine verbreitet, selten sogenannte Designer-/Partydrogen wie beispielsweise Phenethylamine [1]. Regional sehr unterschiedlich wird phasenweise ein gehäufter Konsum von nicht ärztlich verordneten weiteren Medikamenten (Neuroleptika, Antidepressiva, Muskelrelaxantien u.a.) beobachtet.

Zusätzlicher Substanzkonsum kann Anzeichen einer unzureichenden Dosierung der Substitutionsmedikation sein, insbesondere bei Opioiden und Kokain, oder auf das Vorhandensein weiterer psychischer Störungen hindeuten (z.B. ADHS, Angststörungen, Depression oder bipolare Störungen, Schizophrenie, Traumata) [2]. Todesfälle (unbeabsichtigt oder beabsichtigt) sind besonders im Zusammenhang von Mischintoxikationen

durch Opioiden, Alkohol und Benzodiazepine dokumentiert [3].

Die Therapieoptionen für weitere Substanzstörungen sind grundsätzlich die gleichen wie beim Monokonsum der jeweiligen Substanz (Kurzintervention, Motivational Interviewing, kognitiv-behaviorale Programme, Substitution, Anti-Craving Medikamente und Rückfallprophylaxe, Contingency Management, Community Reinforcement), jedoch unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen mit der Substitutionsmedikation. Spezifische Untersuchungen dieser Therapieformen zur Reduktion von Zusatzkonsum unter SGB liegen nicht vor. Ist der Substanzgebrauch das Epiphänomen einer zugrunde liegenden psychischen Störung (Selbstmedikation), sollte prioritär diese behandelt werden (s. Kap. IV 7.6 Benzodiazepine BZD (inklusive Z-Substanzen), Kap. IV 8.2 Psychische und soziale Aspekte, Kap. IV 8.2.1 ADHS).

Die Zuverlässigkeit des selbstberichteten Drogenkonsums wird kontrovers diskutiert. Faktoren, die die Zuverlässigkeit beeinträchtigen sind: signifikante Konsequenzen (positive oder negative) des berichteten Drogenkonsums, fehlende Vertraulichkeit, Erhebung der Selbstangaben bei Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen oder psychiatrischen Komorbiditäten oder unter dem Einfluss von Drogen oder Alkohol [4]. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ist die Zuverlässigkeit der Eigenangaben zum Substanzkonsum im klinischen Alltag aber meist ausreichend.

Die Empfehlungen sind gegliedert in allgemeine Empfehlungen und in Empfehlungen zu Benzodiazepinen, wegen ihrer Sonderstellung als Medikamente und Suchtmittel.

Referenzen

1. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *Int J Legal Med.* 2010;124:499-503.
2. Moggi F. Behandlungsstrategien: Psychische Störungen und Sucht (Doppeldiagnosen). 2012: <http://universimed.com/printpdf/75788>
3. Hakkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanpera I. Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;1-9.
4. Donovan DM, Bigelow GE, Brigham GS, Carroll KM, Cohen AJ, Gardin JG, Hamilton JA, Huestis MA, Hughes JR, Lindblad R, Marlatt GA, Preston KL, Selzer JA, Somoza EC, Wakim PG, Wells EA. Primary outcome indices in illicit drug dependence treatment research: systematic approach to selection and measurement of drug use end-points in clinical trials. *Addiction.* 2012;107:694-708.

IV 7.1 Opioiden

SGB reduziert effektiv den Konsum illegaler Opioiden. Diazetylmorphin (Heroin) ist diesbezüglich effektiver als Methadon [1], Methadon effektiver als nicht-pharmakologische Verfahren [2]. Höher dosiertes Methadon ist effektiver als niedriger dosiertes [3], wobei im klinischen Alltag die Spannweite der individuell wirksamen Dosis sehr gross ist. Buprenorphin ist nur in hohen Dosen effektiver als Placebo, in adäquaten Dosen haben Methadon und Buprenorphin vergleichbare Effektivität [4]. Vergleicht man kombinierte pharmakologische plus diverse psychotherapeutische Standardverfahren mit Standard-Substitutionstherapie, zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der Abstinenz von illegalen Opioiden [5].

Referenzen

1. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003410.
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. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208.
4. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD002207.

5. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S.. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004147.

IV 7.2 Alkohol

Problematischer Alkoholkonsum oder –abhängigkeit ist unter Patienten in SGB weit verbreitet [1]. Selbstangaben können den effektiven Alkoholkonsum unterschätzen [2]. Grundsätzlich ist nicht von einer Veränderung des Alkoholkonsums während einer SGB auszugehen [3], wobei eine Studie berichtet, dass sich der Alkoholkonsum unter hochdosiertem Buprenorphin stärker reduziert als unter Methadon [4]. Acamprosat ist eine pharmakologische Intervention zur Reduktion des Alkoholcravings und -konsums [5], es gibt jedoch keine diesbezüglichen Studien mit Personen in SGB. Naltrexon kann unter SGB nicht verwendet werden, andere Anti-Craving-Medikamente (Topiramate, SSRI) haben experimentellen Charakter. Baclofen wird öfters im Off-Label-Use angewandt, zur Wirkung fehlen derzeit aber noch aussagekräftige Studien. Auf Wunsch des Patienten, kann auch eine Aversionsbehandlung mit Disulfiram in Betracht gezogen werden [6]. Als gesprächsorientierte Intervention bieten sich auf den Prinzipien des Motivational Interviewings aufbauende Interventionen an [7].

Referenzen

1. Ryder N, Cullen W, Barry J, Bury G, Keenan E, Smyth BP. Prevalence of problem alcohol use among patients attending primary care for methadone treatment. *BMC Fam Pract.* 2009;10:42.
2. Wurst FM, Dürsteler-MacFarland KM, Auwaerter V, Ergovic S, Thon N, Yegles M, Halter C, Weinmann W, Wiesbeck GA. Assessment of alcohol use among methadone maintenance patients by direct ethanol metabolites and self-reports. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:1552-7.
3. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34:215-23.
4. Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1867-72.
5. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosat for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004332.
6. De Sousa A. The Pharmacotherapy of Alcohol Dependence: A State of the Art Review. *Mens Sana Monogr.* 2010;8:69-82.
7. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD008063.

IV 7.3 Tabak

Ein Grossteil (>85%) der Behandelten in SGB ist Tabak-Raucher, die Prävalenz ist etwa 3-fach höher gegenüber der Normalbevölkerung; die Nikotinabhängigkeit wird aber in dieser Gruppe selten behandelt [1]. Es bestehen gegenseitige Verstärkungseffekte in der Wirkung von Methadon und Nikotin [2] und eine Assoziation zwischen Tabak- und Kokainbeikonsum bei SGB-Patienten [3]. Die Durchführbarkeit von Interventionen zur Raucherentwöhnung im SGB-Setting ist belegt [4]. Sie sind effektiv v. a. hinsichtlich kurzfristiger Reduktion des Tabakkonsums, jedoch mit tiefen längerfristigen Abstinenzraten; der Konsum anderer Substanzen wird dadurch nicht erhöht [5]. Kontinuierlicher Nikotinersatz mittels transdormaler Pflaster erhöht die Abstinenzdauer [6]. Eine pharmakologische Alternative sind Nikotinrezeptor-Partialagonisten wie Vareniclin, wobei ernsthafte Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen sind [7]. Interventionen auf Basis des Motivational Interviewings können unterstützend wirken [8].

Referenzen

1. Nahvi S, Bernstein SL, Li X, Arnsten J. Active drug use and smoking cessation counseling among methadone maintained smokers. *Clin Transl Sci.* 2010;3:513.
2. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:231-8.
3. Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:161-6.
4. Nahvi S, Cooperman NA, Arnsten JH. The feasibility of a tobacco cessation program in methadone maintenance clinics. *Subst Abuse.* 2009;30:193-4.
5. Okoli CTC, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: A brief review. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38:191-9.
6. Stein MD, Anderson BJ, Niaura R. Smoking cessation patterns in methadone-maintained smokers. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:421-8.
7. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD006103.
8. Lai-Douglas TC, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006936.

IV 7.4 Kokain

Die Angaben zur Prävalenz des Kokain-Beigebrauchs in SGB variieren erheblich (ca. 40–80%), sie ist jedoch grundsätzlich hoch [1]. Eine Substitution mit höheren Opioid-Dosen erhöht die Wahrscheinlichkeit für Kokain-abstinente Phasen [2,3], dabei scheint Methadon effektiver zu sein als Buprenorphin [3]. Psychosoziale Verfahren können den Kokainbeigebrauch verringern, wobei es keine Evidenz für die klare Überlegenheit bestimmter Interventionen gibt [4,5]. Effektive, konsistent wirksame, pharmakologische Interventionen sind nicht belegt [6-9], die Ergebnisse sprechen aber am ehesten für den Einsatz von Psychostimulantien wie Dexamphetamin und Antidepressiva wie Bupoprion [3,10]. Studiendaten deuten darauf hin, dass Methadonpatienten mit Kokainbeikonsum und zusätzlicher Alkoholabhängigkeit nicht unbedingt schwieriger zu behandeln sind als solche ohne Alkoholabhängigkeit [11].

Referenzen

1. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders. 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.
2. Faggiano F, Vigna TF, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208.
3. Castells X, Kosten TR, Capella D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35:339-49.
4. Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva-de LM. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD003023.
5. Petry NM, Alessi SM, Hanson T, Sierra S. Randomized Trial of Contingent Prizes Versus Vouchers in Cocaine-Using Methadone Patients. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75:983-91.
6. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006306.
7. Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AA, Pani PP, Silva de Lima M, Soares B, Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006754.
8. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD002950.
9. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003352.
10. Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capella D. Efficacy of Psychostimulant Drugs for Cocaine Dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD007380.
11. Byrne SA, Petry NM. Concurrent Alcohol Dependence Among Methadone-Maintained Cocaine Abusers Is Associated With Greater Abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2011;19:116-22.

Nützliche Websites

<http://www.kokainbehandlung.ch/>

IV 7.5 Cannabis

Cannabisgebrauch hat keinen unmittelbaren Einfluss auf die Outcome-Grössen einer SGB [1], verringert jedoch die Plasmakonzentration von Methadon [2]. Es liegen keine Interventionsstudien mit SGB-Patienten vor. Psychotherapeutische Verfahren sind im Allgemeinen wirksam zur Reduktion des Cannabisgebrauchs, haben jedoch eine geringe Nachhaltigkeit; kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze sind der Kurzintervention überlegen [3]. Pharmakologische Verfahren haben experimentellen Status. Am aussichtsreichsten erscheinen CB-Rezeptor-agonistische Substitutionsansätze, ähnlich wie beim Nikotin [4], die Effektivität anderer Ansätze ist nicht belegt [5].

Referenzen

1. Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction*. 2003;98:269-79.
2. Hallinan R, Crettol S, Agho K, Attia J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Déglon JJ, Byrne A, Ray J, Somogyi AA, Eap CB. Cannabis and benzodiazepines as determinants of methadone trough plasma concentration variability in maintenance treatment: A transnational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1113-20.
3. Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005336.
4. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116:142-50.
5. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng W, Levin FR. A Preliminary Trial: Double-Blind Comparison of Nefazodone, Bupropion-SR and Placebo in the Treatment of Cannabis Dependence. *Am J Addict*. 2009;18:53-64.

IV 7.6 Benzodiazepine BZD (inklusive Z-Substanzen)

Viele SGB-Patienten erhalten BZD verschrieben, in der Regel zur Behandlung von Ängsten, Schlafstörungen oder zur Substitution einer BZD-Abhängigkeit, im Sinne eines «Maintenance treatment» [1,2,3]. Die Verordnung erfolgt trotz der bekannten Risiken von kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere mnesticen Störungen, Unfällen, Überdosierungen und Abhängigkeit [3,4]. Nicht verschriebener BZD-Gebrauch ist ebenfalls häufig [5]. Er kann teils als Selbstmedikation verstanden werden [6,7] und kann mit der subjektiven Einschätzung adäquater Substitutionsdosierung im Zusammenhang stehen [8].

Eine relativ kleine Gruppe entwickelt eine schwere BZD-Abhängigkeit mit Einnahme von zum Teil grotesk hohen Dosen und entsprechend schweren kognitiven Beeinträchtigungen. Die Behandlung dieser Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar [9].

Untersuchungen belegen, dass der BZD-Konsum mit einem ungünstigeren Verlauf der SGB assoziiert ist [3,4,12]. Der kausale Zusammenhang ist umstritten, da diese Patienten im Allgemeinen schwerer krank sind (tieferes soziales Niveau, häufiger polytoxikomanes Konsummuster, mehr und schwerere somatische und psychische komorbide Störungen) [3,10].

Der Abbau von BZD-Gebrauch erfolgt am besten mittels einer graduellen Dosisreduktion kombiniert mit psychotherapeutischer Unterstützung, für alternative pharmakologische Möglichkeiten gibt es kaum Evidenz [11]. Über den Langzeiteffekt stationärer BZD-Entzüge existiert nur eine kleine Studie, die keinen nachhaltigen Effekt auf den längerfristigen BZD-Beigebrauch zeigt [12]. Für BZD gebrauchende SGB-Patienten, die über

lange Zeit keinen Erfolg mit der Reduktion ihres Konsums haben, wird ein Substitutionsansatz vorgeschlagen [9]. Letztere Empfehlung basiert auf theoretischen Überlegungen und einer sehr breiten klinischen Erfahrung von Zentren und niedergelassenen Ärzten, die hierfür meistens Benzodiazepine mit einer langen Halbwertszeit einsetzen. Klinische Studien zur Benzodiazepinsubstitution fehlen.

Referenzen

1. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90:203-9.
2. Aeschbach Jachmann C, Jagsch R, Winklbaier B, Matzenauer C, Fischer G. Office-based treatment in opioid dependence: A critical survey of prescription practices for opioid maintenance medications and concomitant benzodiazepines in Vienna, Austria. *Eur Addict Res.* 2008;14:206-12.
3. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schafer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112:226-33.
4. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis.* 2008;27:37-48.
5. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry.* 2011;11:90.
6. Elsner H. «Beigebrauch» von Benzodiazepinen in der Methadonsubstitution: medizinisch korrekte Selbstmedikation gegen die Methadonassoziierten Schlafstörungen? *Suchttherapie.* 2006;7:8-12.
7. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19:581-8.
8. Heikman PK, Ojanpera IA. Inadequate dose of opioid-agonist medication is related to misuse of benzodiazepines. *Addict Disord Treat.* 2009;8:145-53.
9. Liebrecht M, Boesch L, Stohler R, Cafilisch C. Agonist substitution-a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction.* 2010;105:1870-4.
10. Vogel M, Dürsteler-Macfarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, Wiesbeck GA. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Dependence.* 2011;119:93-8.
11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD YR. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction.* 2009;104:13-24.
12. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26:404-11.

IV 7.7 « Partydrogen »

Diese Substanzgruppe ist heterogen (MDMA und verwandte Stoffe, Amphetamin, Methamphetamin, GHB, «Research chemicals» u.a.) und hat eine geringe Prävalenz bei substituierten Opioidabhängigen [1] und ist wenig untersucht. Spezifische Studien über Interaktionen sind ausstehend. Vor allem bei Amphetamin und Methamphetamin wird eine Verbesserung allfälliger Nebenwirkungen der Substitutionsmittel und des Benzodiazepinbeigegebrauchs beschrieben (Müdigkeit, kognitive Einbußen, Libidominderung). Von einer bedeutenden kardialen und hepatischen Belastung ist auszugehen [2-5].

Referenzen

1. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *Int J Legal Med.* 2010;124:499-503.
2. Dawson P, Moffatt JD. Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: Lessons from the past. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. [Epub ahead of print].
3. Carvalho M, Pontes H, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11:476-95.
4. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:129-33.
5. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:41.

Empfehlungen

Allgemein

- ➔ Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Sicherheit bildet zusätzlicher Konsum psychotroper Substanzen zu Opioiden keine Kontraindikation zur Aufnahme oder Weiterführung einer SGB [GCP].
- ➔ Zusätzlicher Substanzkonsum soll vor und während der SGB erfragt und thematisiert werden und auch als Indiz für das Vorliegen weiterer psychischer Störungen und deren adäquate Behandlung dienen [GCP].
- ➔ Der Patient soll über die medizinischen Aspekte und Risiken seines Substanzgebrauchs und der Behandlungsmöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden [GCP].
- ➔ Insbesondere bei zusätzlichem Opioid- und Kokainkonsum unter Substitution ist zu prüfen, ob die Substitutionsdosierung adäquat hoch ist [A].
- ➔ Als Behandlungsoptionen stehen, unter Berücksichtigung von Interaktionen mit der Substitution, dieselben Methoden zur Verfügung, die für die Therapie beim Monokonsum der jeweiligen Substanz entwickelt wurden. Die Festlegung der Behandlungsstrategie soll gemeinsam mit dem Patienten (Shared decision making) erfolgen [GCP].
- ➔ Obschon bei der gleichzeitigen Einnahme von sedierenden Substanzen (Alkohol, Benzodiazepine) die atemdepressiven Effekte zunehmen, lassen sich aus der Literatur keine Empfehlungen zu einer Reduktion des Substitutionsmedikamentes ableiten (z.B. Alkoholpromille abhängige Dosierung) [C].
- ➔ Bei regelmässiger Einnahme von Stimulantien sind klinische Kontrollen von Herz und Leber ratsam [GCP].

Benzodiazepine (BZD)

- ➔ In der Behandlung von psychischen oder somatischen Störungen, speziell in Krisensituationen und bei Schlafstörungen unter SGB, sollen generell die üblichen medizinischen Kriterien angewandt werden, das heisst, es kann auch der Einsatz eines BZD indiziert sein [B].
- ➔ Bei vorbestehendem BZD-Konsum muss geprüft werden, ob eine Indikation für BZD gegeben ist und eine Verschreibung sinnvoll erscheint [C].
- ➔ Ist der BZD-Konsum als Selbstmedikation einer Depression oder Angststörung zu verstehen, kann ein Wechsel auf ein Antidepressivum oder ein anderes Anxiolytikum mit gleichzeitigem Ausschleichen des BZD versucht werden [C].
- ➔ Bei einer BZD-Abhängigkeit kann eine kontrollierte Dosisreduktion (eventuell unter Schutz eines Antiepileptikums) zum Erfolg führen [C].
- ➔ Falls eine vollständige BZD-Abstinenz nicht gelingt, kann eine BZD-Substitution zur Schadenminderung angezeigt sein [C].
- ➔ Für die Substitution wird die Einstellung auf ein BZD mit relativ langsamem Wirkungseintritt und einer mittellangen bis langen Halbwertszeit empfohlen [C].
- ➔ Die kontrollierte Abgabe der verordneten BZD-Medikation (ob symptomatisch, therapeutisch oder zur Substitution), gekoppelt an die Opioidsubstitution, kann sinnvoll sein [GCP].
- ➔ Da BZD als psychotrope Substanzen gesetzlich den Betäubungsmittel gleich gestellt sind und die Dosen in einer BZD-Substitution in der Regel den registrierten Dosisbereich übersteigen, ist die Einholung einer kantonalen Bewilligung zu empfehlen [GCP].
- ➔ Die verstärkte sedative und atemdepressive Wirkung einer Kombination von BZD mit Opioiden und Alkohol muss berücksichtigt werden [B].

IV 8 Therapieelemente der SGB zusätzlich zur Substitution

Nachdem sich über Jahrzehnte die Behandlung von opioidabhängigen Menschen verstärkt nur auf die suchtspezifischen Aspekte konzentrierte, wurde zunehmend erkannt, dass die meisten Betroffenen an weiteren psychischen Störungen und intermittierend an akuten oder chronischen somatischen Erkrankungen leiden sowie soziale Probleme oder Defizite aufweisen. Oft liegt eine Kombination der drei Problemfelder vor. Auch stellte sich heraus, dass sich die meisten Komorbiditäten gleich oder ähnlich behandeln lassen, wie bei nicht abhängigen Patienten. Opioidabhängigkeit als solche stellt, ausser bei gravierenden negativen pharmakologischen Interaktionen, keine Kontraindikation für medizinisch notwendige Behandlungen dar, seien es somatisch oder psychiatrisch/psychotherapeutisch ausgerichtete Therapien. Ebenso muss die Wichtigkeit der sozialen Unterstützung im Rahmen einer SGB betont werden. Die Beurteilung der individuellen Gesamtsituation muss zum optimalen Therapieangebot führen.

IV 8.1 Allgemeinmedizinische Aspekte

Die allgemeininternistische Versorgung nimmt aufgrund der vermehrten chronischen somatischen Komorbiditäten bei Personen in SGB [1] einen wichtigen Stellenwert ein, sind doch diese chronischen Krankheiten immer häufiger der limitierende Faktor für die Lebenserwartung [2,3,4]. Optimalerweise erfolgt die hausärztliche Grundversorgung aber auch die spezialisierte Versorgungsangebote wie z.B. die HIV- oder Hepatitis C-Therapie an derselben Stelle wie die SGB oder ist eng mit dieser koordiniert.

Referenzen

1. Bruggmann P, Kormann A, Meili D. Heroin substitution: an exception or an expanded feasibility for providing hepatitis treatment to drug users? *Hot Topics in Viral Hepatitis*. 2009;13:27-33.
2. Randall D, Degenhardt L, Vajdic CM, Burns L, Hall WD, Law M, Butler T. Increasing cancer mortality among opioid-dependent persons in Australia: a new public health challenge for a disadvantaged population. *Aust N Z J Public Health*. 2011;35:220-5.
3. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
4. McDonald S, Hutchinson S, Bird S, Robertson C, Mills P, Graham L, Dillon J, Goldberg D. The growing contribution of hepatitis C virus infection to liver-related mortality in Scotland. *Eurosurveillance*. 2010;15.

IV 8.1.1 Impfungen

Grundlagen

Injizierende Drogenabhängige sind die Hauptrisikogruppe für durch Blut übertragene virale Erkrankungen [1]. Hepatitiden tragen dabei wesentlich zur erhöhten Mortalität von Drogenabhängigen bei [2,3,4]. Während für HIV und HCV keine Impfungen bestehen, kann das Infektions- und Erkrankungsrisiko durch eine Hepatitis B Impfung gesenkt werden. Die Impffresponseraten sind bei dieser Population gering [5], jedoch scheinen die Patienten auch ohne nachweisbaren anti-HBs Antikörper vor der Entwicklung einer chronischen Hepatitis B geschützt zu sein [6]. Da bei dieser Patientengruppe zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit HAV besteht, wird bei fehlenden Antikörpern gegen diese Viren die kombinierte Hepatitis A und B Impfung empfohlen [7]. Die kombinierte Impfung wird bei Drogenabhängigen nur nach vorgängig eingeholter Kostengutsprache beim Vertrauensarzt durch die Krankenversicherung übernommen.

Invasive Pneumokokken-Infektionen stellen für Patienten mit chronischen (Organ-)Erkrankungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar, das mittels Impfung teilweise gesenkt werden kann [8].

Empfehlungen

- Der Impfstatus soll zu Beginn der SGB kontrolliert und die Impfungen aktualisiert werden. Impfungen gegen Hepatitis A und B werden bei fehlenden Antikörpern bei Drogenabhängigen empfohlen [B].
- Auch bei einer bestehenden Hepatitis C ist eine Hepatitis A- und B-Impfung zu empfehlen [B].
- Für Patienten mit chronischen Lungen-, Herz- oder Lebererkrankungen wird eine einmalige Pneumokokken-Impfung empfohlen [C].
- Für Patienten mit HIV-Infektion, Asplenie oder chronischer Niereninsuffizienz wird eine Pneumokokken-Impfung alle 5 Jahre empfohlen [GCP].
- Eine systematische jährliche Grippeimpfung ist bei chronischen somatischen Erkrankungen empfehlenswert [C].

Referenzen

1. Marufu M, Williams H, Hill SL, Tibble J, Verma S. Gender differences in hepatitis C seroprevalence and suboptimal vaccination and hepatology services uptake amongst substance misusers. *J Med Virol.* 2012;84:1737-43.
2. Soyka M. Sicherheitsaspekte in der Methadonsubstitution - Teil 1: Rechtliche Rahmenbedingungen, Mortalität, aktuelle Ergebnisse der Therapieforschung. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis.* 2008;10:7-27.
3. Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction.* 2011;106:2186-92.
4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M, Kowalska J, Ledergerber B; the Swiss HIV Cohort Study (SHCS), Schmid P, Schultze D, Schöni-Affolter F, Schüpbach J, Speck R, Taffé P, Tarr P, Telenti A, Trkola A, Vernazza P, Weber R, Yerly S. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2012;. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x.
5. Hagedorn HJ, Rettmann NA, Dieperink EW, Durfee J, Aqel B. Antibody response to hepatitis B vaccine in substance use disorder patients. *Drug Alcohol Depend.* 2010;107:39-43.
6. Mössner BK, Skamling M, Jørgensen TR, Georgsen J, Pedersen C, Christensen PB. Decline in hepatitis B infection observed after 11 years of regional vaccination among Danish drug users. *J Med Virol.* 2010;82:1635-9.
7. Felsen UR, Fishbein DA, Litwin AH. Low rates of hepatitis A and B vaccination in patients with chronic hepatitis C at an urban methadone maintenance program. *J Addict Dis.* 2010;29:461-5.
8. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000422.

IV 8.1.2 HIV- und Hepatitis C-Behandlung

Grundlagen

HIV- und Hepatitis C-Infektionen treten bei Opioidabhängigen gehäuft auf. Die Durchführung der antiviralen Therapie erfolgt bei Drogenkonsumenten gleich wie bei Nicht-Drogenabhängigen, wobei zusätzlich zum Ziel eines Therapieerfolges praktische Aspekte wie eine nur einmal tägliche Dosierung – allenfalls unter Sichteinahme (directly observed therapy, DOT) oder prioritär die Vermeidung von Resistenzen in den Vordergrund rücken können. Bei der Behandlung von Komorbiditäten sind integrierte Versorgungskonzepte sowie eine multidisziplinäre Zusammenarbeit anzustreben [1,2]. Der Behandlungserfolg Opioidabhängiger ist mit dem der Nicht-Drogenabhängigen vergleichbar [3-6]. Alkohol und i.v. Drogenkonsum sind keine Kontraindikationen per se für eine antivirale Therapie [7,8,9]. Hier muss die Indikation auf individueller Ebene nach Massgabe der Adhärenz, vorhandener Risiken von Interaktionen und der Unterstützungsmöglichkeiten gestellt werden.

Empfehlungen

- Die Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Kontrolle soll durch einen in HIV-Infektion oder Hepatitis C erfahrenen Arzt oder in Zusammenarbeit mit einem Infektiologen/Hepatologen erfolgen [C].
- Die antivirale Therapie soll wenn immer möglich in die Substitutionstherapie integriert und im multidisziplinären Setting durchgeführt werden [C].
- Die komplexe Therapie von HIV/HCV koinfizierten Drogenpatienten ist von infektiologisch sehr erfahrenen Ärzten durchzuführen [B].

IV 8.1.2.1 Spezielles zur HIV-Behandlung

Grundlagen

Die Prävalenzrate der HIV-Infektion bei substituierten Patienten liegt zwischen 5% und 35%. Zahlreiche HIV-Medikamente beeinflussen den Metabolismus von Methadon, Buprenorphin wird einzig durch Atazanavir beeinflusst. Weder Methadon noch Buprenorphin haben ihrerseits einen relevanten Einfluss auf die Verstoffwechslung der HIV-Medikamente [10,11]. Die konsequente regelmässige Einnahme der HIV-Medikation ohne Auslassen von Einzeldosen ist wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen bei Therapieunterbrüchen äusserst wichtig.

Empfehlungen

- Bei fraglicher Zuverlässigkeit ist eine tägliche Abgabe der HIV-Medikamente unter Sicht (directly observed therapy, DOT) gekoppelt an die Substitutionsmedikation zu prüfen [B].
- Unter vielen Medikamentenkombinationen ist eine Steigerung der Methadondosis notwendig [B].
- Eine Aufteilung der Methadondosis auf zwei Einnahmen pro Tag kann in diesen Fällen sinnvoll sein. Die Methadondosis richtet sich nach der klinischen Symptomatik [C].
- Bei Wechsel der HIV-Medikation oder bei deren Absetzen muss die Methadondosis vor allem wegen der Gefahr der Überdosierung überprüft werden [C].

Nützliche Websites

EACS Guidelines für die Behandlung von erwachsenen HIV-Infizierten:

http://www.europeanaidsclinicalociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41

<http://www.hiv-druginteractions.org/>

<http://www.hiv.ch/>

IV 8.1.2.2 Spezielles zur Hepatitis C-Behandlung

Grundlagen

Unter Drogenabhängigen ist die chronische Hepatitis C eine der häufigsten chronischen somatischen Erkrankungen. Die Prävalenzrate in der Schweiz beträgt 57% [12,13]. Hepatitis C bedingte Morbidität und Mortalität steigen [14,15,16], doch die Anzahl der behandelten Drogenkonsumierenden ist tief [17,18]. Die Hepatitis C Therapie bei Drogenkonsumenten ist trotz hoher Kosten gemessen an den Folgen einer Nicht-Behandlung kosteneffizient [19] und hat einen relevanten Effekt auf die Prävalenz [20]. Die Therapiedauer und die

Kombination der zur Verfügung stehenden Hepatitis C Medikamente richten sich einerseits nach dem Genotyp und andererseits nach den Ansprechraten unter Therapie [21]. Die Heilungsraten liegen zwischen 50% und 90% [3]. Abheilen einer Hepatitis C führt jedoch nicht zu einer schützenden Immunität für weitere HCV-Infektionen [22,23,24]; darüber sind die Patienten vor der antiviralen Therapie entsprechend zu informieren.

Empfehlungen

- ➔ Die Therapie von Hepatitis C ist sowohl aus epidemiologischen Gründen als auch aus Sicht der öffentlichen Gesundheit bei jedem drogenabhängigen Hepatitis C Patienten in Betracht zu ziehen. Vor Behandlungsaufnahme soll möglichst ein stabiler psychischer und physischer Zustand erreicht werden [B].
- ➔ Eine sichere Kontrazeption bei Mann und Frau ist notwendig [C].
- ➔ Alle Patienten müssen vor der Therapie über die Reinfektionsgefahr aufgeklärt werden [B].
- ➔ Anpassungen der Substitutionsdosis können vor allem in der Initialphase der Therapie notwendig sein (Mechanismus unbekannt, Interaktionen von Interferon und Ribavirin mit Methadon und Buprenorphin sind nicht beschrieben) [C].
- ➔ Hepatitis C-Therapien sollen nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden [GCP].

Referenzen

1. Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, Gallagher L, Storms M, Raffa JD, DeVlaming S, Duncan F, Conway B. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:270-7.
2. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, Parish B, Burke T, Pak W, Dunkelberg J, Kistin M, Brown J, Jenkuskys S, Komaromy M, Qualls C. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364:2199-207.
3. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis*. 2009;49:561-73.
4. Wilkinson M, Crawford V, Tippet A, Jolly F, Turton J, Sims E, Hekker M, Dalton J, Marley R, Foster GR. Community-based treatment for chronic hepatitis C in drug users: high rates of compliance with therapy despite ongoing drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:29-37.
5. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:38-45.
6. Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat*. 2010;38:338-45.
7. Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, Meili D. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat*. 2008;15:747-52.
8. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110:167-71.
9. Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, Georgiou E, Manesis E, Tzourmakliotis D, Archimandritis AJ. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2010;30:1454-60.
10. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010;376:367-87.
11. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict*. 2010;19:2-3.
12. Schulthess K. Versorgungsqualität von opioidsubstituierten Patienten mit chronischer Hepatitis C – Eine Querschnitt-Studie im Kanton Zürich. Inauguraldissertation Med. Fakultät der Universität Zürich; 2011.
13. Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioidsusstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum*. 2007;7:916-9.
14. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
15. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*. 2011;31:331-9.
16. John-Baptiste A, Varenbut M, Lingley M, Nedd-Roderique T, Teplin D, Tomlinson G, Daiter J, Krahn M. Treatment of hepatitis C infection for current

or former substance abusers in a community setting. *J Viral Hepat.* 2009;16:557-67.

17. Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, Kvasery R, Kirk GD, Vlahov D, Strathdee SA, Thomas DL. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health.* 2008;33:126-33.
18. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kraiden M, Kerr T, Fischer B, Tyndall MW. Low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based study of inner city residents. *J Viral Hepat.* 2009;16:352-8.
19. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology.* 2012;55:49-57.
20. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54:1137-44.
21. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.
22. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend.* 2008;93:148-54.
23. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Kraiden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1281-4.
24. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA; ATAHC Study Group. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology.* 2012;55:1058-69.

Nützliche Websites

SASL Guidelines für die HCV Genotyp 1 Therapie: <https://sasl.unibas.ch/guidelines/smw-2012-13516.pdf>

EASL Guidelines zum Management der HCV-Infektion: http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline

IV 8.1.3 Schmerztherapie

Grundlagen

Ein hoher Prozentsatz Opioidabhängiger leidet unter chronischen Schmerzen. Langzeitmedikation mit Opioiden führt häufig zu einer Hyperalgesie und zu einer Kreuztoleranz für die analgetische Wirkung anderer Opioide [1]. Methadon und Buprenorphin entfalten bei Langzeitgabe in der zur Substitution 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. Schmerz hat einen starken antagonistischen Opioideneffekt, 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.

Empfehlungen

- ➔ Gleich wie bei nicht Abhängigen empfiehlt es sich, bei substituierten Patienten das WHO Stufenschema zur Schmerztherapie anzuwenden [C].
- ➔ 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 [C].
- ➔ Die Substitutionsdosierung soll beibehalten werden. Entzugssymptome erhöhen die Schmerzempfindlichkeit [C].
- ➔ Bei chronischen Schmerzzuständen sind Opioide mit langer Halbwertszeit vorzuziehen. Methadon in fixen, fraktionierten Dosen zeigt in teilweise sehr hoher Dosierung die besten Resultate [C].

- ➔ Eine Kombination von Methadon zur Substitution und Morphin zur Schmerzbekämpfung ist grundsätzlich möglich [C].
- ➔ Aufgrund der Verdrängung am MOR ist bei Verabreichung von Opioid-Analgetika unter Buprenorphin-substitution Zurückhaltung geboten, sie ist aber nicht kontraindiziert. Eine Umstellung auf Methadon ist möglich [C].
- ➔ Bei Leberschäden ist auf die Hepatotoxizität von Paracetamol zu achten, sowie generell auf das erhöhte Ulcusrisiko unter NSAR [B].
- ➔ Antidepressiva und Antikonvulsiva können als adjuvante Medikation in Betracht gezogen werden [B].

Referenzen

1. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain.* 2012;13:401-9.

IV 8.2 Psychische und soziale Aspekte

Grundlagen

Psychiatrische Doppeldiagnosen, definiert als Komorbidität von Störungen durch Substanzkonsum und weiteren psychischen Störungen (Depression, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, Traumata u.a.) sind häufig [1]. Die zusätzlichen psychischen Störungen können der Abhängigkeit zu Grunde liegen (Selbstmedikation, Affektsteuerung), Folge dieser sein oder unabhängig von ihr auftreten. Ursachen und Folgen lassen sich im längeren Verlauf oft nicht mehr differenziert zuordnen. Die Diagnosestellung ist schwierig und bei Opioidabhängigkeit häufig erst bei Erreichen einer gewissen Stabilität unter SGB oder während einer abstinenzorientierten Behandlung erkennbar. Das Risiko von Suizid ist bei Abhängigkeitsstörungen generell stark erhöht [2].

Im Laufe der Opioidabhängigkeit können sich komorbide psychische Störungen und soziale Problemstellungen verstärken, verringern oder neu entwickeln. Metaanalysen ergaben bisher keine Evidenz, dass standardisierte psychotherapeutische Verfahren (in der Literatur unter psychosoziale Therapien subsumiert) bessere Effekte hinsichtlich der Reduktion des Substanzkonsums oder der Verbesserung der psychischen Gesundheit erzielen als Standard-SGB, wobei die Autoren auf methodische Probleme hinweisen, die eine eindeutige Beurteilung erschweren [3,4].

Die breite Erfahrung mit SGB in der Schweiz lässt darauf schliessen, dass sich bei motivierten Patienten unter stabiler Substitution psychiatrische und psychotherapeutische Verfahren bei komorbiden psychischen Störungen ähnlich anwenden lassen wie bei nicht abhängigen Patienten mit analogen Diagnosen. Vertrauensbildung und motivierende Arbeit (Motivational Interviewing) kann die Voraussetzung für solche Interventionen fördern [5,6]. Die therapeutische Integration der Abhängigkeit und der psychischen Komorbidität verlangt pragmatische, individuelle Adaptionen der Behandlungsansätze [1]. Psychopharmakologische Behandlung kann, unter Berücksichtigung der pharmakologischen Interaktionen (CYP 450, QTc, etc.) mit Substitutionsmitteln, weiteren verordneten Medikamenten und illegal konsumierten Drogen, sinnvoll eingesetzt werden und eine effektive Wirkung zeigen [7].

Drogenkonsum und -abhängigkeit von illegalen Substanzen gehen oft mit komplexen sozialen Defiziten und Ausgrenzung einher (Arbeits- und Obdachlosigkeit, niederer Bildungsstand, Gewalt und Kriminalität, Prostitution, Schulden, Migration, Stigmatisierung, etc.), die möglicherweise einer vollständigen Genesung und Erreichung von Behandlungszielen entgegenstehen [8-11]. Drogenkonsum kann als Folge oder als Ursache der sozialen Ausgrenzung auftreten: Substanzmissbrauch kann zu einer Verschlechterung der Lebensbedingungen führen, andererseits können aber auch soziale Marginalisierungsprozesse Drogenkonsum auslösen.

Dennoch besteht zwischen Drogenmissbrauch und sozialer Ausgrenzung kein zwingender kausaler Zusammenhang: nicht jeder Suchtmittelkonsumierende ist sozial desintegriert [12].

Viele Opioidabhängige leben in einer labilen sozialen Situation, haben keine Arbeit und/oder Tagesstruktur, wenig stabile soziale Kontakte und Unterstützung oder eine unbefriedigende Wohnsituation. Die Gewährleistung von Grundbedürfnissen wie Ernährung, Wohnen und Abdeckung der basalen Lebenskosten ist oft Voraussetzung für die Durchführung einer SGB und erhöht die Retention [13-17].

Obligatorisch erklärte Zusatztherapien und soziale Interventionen ergeben keine Vorteile bezüglich Retention oder Adhärenz [4], können diese jedoch unter Umständen gefährden, wenn Patienten nicht gewillt sind, den vorgeschriebenen Anforderungen zu entsprechen [18].

Neue Studien zeigen, dass in den ersten Monaten der Behandlung die alleinige Verschreibung von Methadon hinsichtlich Reduktion des illegalen Substanzgebrauchs vom Erfolg her gleichwertig ist wie eine Substitution mit kombinierten, obligatorischen «psychosozialen» Begleitmassnahmen [19]. Generell liegen keine Erkenntnisse vor, die eine obligatorische Verknüpfung der Substitution mit weiteren medizinischen oder sozialen Interventionen rechtfertigen. Opioidabhängigen, die nicht in der Lage sind, weitere Unterstützung in Anspruch zu nehmen oder diese nicht wünschen (s. Kap. 14 *Ethik und internationales Menschenrecht*), sollte eine auf die pharmakologische Substitutionstherapie beschränkte Behandlung ermöglicht werden, soweit dies die medizinische Sicherheit erlaubt.

Zur Behandlung sozialer Probleme kann in Absprache mit der direkt betroffenen Person, der Einbezug von Familie und Betreuungsumfeld und deren Unterstützung sinnvoll sein, wobei geführte Selbsthilfegruppen und das Bereitstellen von Informationsmaterialien, oder wenn nötig individuelle Familienkonsultationen empfohlen werden [20].

Empfehlungen

- Psychische und soziale Probleme sollen bei Beginn einer Substitution und im Lauf der Behandlung gesucht und diagnostiziert werden [GCP]. Insbesondere ist auf das Vorliegen von Suizidalität zu achten [GCP].
- Zusätzlich zur Substitution soll den Patienten ein breites Angebot an psychiatrischer und sozialer Unterstützung offeriert oder der Zugang dazu vermittelt werden [GCP]. Auf eine optimale Koordination ist zu achten [GCP].
- Kleinere soziale Probleme sollen in Absprache mit dem Patienten durch den behandelnden Arzt direkt gelöst werden (z.B. Absprachen mit dem Arbeitgeber) [C].
- Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Interaktionen sowie des Nebenwirkungsspektrums gestalten sich psychiatrische/psychotherapeutische Behandlungen ähnlich wie bei nicht substanzabhängigen Patienten [GCP].

Referenzen

1. Moggi F. Behandlungsstrategien: Psychische Störungen und Sucht (Doppeldiagnosen). 2012: <http://neurologie-psychiatrie.universimed.com/artikel/behandlungsstrategien-psychische-st%C3%B6rungen-und-sucht-doppeldiagnosen>
2. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-81.
3. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(1):CD001088.
4. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD004147.
5. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD008063.
6. Lundahl B, Burke BL. The effectiveness and applicability of motivational interviewing: a practice-friendly review of four meta-analyses. *J Clin Psychol*. 2009;65:1232-45.
7. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, 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;12:160-187.
8. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Jahresbericht 2011: Stand der Drogenproblematik in Europa. Luxemburg, Amt für Veröffentlichungen der europäischen Union: http://www.dbdd.de/images/2011_Pressekonferenz/emcdda_ar_de.pdf
 9. Frischknecht U, Beckmann B, Heinrich M, Kniest A, Nakovics H, Kiefer F, Mann K, Hermann D. The vicious circle of perceived stigmatization, depressiveness, anxiety, and low quality of life in substituted heroin addicts. *Eur Addict Res*. 2011;17:241-9.
 10. Lloyd C. Sinning and Sinned Against: The Stigmatisation of Problem Drug Users. London, The UK Drug Policy Commission (UKDPC). Policy Report 2010. S1-74: <http://www.ukdpc.org.uk/publication/sinning-sinned-against-stigmatisation-problem-drug-users/>
 11. Miller CL, Fielden SJ, Tyndall MW, Zhang R, Gibson K, Shannon K. Individual and structural vulnerability among female youth who exchange sex for survival. *J Adolesc Health*. 2011;49:36-41.
 12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Social exclusion and reintegration – EMCDDA 2003 selected issue: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index34907EN.html>
 13. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*. 2010;45:2076-92.
 14. Kelly SM, O’Grady KE, Schwartz RP, Peterson JA, Wilson ME, Brown BS. The relationship of social support to treatment entry and engagement: The Community Assessment Inventory. *Subst Abus*. 2010;31:43-52.
 15. Bessant J, Coupland H, Dalton T, Maher L, Rowe J, Watts R. Heroin users, housing and social participation: attacking social exclusion through better housing. AHURI Final Report No. 42. 2003. Australian Housing and Urban Research Institute: <http://www.ahuri.edu.au/publications/projects/p30056/>
 16. Alves D, Costa AF, Custodio D, Natario L, Ferro-Lebres V, Andrade F. Housing and employment situation, body mass index and dietary habits of heroin addicts in methadone maintenance treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2011;13:11-4.
 17. Schwartz RP, Kelly SM, O’Grady KE, Mitchell SG, Brown BS. Antecedents and correlates of methadone treatment entry: A comparison of out-of-treatment and in-treatment cohorts. *Drug Alcohol Depend*. 2011;115:23-9.
 18. Peterson JA, Schwartz RP, Mitchell SG, Reisinger HS, Kelly SM, O’Grady KE, Brown BS, Agar MH. Why don’t out-of-treatment individuals enter methadone treatment programmes? *Int J Drug Policy*. 2010;21:36-42.
 19. Schwartz RP, Kelly SM, O’Grady KE, Gandhi D, Jaffe JH. Interim methadone treatment compared to standard methadone treatment: 4-Month findings. *J Subst Abuse Treat*. 2011;41:21-9.
 20. National Collaboration Centre for Mental Health. Drug misuse – Psychosocialinterventions. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, editor. [National Clinical Practice Guideline 51]. 2008. London, Alden Press: <http://publications.nice.org.uk/drug-misuse-psychosocial-interventions-cg51>

IV 8.2.1 ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung)

Einleitung

Der ADHS wird im Zusammenhang mit SGB ein gesondertes Unterkapitel gewidmet, weil diese psychische Störung heute bei Substanzabhängigen zu oft noch unerkant bleibt und weil die Behandlung der Störung primär die Verschreibung von als Betäubungsmittel klassifizierten Substanzen verlangt.

Grundlagen

Die Häufigkeit des persistierenden adulten ADHS bei Substanzabhängigen in SGB ist hoch (bis 25%) und geht mit verminderter Lebensqualität, erhöhter Komorbidität, höherem Schweregrad der Substanzstörung («addiction severity») und schlechterem Outcome einher [1,2]. Die Diagnostik der ADHS ist bei Vorliegen von Substanzstörungen nicht ganz einfach: Zum einen gibt es kein «beweisendes» diagnostisches Verfahren, ADHS ist grundsätzlich eine phänomenologische Diagnose und die Diagnose muss klinisch unter Einbezug aller verfügbaren Quellen (Kindheitsanamnese, Berichte von engen Verwandten, strukturierte Interviews, Fragebögen etc.) gestellt werden. Zum anderen können die Symptome der ADHS durch Symptome des Substanzgebrauchs überlagert sein.

Die ADHS-Therapie der ersten Wahl bei Erwachsenen mit Suchtproblemen ist gleich wie bei Patienten ohne Suchtprobleme: die Pharmakotherapie mit Stimulanzien, d.h. Amphetamine, Methylphenidat und Modafinil. Manchmal kann mit einer solchen Verschreibung der problematische Beikonsum weiterer psychotroper Substanzen günstig beeinflusst werden. Allerdings ist das Risiko des Missbrauchs der Medikation bei Vorliegen von Substanzproblemen erhöht, jedoch kann diesem mit einer gut strukturierten Behandlung vorgebeugt

werden [3]. Bringt die Stimulanzienbehandlung nicht den gewünschten Erfolg, kann sie abrupt ohne wesentliche Entzugssymptome abgesetzt werden. Als second-line Therapeutika kommen Atomotexin (registriert als second-line ADHS-Behandlung im Kindesalter), trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin, Bupropion und Clonidin in Frage, wobei diese Medikamente bezüglich ADHS-Symptomatik weniger wirksam sind als Stimulanzien. Nicht pharmakotherapeutische Verfahren können im Einzelfall nützlich sein [4].

Amphetaminhaltige Präparate werden im Schweizer Kompendium nicht mehr geführt, bleiben jedoch verschreibbar und können importiert (Import aus EU Ländern, USA und Kanda) oder als Magistralrezeptur hergestellt werden (Import aufwändig, zu beachten auch gesetzliche Bestimmungen zu off-label use von Betäubungsmitteln!). Von den erhältlichen Methylphenidaten haben einzig Concerta® und Focalin® (Dexmethylphenidat) eine Zulassung zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter, jedoch mit Limitation und niedrigem Dosisbereich. Alle anderen aufgeführten Medikamente zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter können nur im «Off-Label-Use» verschrieben werden.

Kinder mit ADHS haben unbehandelt und wenn die Behandlung mit Stimulanzien erst spät erfolgt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späteren Substanzabhängigkeit.

Stimulanzienbehandlung im Kindesalter erhöht dieses Risiko nicht, die so behandelten Kinder haben das gleiche Risiko wie die Normalbevölkerung [3].

Patienten in einer SGB gelten als Betäubungsmittelabhängige, deshalb muss bei einer Verschreibung von Methylphenidat oder Amphetamin an sie gleich wie für die SGB eine kantonale Bewilligung eingeholt werden.

Empfehlungen

- ➔ Die Verschreibung von Methylphenidat ist bei abgesicherter ADHS-Diagnose auch bei erwachsenen Substanzabhängigen angezeigt. Zu beachten sind die unterschiedlichen registrierten Indikationen der Methylphenidate im Kompendium und die Limitationen in der Spezialitätenliste [B].
- ➔ Bei ungenügender Wirksamkeit von Methylphenidat kann der Einsatz von Amphetaminen (z.B. Dexamphetamin) erwogen werden (Cave: Aufwand!) [GCP].
- ➔ Bei einer Verschreibung von Methylphenidat oder Amphetamin an Patienten in einer SGB ist die kantonale Bewilligungspflicht der Stimulantien zu beachten [GCP].

Referenzen

1. Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict.* 2009;18:470-80.
2. Kolpe M, Carlson GA. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on methadone treatment outcome. *Am J Addict.* 2007;16:46-8.
3. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: Treatment Considerations. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 May 8. [Epub ahead of print].
4. Mariani JJ, Levin FR. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict.* 2007;16 Suppl 1:45-54.

IV 9 Beendigung der Substitutionsmedikation

Grundlagen

Pro Jahr erreicht nur eine geringe Prozentzahl der Opioidabhängigen eine dauerhafte Abstinenz. Rückfälle in den illegalen Opioidkonsum nach Beendigung einer SGB sind sehr häufig (Rückfälle gehören zur Diagnose einer Abhängigkeit) und die Mortalität ist dabei erheblich [1].

Der Erfolg eines Entzugs von der Substitutionsmedikation kann durch eine intensive Betreuung verbessert werden (regulärer Abschluss, Compliance, Follow-up) [2].

Empfehlungen

- Der Abstinenzwunsch der Patienten muss ernst genommen werden. Gemeinsam mit den Patienten muss abgeklärt werden, was die zugrundeliegenden Motive sind (Eigenmotivation, realistische oder unrealistische Hoffnungen, Druck der Umgebung) [GCP]. Die Vor- und Nachteile einer Substitution sollen im Verlauf der Behandlung immer thematisiert werden [GCP].
- Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls und die damit einhergehenden erheblichen Risiken müssen genau erörtert werden (Toleranzverlust und damit erhöhte Gefahr einer tödlichen Überdosierung). Gegenüber dem Beenden einer SGB ist deshalb Vorsicht geboten [A].
- Durch Ausschleichen der Substitutionsmedikamente können Entzugssymptome verhindert werden [B].
- Das Ausschleichen soll langsam erfolgen (über Wochen bis Monate) und soll gestoppt oder abgebrochen werden, wenn sich Zeichen einer erneuten Destabilisierung einstellen (erneuter zusätzlicher Substanzkonsum). Eine Erhöhung der Dosis des Substitutionsmittels kann wieder notwendig werden [GCP].

Referenzen

1. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102:1954-9.
2. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD005031.

IV 9.1 Methadon

Grundlagen

Durch kontinuierliche Reduktion der täglichen Dosis und wenn diese Reduktion nicht zu schnell erfolgt, lässt sich ein Entzug der methadongestützten Substitution ohne Auslösen von schwerwiegenden Entzugssymptomen ohne weiteres ambulant durchführen. Der gewählte Reduktionsalgorithmus hat keinen Einfluss auf das subjektive Empfinden der Patienten, wenn für die Beendigung Monate veranschlagt werden [1,2].

In der klinischen Praxis erweisen sich hin und wieder die letzten Milligramme als besonders schwierig abzusetzen. In dieser Situation kann es günstig sein, eine Umstellung auf Buprenorphin vorzunehmen, was dann einfacher zu beenden ist [3].

Empfehlungen

- Die tägliche Methadondosis kann wöchentlich ohne Probleme um 5 mg reduziert werden. Bei Tagesdosen unter 20–30 mg sind kleinere wöchentliche Dosisschritte empfehlenswert [GCP].
- Die Entzüge können auch langsamer oder schneller erfolgen [GCP].
- Erweisen sich die letzten Milligramme Methadon als Hürde, kann eine Umstellung auf Buprenorphin erfolgen, das leichter abzusetzen ist [GCP].

Referenzen

1. Dawe S, Griffiths P, Gossop M, Strang J. Should opiate addicts be involved in controlling their own detoxification? A comparison of fixed versus negotiable schedules. *Br J Addict.* 1991;86:977-82. Erratum in: *Br J Addict* 1992;87:1221.
2. Strang J, Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. *Addict Behav.* 1990;15:541-7.
3. Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:188-92.

IV 9.2 Buprenorphin

Grundlagen

Auch wenn abruptes Absetzen von Buprenorphin häufig ohne schwerwiegende Entzugssymptome einhergeht, ist langsames Ausschleichen der Substitution mit besseren Resultaten verbunden [1]. Die Hauptproblematik beim Buprenorphin ist nicht die Frage, wie man mit dem Buprenorphin wieder aufhört, sondern wie bringt man die Patienten dazu, genügend lange in der Substitutionsbehandlung zu bleiben [2].

Empfehlungen

- ➔ Die Buprenorphindosis kann wöchentlich um die Hälfte reduziert werden (exponentielles Ausschleichen). Ein lineares Ausschleichen ist auch möglich (z.B. Reduktion um 2 mg pro Woche) [C].
- ➔ Wegen der langen Rezeptorbindung wäre sogar ein abruptes Absetzen auch von höheren Dosen ohne erhebliche Entzugssymptome möglich [B].
- ➔ Es empfiehlt sich, die Entzugsdauer mit den Patienten auszuhandeln [C].

Referenzen

1. Katz EC, Schwartz RP, King S, Highfield DA, O'Grady KE, Billings T, Gandhi D, Weintraub E, Glovinsky D, Barksdale W, Brown BS. Brief vs. extended buprenorphine detoxification in a community treatment program: engagement and short-term outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35:63-7.
2. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction.* 2009;104:1193-200.

IV 10 Opioidgestützter Entzug

Opiatabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung mit einem hohen Rückfallrisiko. Patienten müssen vor Beginn einer Entzugsbehandlung über die Risiken eines Rückfalls (Toleranzverlust und Gefahr einer tödlichen Intoxikation bei erneutem Opiatkonsum) eingehend informiert werden [1]. Das Vorgehen bei einem Rückfall sollte detailliert vorbesprochen und vereinbart werden. Während und nach Entzug sollten Patienten engmaschig begleitet werden, um bestenfalls vor oder möglichst kurz nach erfolgtem Rückfall stabilisierende Massnahmen, z.B. Einleitung einer SGB, treffen zu können.

Zur Durchführung einer Entzugsbehandlung bei Heroinabhängigkeit hat sich der Einsatz von Methadon und Buprenorphin bewährt, die Durchführung ist in den meisten Fällen im ambulanten Setting möglich. In einer Metaanalyse erweisen sich beide Substanzen als vergleichbar effektiv. Unter Buprenorphin wurden dabei tendenziell weniger Entzugserscheinungen festgestellt [2,3]. Ein buprenorphingestützter Entzug kann in 5 Tagen durchgeführt werden, wobei der Beginn mit hohen Dosen (16mg) und einem konsekutiven Abbau vorteilhaft scheint. Im Falle eines Methadon-gestützten Heroinentzugs wird mit einer Dauer von 20-30 Tagen gerechnet, mit initialen Methadon-Dosierungen zwischen 15 und 60 mg [4].

Empfehlungen

- ➔ Vor Durchführung einer Entzugsbehandlung muss eine eingehende Instruktion des Patienten über die Gefahren einer Überdosierung bei einem Rückfall in den Heroinkonsum erfolgen, das Prozedere bei einem Rückfall sollte mit dem Patienten vorbesprochen werden [A].
- ➔ Für die Entzugsbehandlung bei Heroinabhängigkeit sind Methadon und Buprenorphin vergleichbar effektiv [A].
- ➔ Ein buprenorphingestützter Entzug ist schneller und mit weniger Entzugssymptomen im Verlauf durchführbar [B].

Referenzen

1. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102:1954-9.
2. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002025.
3. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77:71-9.
4. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003409.

V Spezielle Behandlungsaspekte und spezifische Patientengruppen

V 1 Genderaspekte

Grundlagen

In Bezug auf Abhängigkeiten bestehen Unterschiede zwischen Männern und Frauen, in biologischer wie auch psychologischer und sozialer Hinsicht. Frauen können aufgrund ihres Metabolismus schon von wesentlich geringeren Substanzdosen abhängig werden; sie zeigen häufiger Angststörungen, Depressionen, Essstörungen und Erfahrungen des sexuellen Missbrauchs. Sie sind auch häufiger mit HIV und HCV infiziert. Ihre Bedürfnisse in der Betreuung sind anders, teilweise auch aufgrund ihrer Erziehungsverantwortung. Jedoch fehlen Daten, wie eine optimale «genderspezifische» Betreuung zu organisieren wäre [1].

Neuere Studien weisen darauf hin, dass es bei den Opioiden verschiedene Geschlechtsunterschiede bezüglich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (inkl. Nebenwirkungen) gibt [2,3].

Die massgeblichen Unterschiede im Metabolismus ergeben sich aber aufgrund genetischer, geschlechtsunabhängiger Variabilitäten. Körpergewicht und das unterschiedliche Verteilungsvolumen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Die Dosisfindung muss deshalb bei Frauen gleich wie bei Männern individuell und klinisch ermittelt werden.

Empfehlungen

- ➔ Die optimalen Dosierungen der Substitutionsmittel sind bei Frauen wie bei Männern gleich nach denselben klinischen Parametern zu ermitteln [GCP].

Referenzen

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
2. Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. Drug Alcohol Depend. 2011;118:479-83.
3. Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. Anesth Analg. 2008;107:83-95.

V 2 Kontrazeption

Grundlagen

Amenorrhoe kommt bei Frauen mit Konsum von illegalen Substanzen oft vor. Eine Schwangerschaft ist dadurch aber nicht ausgeschlossen, weil eine Ovulation gleichwohl stattfinden kann. Der Ovulationszyklus normalisiert sich unter einer SGB häufig, auch wenn es nicht zu regelmässigen Monatsblutungen kommt. Kontrazeptiva interagieren nicht mit den Substitutionsmedikamenten.

Empfehlungen

- Drogenabhängigen Frauen und Männern muss erklärt werden, dass trotz einer Amenorrhoe bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr ein Schwangerschaftsrisiko besteht [A].
- Angesichts der unstablen Lebenssituation vieler Abhängiger, ist eine Kontrazeption höchst empfehlenswert (Kontrazeptiva mit relativ geringen Anforderungen an die Compliance bei der Frau wie Dreimonats-spritze, implantiertes Hormonstäbchen oder Spirale). Eine Kupferspirale ist wegen dem erhöhten Anämierisiko bei Frauen nicht zu empfehlen [B].
- Bei sexuellem Risikoverhalten (Prostitution, Gelegenheitskontakte) ist zusätzlich für beide Geschlechter der Gebrauch von Präservativen zu empfehlen (Femidom, Kondom) [B].

V 3 Schwangerschaft

Grundlagen

Psychoaktive Substanzen als kleine und lipophile Moleküle gelangen über die Plazenta in den fötalen Kreislauf und wirken demzufolge auch auf den Fötus (Wirkung auf das ZNS, Gewöhnung, Toleranz). Bei illegalem Drogenkonsum sind, auf Grund der schwankenden Substanzkonzentrationen und den sozialen Umständen, die Komplikationsrisiken für werdende Mütter und Föten sehr gross.

Die Studien über Schwangerschaft und Substitution befassen sich nur mit Methadon und Buprenorphin. SGB senken die Mortalität der Schwangeren und des Fötus sowie Früh- und Fehlgeburten [1,2]. Ob der SGB mit Methadon oder mit Buprenorphin den Vorzug zu geben ist, lässt sich zum heutigen Zeitpunkt nicht sagen. Die Retention in der Behandlung scheint auch in der Schwangerschaft mit Methadon besser, jedoch ist das neonatale Entzugssyndrom des Neugeborenen geringer, wenn die Mutter mit Buprenorphin substituiert wird [1,3,4]. Wegen der Vergrößerung des zirkulierenden Volumens und der metabolischen Veränderungen während der Schwangerschaft, die zu einem beschleunigten Methadonabbau führen, ist eine Erhöhung der Methadondosis in der Schwangerschaft häufig, aber nicht immer notwendig. Die Mehrheit der Frauen scheint eine Dosiserhöhung von etwa 20% von Buprenorphin und Methadon zu benötigen, vor allem im 2. Trimenon [4,5]. Auch wenn in jedem Fall noch heutigem Wissen eine SGB der Mutter während der Schwangerschaft für

Mutter und Kind unbestrittene Vorteile haben, ist heute noch nicht restlich geklärt, was diese für die intra-uterine und postnatale Entwicklung des Kindes bedeuten [6,7] (s. Kap. V 5 *Entwicklungsstörungen beim Kind*). In Anbetracht der multiplen Probleme einer solchen Schwangerschaft ist eine gute somato-psycho-soziale Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt angezeigt [8].

Empfehlungen

- ➔ Schwangeren Opioidabhängigen ist eine SGB dringend zu empfehlen [A].
- ➔ Schwangerschaften bei Opioidabhängigen gelten als Risikoschwangerschaften. Oft wird die entsprechend notwendige Schwangerschaftsvorsorge erst möglich, wenn die Schwangere in eine SGB eingebunden werden kann [B].
- ➔ In der Schwangerschaft können Methadon und Buprenorphin verordnet werden [B].
- ➔ Ein Entzug ist wegen des Risikos eines fetalen Distresses vor allem im ersten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert [C]. Wird trotzdem ein Entzug während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen, sind allfällig mögliche Vorteile immer gegenüber dem Rückfallrisiko abzuwägen, das weitere Gefahren für Fötus und Mutter nach sich zieht.
- ➔ Unter der Peak-Plasmakonzentration nach einer einzigen Tagesdosis können sich die Herzfrequenz und die Kindsbewegungen verringern, weshalb in der Schwangerschaft ein dose splitting angezeigt ist [B].
- ➔ Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung beim Substitutionsmittel muss regelmässig klinisch überprüft werden (Entzugssymptome) [B].
- ➔ Aufklärung der werdenden Mutter über die Risiken für das Kind bei Konsum anderer psychoaktiver Substanzen während der Schwangerschaft (einschliesslich Tabak) [C].
- ➔ Eine Reduzierung der Substitutionsdosis als Vorbereitung auf die Geburt ist nicht indiziert [B], sollte jedoch nach der Niederkunft angesprochen werden.
- ➔ Der Bedarf an zusätzlicher sozialer Unterstützung ist systematisch zu prüfen. Sie ist nötigenfalls einzuleiten. Die Koordination der medizinischen, sozialen und vormundschaftlichen Massnahmen ist von zentraler Bedeutung [C].
- ➔ Die weitere Entwicklung muss zwingend beobachtet und professionell begleitet werden, da Verhaltensstörungen bei den Kindern häufig sind [C].

Referenzen

1. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD002207.
2. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
3. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New Engl J Med.* 2010;363:2320-31.
4. Bakaysa S, Heil S, Meyer M. Buprenorphine dose changes during gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:(abstr. 833).
5. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:347-53.
6. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. *J Addict Dis.* 2010;29:259-76.
7. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F457-60.
8. Brulet C, Chanal C, Ravel P, Mazurier E, Boulot P, Faucherre V. Un suivi multidisciplinaire et un soutien psychosocial diminuent les complications de la dependance aux opiaces chez les femmes enceintes 114 grossesses suivies en 5 ans. *Presse Med.* 2007;36:1571-80.

V 4 Neonatale Problemstellungen

Grundlagen

Etwa zwei Drittel der Neugeborenen von Müttern unter SGB haben Entzugssymptome (neonatales Abstinenzsyndrom = NAS), die nach 24-48 Stunden auftreten und ein Maximum nach drei bis vier Tagen aufweisen, aber auch später noch auftreten können.

Die Substitutionsdosis spielt keine entscheidende Rolle beim Entstehen eines NAS [1]; die starken Variationen bei der Intensität der Symptome, ihrem Auftreten und ihrer Dauer hängt in der Regel mit dem Konsum weiterer Substanzen zusammen. Unter Buprenorphin scheint die Entzugsdauer kürzer zu sein als unter Methadon [2], aber die Retention der Mütter in der SGB ist schlechter.

Das Entzugssyndrom des Neugeborenen kann relativ gut behandelt werden, scheint schwächer zu sein, wenn gestillt wird (auf langsames Abstillen achten) [3], und kann durch eine Titrierung, vorzugsweise mit einer alkoholfreien Morphinelösung und eventuell unter Zusatz von Clonidin oder Phenobarbital [4,5], gemildert werden.

Empfehlungen

- ➔ Die Entbindung von Müttern unter SGB muss in einem Spital stattfinden, da Geburten in Substitutionsbehandlung als Risikogeburten gelten. Ausserdem können Schutzmassnahmen für das Kind am besten in spezialisierten Spitälern sichergestellt werden [C].
- ➔ Das Stillen durch Frauen, die psychotrope Medikamente wie Substitutionsmittel einnehmen, wird in der Regel empfohlen [B].

Referenzen

1. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome - systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2010;105:2071-84.
2. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New Engl J Med* 2010;363:2320-31.
3. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Harrow C, Schroeder JR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics*. 2008;121:106-14.
4. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002059.
5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002053.

V 5 Entwicklungsstörungen beim Kind

Grundlagen

Die in utero-Wirkung der Substitution auf die Entwicklung des Kindes ist schwer einzuschätzen, da sie von zahlreichen medizinischen, psychologischen und sozialen Faktoren abhängt.

Kinder von Müttern in SGB können Entwicklungs- und Verhaltensstörungen aufweisen, die mit Problemen der Hirnentwicklung verbunden sein können (vermindertes neuroanatomisches Volumen und feinerer Cortex). Diese Entwicklung wird auf jeden Fall durch genetische Faktoren, Ernährung, dem Gebrauch psychoaktiver Substanzen und Medikamenten und interkurrente Krankheiten beeinflusst. In vivo Studien (bei Ratten und Mäusen) deuten auf einen direkten Effekt von Opioiden (Morphin, Buprenorphin, Methadon) während der Embryogenese auf die Gliogenese und die Apoptose der Neurone hin. Klinische Studien zu in utero einzig

Opioiden ausgesetzten Kindern fehlen jedoch [1-5].

Die Kinder heroinabhängiger Mütter haben ein höheres Risiko für Schielen und plötzlichen Kindstod. Die Langzeitentwicklung der Kinder wird durch multiple Faktoren beeinflusst, inklusive durch das Geburtsgewicht, einer eventuellen Frühgeburtlichkeit, physischem Wachstum, Intelligenzniveau, den sozialen Kompetenzen und dem sozialen Umfeld [6].

Empfehlungen

➔ Die Nachkommenschaft von abhängigen Eltern unterliegt einem Risiko für Entwicklungs- und Verhaltensstörungen. Eine regelmässige Betreuung durch einen Hausarzt, Pädiater, eventuell ergänzt durch einen Kinderschutzdienst wird empfohlen [GCP].

Referenzen

1. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Siqveland T, Fjell AM, Bjørnebekk A, Smith L. Effects of prenatal opiate exposure on brain development-a call for attention. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:390.
2. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol.* 2011;17:495-519.
3. Woodward LJ, Spencer C, Weisenfeld N, Watts N, Warfield S. Infants exposed to methadone during pregnancy have reduced brain tissue volume. *J Paediatr Child Health* 2010;46:52.
4. Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatr Neurol.* 2012;47:1-6.
5. Whitham JN, Spurrier NJ, Sawyer MG, Baghurst PA, Taplin JE, White JM, Gordon AL. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:280-8.
6. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;404:36-9.

V 6 Interkulturalität und SGB

Grundlagen

In der Schweiz sind mit steigender Tendenz zirka 20% der in SGB stehenden Patienten Migranten oder Personen mit migrationsspezifischem Hintergrund (zweite/dritte Generation).

Zum einen führen sprachliche und soziokulturelle, manchmal auch ausländerrechtliche Hindernisse zum eingeschränkten Erfolg der SGB (Malcompliance). Weitere Gründe sind unzureichende Kenntnisse über die Bedeutung illegaler Drogen in der anderen und fremden Kultur, über Abhängigkeitserkrankungen und deren Therapie, sowie mangelndes Vertrauen zum Therapeuten und zur Behandlungsstrategie. Hinzu kommt, dass durch die bikulturelle Sozialisation der Migranten die Erwartungen der Eltern oft im Widerspruch zur erlebten Realität des Patienten stehen (Doppelbotschaften). Das Bildungsniveau und der Qualifikationsstand wie auch die Chancen im Arbeitsmarkt unterscheiden sich erheblich zwischen jugendlichen Migranten und Schweizer Jugendlichen. In vielen Bereichen des öffentlichen Lebens werden Migranten Unkenntnis und Unverständnis entgegengebracht. Kommt noch eine Abhängigkeitserkrankung hinzu, potenzieren sich die Stigmatisierungen. Folge davon sind Diskriminierungserfahrungen, Orientierungsprobleme, sozialer Ausschluss und damit verbunden ein stark tangiertes Selbstwertgefühl. Der bei Asylbewerbern und «Sans-Papiers» irreguläre Aufenthaltsstatus führt zusätzlich zu einer psychosozialen Belastung.

Zum anderen fehlt weitgehend die transkulturelle Kompetenz in der Behandlung von Abhängigkeitserkrankten. Oft differieren die Sichtweisen zwischen Migranten und ihren Therapeuten und Betreuern, da die Bedeutungsinhalte und Symbole in den verschiedenen Sprachen, Krankheitserklärungsmodelle sowie die Vorstellungen zur Heilung nicht kongruent sind und die Wichtigkeit der Kernfamilie und geschlechtsspezifi-

sche Aspekte nicht immer übereinstimmen. Nonverbale und extraverbale Kommunikation kann wichtige therapeutische Signale enthalten, die in der gemeinsamen Sprache entschlüsselt werden können.

Empfehlungen

- Benützung der Muttersprache des Patienten oder der Einbezug eines transkulturell spezialisierten Übersetzungsdienstes in Therapien/Behandlungen erhöhen signifikant den gewünschten Therapieerfolg und sind deshalb zu empfehlen. Es sollte jedoch vermieden werden, ein Familienmitglied des Patienten als Übersetzer einzusetzen (Überforderung, Co-Abhängigkeit). In der Schweiz existieren viele, im medizinischen Bereich spezialisierte interkulturelle Übersetzungsdienste [GCP].
- Gemeinsam mit dem Patienten ist eine Schlüsselperson zu definieren, die den soziokulturellen Kontext und die migrationsbedingten Probleme kennt. Sie soll auch in der Lage sein, zwischen den soziokulturellen Barrieren des Therapeuten und Patienten zu vermitteln [GCP].
- Bedeutsam sind der zusätzliche Beizug von Experten aus den «Communities» der Migranten selbst sowie die aktive Einbindung der Familienangehörigen [GCP].
- Die Ausarbeitung einer «Empowerment-Strategie» ist notwendig, damit die vorhandenen Ressourcen, das Selbstwertgefühl und die Eigenverantwortlichkeit des abhängigkeiterkrankten Migranten gestärkt werden können [GCP].
- Bei Migranten mit posttraumatischem Stresssyndrom kann eine zur SGB parallel laufende Psychotherapie sinnvoll sein [GCP].
- Im Verlauf der SGB von Patienten mit Migrationshintergrund soll ein reger Austausch mit auf Migration spezialisierten Beratungsstellen oder Institutionen stattfinden, damit die Behandlungskontinuität gewährleistet werden kann [GCP].

Referenzen

1. Salman R, Tuna S, Lessing A. (Hrsg) 1999. Handbuch interkulturelle Suchthilfe: Modelle, Konzepte und Ansätze der Prävention, Beratung und Therapie. Psychosozial Verlag.
2. Infodrog (Hrsg.) 2009. Migrationsgerechte Suchtarbeit. Texte von der Praxis für die Praxis:
http://www.infodrog.ch/index.php/materialien.html?file=tl_files/templates/InfoDrog/user_upload/materialien_de/Handbuch_Migration.pdf

Nützliche Websites

Website zu Migration und Gesundheit des BAG: <http://www.miges.admin.ch/>

Regionale Vermittlungsstellen für interkulturelle Übersetzungen:

<http://www.inter-pret.ch/interkulturelles-uebersetzen/die-regionalen-vermittlungsstellen.html>

V 7 Älter werdende Opioidabhängige

Grundlagen

Das durchschnittliche Alter der in Substitution stehenden Patientengruppe ist steigend [1]. Im Laufe des nächsten Jahrzehnts dürfte eine beachtliche Gruppe von substituierten und nicht substituierten Opioidabhängigen auf die Infrastruktur von Alters- und Pflegebetreuungsrichtungen angewiesen sein. Spezifische Alterserkrankungen werden bei ihnen durchschnittlich früher und häufiger auftreten als bei der Normalpopulation der Betagten [2,3,4]. Dazu gehören Osteoporose mit erhöhter Frakturgefahr, Mangel- oder Fehler-

nährung, chronische Infektionserkrankungen (HIV-Infektion, virale Hepatitiden) sowie Leber- und Niereninsuffizienz, Atem- und Herz-Kreislaufbeschwerden (v.a. nikotin- und alkoholbedingt) und multifaktoriell bedingte kognitive Einschränkungen [3,5]. Mit dem Alter verändert sich auch der Metabolismus des Körpers. Zugeführte Substanzen werden in der Regel weniger schnell abgebaut, Dosisanpassungen können notwendig werden.

Damit Opioidabhängige bei zunehmender Immobilität und Pflegebedürftigkeit möglichst lange im gewohnten Umfeld betreut werden können, müssen Ressourcen des sozialen und medizinischen Hilfsystems flexibel genutzt werden [6]. Sollte eine Versorgung zu Hause nicht mehr möglich sein, kommen unterschiedliche Formen der Unterbringung in Frage, neben dem „Betreuten Wohnen“ auch das Leben im Alters- und Pflegeheim [6].

Empfehlungen

- Es soll versucht werden, pflegebedürftige Opioidabhängige unter Substitutionstherapie solange wie möglich in der häuslichen Umgebung zu versorgen. Dazu sollen Spitexdienste in die SGB eingeführt werden. Die ärztliche Versorgung im häuslichen Umfeld ist bei Immobilität durch die substituierenden Ärzte und Institution zu gewährleisten [C].
- Angebote von SGB in Alters- und Pflegeeinrichtungen sollen durch Kooperationen von suchtmmedizinischen Einrichtungen, Grundversorgern und Leitern von Alters- und Pflegeheimen geschaffen werden [C].

Referenzen

1. Maffli E, Delgrande Jordan M. Altersentwicklung in der Suchthilfe: neue Herausforderungen für die Praxis? SuchtMagazin. 2010;3:16-9.
2. Rajaratnam R, Sivesind D, Todman M, Roane D, Seewald R. The aging methadone maintenance patient: treatment adjustment, long-term success, and quality of life. J Opioid Manag. 2009;5:27-37.
3. Rosen D, Smith ML, Reynolds CF 3rd. The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16:488-97.
4. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. J Psychiatr Pract. 2009;15:227-34.
5. Gonzalez R, Cherner M. Co-factors in HIV neurobehavioural disturbances: substance abuse, hepatitis C and aging. Int Rev Psychiatry. 2008;20:49-60.
6. Duersteler K, Vogel M. Substitutionsbehandlungen kommen in die Jahre – die PatientInnen auch. SuchtMagazin. 2010;3:29-33.

V 8 Fahreignung und Fahrfähigkeit

Grundlagen

Die wenigen existierenden Studien zu Fahreignung (= Fahrtauglichkeit: allgemein psychische und physische Voraussetzungen für das sichere Lenken eines Motorfahrzeuges) und Fahrfähigkeit (= Fahrtüchtigkeit: situations- und zeitbezogene psychische und physische Befähigung zum sicheren Lenken eines Motorfahrzeuges) unter konstanter Opioiddosierung – sei es in der Behandlung chronischer Schmerzen oder unter Substitutionsbedingungen – gelangen alle zum Schluss, dass die optimale Einstellung und die regelmäßige Einnahme eines Opioids die Eignung und die Fähigkeit generell nicht aufhebt, und zwar unabhängig vom eingenommenen Opioid und von der Höhe der Dosierung. Die Dosis muss jedoch fest etabliert sein. Bei Beginn oder Neueinstellung einer Opioidbehandlung sollte der Patient für ca. 2-3 Wochen nicht Auto fahren. Bei Patienten in SGB spielen weitere Faktoren wie Persönlichkeitsstruktur in Bezug auf die Fahreignung sowie zusätzlich eingenommene psychotrope Substanzen oder vom Arzt verschriebene Medikamente (z.B. Benzodiazepine, Antidepressiva) bei der Beurteilung der Fahrfähigkeit eine wichtige Rolle.

Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, die unter SGB stehenden Patienten eingehend über die Risiken beim Autofahren aufzuklären und gegebenenfalls zu raten, kein Fahrzeug zu lenken. Es ist auch klar festzuhalten, dass die Verantwortung und der Entscheid, Auto zu fahren, nicht beim Arzt, sondern ausschliesslich beim Patienten liegen [1-4]. Im Falle einer klar festgestellten Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, kann der Arzt dies den zuständigen Behörden melden [5].

Empfehlungen

- Ist eine Substitutionsdosis etabliert (nach wenigen Wochen), liegt kein Nebenkonsum vor (Urinkontrolle und klinische Beurteilung) und sprechen keine Persönlichkeitsfaktoren gegen verantwortungsvolles Handeln im Strassenverkehr, so ist eine grundsätzliche Verneinung der Fahreignung und Fahrfähigkeit nicht angebracht. Im Zweifelsfall soll eine individuelle Abklärung vorgenommen werden (z.B. eine Untersuchung von psychomotorischen Fähigkeiten oder von Persönlichkeitsfaktoren) [GCP].
- Bei Beginn oder Neueinstellung einer SGB sollte der Patient angehalten werden, nicht Auto zu fahren [GCP].
- Mit einer angemessenen Aufklärung des Patienten ist die juristische Verantwortung des Arztes erfüllt. Das Aufklärungsgespräch sollte in der Krankengeschichte des Patienten dokumentiert sein [GCP].
- Fahruntaugliche Patienten können von Ärzten den zuständigen Behörden gemeldet werden (Aufsichtsbehörde der Ärzte und Strassenverkehrsamt) [GCP].

Referenzen

1. Bernard JP, Mørland J, Krogh M, Khiabani HZ. Methadone and impairment in apprehended drivers. *Addiction*. 2009;104:457-64.
2. Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123:91-7.
3. Sabatowski R, Berghaus G, Lorenz J, Bingel U, Brunnauer A, Strumpf M, Albrecht M, Radbruch L. Aktueller Stand der Beurteilung des Opioidinflusses auf die Fahrsicherheit. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133 Suppl 2:S47-50.
4. Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K, Berghaus G, Petzke F, Sabatowski R. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:190-7.
5. SR 741.01 Strassenverkehrsgesetz (SVG), Art. 14 Abs. 4.

V 9 Arbeitsfähigkeit

Grundlagen

Von Versicherungen werden immer wieder Vorbehalte bezüglich der Arbeitsfähigkeit von substituierten Patienten angebracht, beispielsweise beim Bedienen von schwerem Arbeitsgerät. Zu diesem Thema konnte keine wissenschaftliche Literatur gefunden werden.

Empfehlungen

- Arbeitsfähigkeit soll analog zur Frage der Fahreignung und Fahrfähigkeit behandelt werden, d.h. die Arbeitsfähigkeit ist nicht generell aufgehoben und ist im Zweifelsfall individuell abzuklären. Rechtliche Einschränkungen bei bewilligungspflichtigen Tätigkeiten sind zu berücksichtigen [C].

V 10 SGB bei stationärer Unterbringung

Allgemeines

Die wissenschaftliche Literatur zu Methadonbehandlungen bei stationärer Unterbringung ist sehr spärlich, obschon reiche und beweiskräftige Erfahrungen dazu bestehen. Eine stationäre Unterbringung bietet gewisse Vorteile für eine SGB.

V 10.1 SGB im Spital

Grundlagen

Durch einen Spitaleintritt wird in der Regel bei Abhängigen die übliche Drogenzufuhr (illegal oder verschrieben) unterbrochen, was zu einem Drogenentzugssyndrom führt. Ein Drogenentzug stellt immer eine grosse Belastung dar, weshalb sehr genau abgewogen werden muss, ob dieser den Patienten zugemutet werden kann. Eine bereits vorbestehende SGB muss im Spital fortgesetzt werden. Ferner bietet eine Hospitalisierung die Gelegenheit bei nicht Substituierten eine SGB einzuleiten [1,2,3].

Empfehlungen

- Der Zeitpunkt einer somatischen oder psychiatrischen Behandlung, insbesondere wenn sie notfallmässig erfolgen muss, ist in der Regel nicht geeignet, um einen Entzug durchzuführen [GCP].
- Eine bestehende SGB muss bei Eintritt ins Spital (somatisch und psychiatrisch) weitergeführt werden. Ungenügende Dosierungen sollen angepasst werden [GCP].
- Bei nicht substituierten Patienten kann eine SGB ohne weiteres im somatischen wie auch im psychiatrischen Spital begonnen werden. Dies kann sogar zwingend sein, um zu verhindern, dass die Patienten wegen Entzugssymptomen die Behandlung vorzeitig abbrechen [GCP].
- Nach Entlassung soll dem Patienten empfohlen werden, die SGB weiterzuführen (Hausarzt, Apotheker, Zentrum). Es ist Aufgabe des Spitals, die Weiterbehandlung vorzubereiten und mit den entsprechenden Institutionen Kontakt aufzunehmen und die notwendigen Meldungen an die Behörden vorzunehmen [GCP].
- Falls die Patienten Entzugssymptome aufweisen und es nicht innert nützlicher Frist möglich ist abzuklären, ob schon eine SGB besteht, und im Spital keine Substitutionsmedikamente zur Verfügung stehen (z.B. in der Nacht), kann den Patienten zur Überbrückung 20 mg Morphin vierstündlich per os verabreicht werden [GCP].

Referenzen

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug misuse Opioid detoxification. NICE clinical guideline 52 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. 2007: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG52NICEGuideline.pdf>
2. Haber PS, Demirkol A, Lange K, Murnion B. Management of injecting drug users admitted to hospital. Lancet. 2009;374:1284-93.
3. Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007: http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf

V 10.2 SGB im Gefängnis

Grundlagen

Eine pharmakologische Therapie der Opioidabhängigkeit muss allen Personen, inklusive Personen im Gefängnis zugänglich sein (s. Kap. I 4 *Ethik und internationales Menschenrecht*) [1].

Verhaftete Heroinabhängige erleiden in der Haft ohne entsprechende Behandlung Entzugserscheinungen. In diesem Zustand sind sie während Tagen nicht einvernahmefähig, was die Haftdauer ungebührlich verlängern kann. Weder im Polizeigewahrsam noch im Gefängnis darf es zu einer Zwangsabstinenz kommen (s. Kap. I 4 *Ethik und internationales Menschenrecht*) [2,3].

Opioide sind auch im Gefängnis Therapie der ersten Wahl, um Entzugssymptome zu kontrollieren. Eine Inhaftierung bietet die Möglichkeit eine SGB zu beginnen.

Bereits bestehende SGB sind nach Überprüfung der Dosierung weiterzuführen. Es müssen bei einer Fortführung der Behandlung aber mehrere Faktoren berücksichtigt werden, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden: Patienten in Freiheit nehmen oft nicht die gesamte Dosis ein oder konsumieren zusätzlich stimulierende Substanzen und die Überwachung der Einnahme im Gefängnis ist in der Regel besser als in Freiheit. Entsprechend muss die Dosis tendenziell eher reduziert werden [4].

Bei einer Unterbrechung der Substitutionsbehandlung von 48 Stunden oder länger, ist ein Verlust der Opiattoleranz zu berücksichtigen und die Dosierung entsprechend anzupassen [3,4].

Im Strafvollzug konsumieren Abhängige eher weniger Drogen, jedoch sind die mit dem Konsum verbundenen Risiken wie gemeinsamer Gebrauch der Spritzen erhöht. Falls die Patienten während der Haft nicht substituiert wurden, ist die Zeit nach der Entlassung besonders gefährlich. Die Abhängigen verlieren in der Haft innert weniger Tage ihre Opiattoleranz und viele konsumieren unmittelbar nach der Entlassung oder während Hafturlauben wieder die gewohnte und wegen der mangelnden Toleranz jetzt toxische Menge. SGB schützen während der Inhaftierungen vor Heroinkonsum und risikoreichem Spritzenverhalten und wirken nach der Entlassung protektiv gegenüber Überdosierungen und erhöhen die Chance für die Weiterführung der SGB in der Gemeinde [1,3,5-13].

Besteht bei Entlassung ein manifestes Risiko für die Wiederaufnahme von Konsum und Überdosen, muss als Entlassungsvorbereitung eine SGB ins Auge gefasst werden. Die Aufdosierung erfolgt wie im ambulanten Setting.

Vorzugsweise ist die Überwachung der Einnahme und die Verabreichung in flüssiger Form vorzusehen [4]. Eine Einnahme am Morgen ermöglicht eine bessere Überwachung hinsichtlich einer möglichen unbeabsichtigten Überdosierung oder einer kumulativen Wirkung eines Beigebrauchs (verschrieben oder nicht verschrieben).

Bei Eintritt in den Strafvollzug ist auch auf eine Weiterführung von medikamentösen Therapien somatischer Erkrankungen zu achten. Insbesondere bei HIV- und Hepatitis- Behandlung ist auf eine ununterbrochene Medikamenteneinnahme Wert zu legen, da sonst die Gefahr von Resistenzentwicklungen und Therapieversagen droht.

Strukturell sind heute die Gesundheitsdienste in den Gefängnissen der Schweiz teilweise immer noch zu stark von den Vollzugsorganen abhängig. Das führt dazu, dass diese Dienste nicht unabhängig handeln können und zudem die persönlichen Gesundheitsdaten ungenügend geschützt sind [14]. Dosisreduktionen der Substitutionsmedikamente als Sanktionen bei Verstössen gegen die Gefängnisordnung sind als Körperstrafen zu taxieren, die im schweizerischen Rechtssystem definitiv nicht vorgesehen sind.

Empfehlungen

- ➔ Entzugssymptome müssen mit Opioiden und gemäss den gleichen Indikationen wie bei Patienten in Freiheit behandelt werden [GCP].
- ➔ Eine erzwungene Abstinenz muss vermieden werden [GCP].
- ➔ Bei Untersuchungshaft und Vollzug sind bereits bestehende SGB weiterzuführen [GCP].
- ➔ Bei Opioidabhängigen, die nicht in einer SGB stehen, ist in der Regel das Einleiten einer SGB unter Haftbedingungen angezeigt, um sie vor Gefahren von Risikoverhalten in der Haft und vor Überdosierungen bei Urlauben und Entlassung zu schützen, sowie um die Weiterführung der SGB nach Haftentlassung zu erleichtern [A].
- ➔ Dosisreduktionen des Substitutionsmedikaments als Sanktion bei Verstössen gegen die Gefängnisordnung sind menschenrechtswidrig und somit verboten [GCP].
- ➔ Um alle ethischen Standards zu erfüllen, sollten die Gesundheitsdienste unabhängig von den Vollzugsstrukturen organisiert sein [GCP].

Referenzen

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB). Pharmaceutical Care of Detainees in Police Custody - cited in: Department of Health (England) and the devolved administrations. 2007: http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf
3. Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007: http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf
4. Westra M, de Haan HA, Arends MT, van Everdingen JJ, Klazinga NS; Centraal BegeleidingsOrgaan. [Guideline 'Medicinal care for drug addicts in penal institutions']. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A726.
5. Gordon MS, Kinlock TW, Miller PM. Medication-assisted treatment research with criminal justice populations: challenges of implementation. Behav Sci Law. 2011;29:829-45.
6. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: findings at 6 months post-release. Addiction. 2008;103:1333-42.
7. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. Treating drug abuse and addiction in the criminal justice system: improving public health and safety. JAMA. 2009;301:183-90.
8. Hedrich D, Alves P, Farrell M, Stöver H, Møller L, Mayet S. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. Addiction. 2012;107:501-17.
9. Cropsey KL, Lane PS, Hale GJ, Jackson DO, Clark CB, Ingersoll KS, Islam MA, Stitzer ML. Results of a pilot randomized controlled trial of buprenorphine for opioid dependent women in the criminal justice system. Drug Alcohol Depend. 2011;119:172-8.
10. Leach D, Oliver P. Drug-related death following release from prison: a brief review of the literature with recommendations for practice. Curr Drug Abuse Rev. 2011;4:292-7.
11. McKenzie M, Zaller N, Dickman SL, Green TC, Parikh A, Friedmann PD, Rich JD. A randomized trial of methadone initiation prior to release from incarceration. Subst Abuse. 2012;33:19-29.
12. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 12 months postrelease. J Subst Abuse Treat. 2009;37:277-85.
13. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. Drug Alcohol Depend. 2003;72:59-65.
14. Zentrale Ethikkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Staatliche Autorität und Medizinisches Ethos. SAeZ. 2012;93:312-8.

V 10.3 SGB bei stationären Drogentherapien

Grundlagen

Verschiedene stationäre Drogentherapiezentren nehmen mittlerweile auch substituierte Patienten auf. Damit wird dieser Gruppe, die bisher davon ausgeschlossen war, eine soziale Rehabilitation in stationärem Rahmen ermöglicht. Substituierte können in solchen Einrichtungen mit einer ähnlichen Erfolgsrate rehabilitiert werden wie nicht substituierte Patienten [1]. Die Einrichtungen müssen eine enge Zusammenarbeit mit medizinischen Fachpersonen (Ärzte, Pflege) und einen sicheren Rahmen der SGB gewährleisten.

Empfehlungen

➔ Stationäre Drogentherapiezentren können substituierte Patienten aufnehmen, sofern eine Zusammenarbeit mit Gesundheitsfachleuten und ein klarer Rahmen zur Verschreibung und Abgabe der SGB gegeben sind [GCP].

Referenzen

1. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. *Drug Alcohol Depend.* 2009;100:100-6.

Danksagung

Wir danken dem Bundesamt für Gesundheit in Bern für die finanzielle Unterstützung der vorliegenden Arbeit und allen Beteiligten, die mit Texten und Rückmeldungen zum Gelingen der vorliegenden Arbeit Wesentliches beigetragen haben.